

6 • PUBBLICAZIONI SECONDARIE: REVISIONI SISTEMATICHE

Abbiamo portato a termine la nostra rassegna di studi primari di MBE relativi a terapia, diagnosi, eziologia e fattori causali, storia naturale e prognosi. L'ordine in cui sono stati presi in considerazione riflette la rispettiva prevalenza di questi studi nella letteratura delle scienze sanitarie. Per completare la nostra conoscenza dei tipi di studi sperimentali più utili a chi pratica la MBE, passiamo ora alle pubblicazioni secondarie. Le pubblicazioni secondarie sono così dette in quanto i ricercatori prendono i dati da studi precedentemente pubblicati o non pubblicati, ne riassumono ed analizzano i risultati combinati, traggono conclusioni e pubblicano i loro risultati come revisioni sistematiche, linee-guida di pratica clinica o analisi economiche. Molti clinici ritengono che una sintesi di molti studi originali sia una pubblicazione migliore, con un maggiore potere di evidenza ed un più grande potenziale di influenza sulle decisioni cliniche rispetto ad uno studio singolo. Molti iniziano la ricerca di evidenze sperimentali a supporto del proprio quesito clinico con una ricerca di articoli di revisione sistematica.

REVISIONI SISTEMATICHE E METANALISI

La medicina basata sulle evidenze ha adottato ed ulteriormente sviluppato un nuovo tipo di rassegna, denominate revisioni sistematiche. Un articolo di revisione sistematica è simile per molti aspetti ad un articolo di rassegna convenzionale (anche detto revisione narrativa) ma ne differisce in almeno due aspetti principali. Il "nuovo" tipo di revisione o rassegna è basato esplicitamente sulla revisione sistematica dell'evidenza, piuttosto che sulla commistione inestricabile dell'evidenza con le opinioni. Le rassegne tradizionali spesso sono più narrative e non usano analisi numeriche o altre analisi comparative tra studi per sintetizzare i risultati degli studi originali e

giungere quindi alle conclusioni cliniche. Le rassegne tradizionali sono in genere più utili quando si deve comprendere un argomento nuovo o particolarmente complesso. Gli studenti apprezzano le rassegne tradizionali o narrative, dato che assomigliano di più a capitoli di libri che riassumono un argomento ampio, quale ad esempio l'uso degli interferoni alfa e beta e come essi stanno modificando la gestione clinica delle malattie neurologiche. Le revisioni sistematiche hanno più spesso una base clinica e sono fatte per rispondere a problemi clinici più ristretti e focalizzati, quali ad esempio l'efficacia (funziona nel mondo "reale"?) e la sicurezza dimostrate dall'interferone beta negli studi primari per la prevenzione delle recidive della sclerosi multipla.

Gli articoli di revisione sistematica devono chiaramente dichiarare perché viene fatta la rassegna, cioè lo scopo. Per esempio, Tryba¹ ha completato una revisione sistematica con lo scopo esplicito di valutare l'efficacia teorica (funzionano in un mondo "ideale"?) degli antiacidi, degli H₂-antagonisti, della pirenzepina e del sucralfato nella prevenzione delle emorragie dovute a ulcere da stress, ed ha confrontato l'incidenza (nuovi casi) di polmoniti e decessi in adulti che hanno ricevuto questi farmaci mentre erano ricoverati in reparti di terapia intensiva. La necessità di avere una dichiarazione esplicita degli scopi è simile a quella degli studi primari, in quanto ogni studio deve definire e stabilire il problema per cui viene svolta la ricerca prima che la ricerca stessa abbia inizio.

Inoltre, i metodi utilizzati per ricercare gli studi primari (per esempio strategie di ricerca, rassegna di bibliografie di altri articoli di revisione e contatti con gli autori di studi importanti e di rilievo) devono tutti essere descritti. Per illustrare questo concetto, Hatala et al.² hanno inserito nella loro revisione sistematica la seguente descrizione del processo di ricerca delle fonti:

"Gli studi sono stati identificati in base ad una ricerca su MEDLINE (dal 1966 all'aprile 1995) utilizzando le parole chiave *aminoglycosides* (esplosa), *drug administration schedule* ed *adult*. Altri articoli sono stati identificati tramite la ricerca manuale di riviste selezionate di malattie infettive dal novembre 1994 all'aprile 1995 e consultando la bibliografia di rassegne, *position paper* ed articoli identificati. Gli autori principali di articoli scelti sono stati contattati per ottenere una lista di articoli potenzialmente rilevanti".

Avendo a disposizione le informazioni sulle strategie di ricerca possiamo, volendo, replicare il processo di ricerca ed esaminare le evidenze (articoli originali) che gli autori hanno usato per analizzare, giungere alle conclusioni e stilare raccomandazioni. Senza le informazioni sulle strategie di ricerca non possiamo distinguere fra fatti ed idee arbitrarie, evidenza e speculazione.

Storia delle revisioni sistematiche

La metodologia delle revisioni sistematiche è stata sviluppata e perfezionata nelle discipline dell'educazione e della psicologia alla fine degli anni Sessanta e nei primi anni Settanta, sebbene la letteratura contenga alcuni esempi di epoche precedenti. Uno dei primi esempi fu pubblicato nel 1904 da Pearson sul *British Medical Journal*. Questo autore presentò i dati combinati sulle febbri enteriche³ partendo da dati forniti dall'esercito britannico in India e Sudafrica. Un altro lavoro classico fu pubblicato da Goldberger nel 1907 sul *Bulletin of the Hygienic Laboratory*.⁴ L'articolo riuniva i dati sulle percentuali di trasmissione della febbre tifoide usando dati provenienti da segnalazioni pubblicate fra il 1881 e il 1906. Uno dei più influenti creatori della metodologia delle revisioni sistematiche nel campo delle scienze sociali fu G.V. Glass, il cui manuale del 1981 è usato ancor'oggi.⁵ Glass è stato anche il primo ad usare il termine "metanalisi". I ricercatori nelle discipline mediche si resero conto rapidamente che questo tipo di metodologia era utile per risolvere problemi clinici. Uno dei primi articoli di revisione sistematica ben fatti fu scritto da Linus Pauling ed aveva come oggetto l'utilità della vitamina C nel raffreddore comune.⁶ L'autore, proveniente dal Minnesota, elaborò questo studio negli ultimi anni Trenta e nei primi anni Quaranta. La revisione sistematica indicava che la vitamina C poteva essere d'aiuto nel proteggere dal raffreddore comune e nel ridurre i sintomi del raffreddore una volta contratto, ma i dati sono a tutt'oggi inconclusivi, e la ricerca continua ancora sporadicamente in varie parti del mondo. Tom Chalmers, considerato uno dei fondatori e principali contribuenti della metodologia delle revisioni sistematiche, ha usato la revisione sistematica di Pauling come base del suo studio clinico sulla vitamina C del 1975 finanziato dal National Institute of Health, lo stesso al quale abbiamo fatto riferimento nell'introduzione del libro, nel quale i pazienti riuscivano a capire se stavano assumendo vitamina C o zucchero.

Altri nomi

Storicamente, le revisioni sistematiche sono state chiamate con molti nomi, come accade ad ogni settore nuovo ed in crescita, specialmente quando si sviluppa a cavallo delle discipline e dei continenti. Tali nomi sono importanti per la ricerca degli articoli di revisione sistematica, specialmente per le revisioni che sono state pubblicate prima che gli indicizzatori imparassero a riconoscerle come revisioni sistematiche e ad attribuire loro termini di indicizzazione appropriati. Su MEDLINE, la categoria *publication types* che rende molto più semplice la ricerca di determinati tipi di articoli, comprese le me-

analisi, fu introdotta nel 1991. Le revisioni sistematiche sono state anche denominate:

- systematic review or overview
- meta-analysis
- metaanalysis
- meta analysis
- metanalysis
- met-analysis
- meta-analytic review or overview
- quantitative review or overview
- quantitative synthesis
- integrative review or overview
- integrative research review or overview
- research integration or overview
- collaborative review or overview
- methodologic or methodological review or overview
- meta-regression
- metaregression
- mega-regression

Overview e review

Fattori di carattere geografico tendono a definire l'uso dei due termini *review* ed *overview*. Una *overview* in Europa o nelle nazioni del Commonwealth britannico viene in genere definita come un articolo di revisione sistematica, mentre negli Stati Uniti una *overview* è spesso una rassegna di tipo narrativo (tradizionale). Per esempio, lo studio di Macharia et al.,⁷ condotto in Canada, è decisamente una revisione sistematica, che raccoglie e sintetizza l'evidenza sul miglioramento dell'aderenza dei pazienti agli appuntamenti ed ai controlli stabiliti dal medico. Il concetto di base è che l'aderenza alle visite di controllo può essere migliorata, ma questo richiede tempo ed energie, e può comprendere telefonate, promemoria individuali spediti per posta e la contrattazione con i pazienti. In contrasto, il lavoro di Watterberg,⁸ pubblicato negli Stati Uniti, è decisamente una rassegna narrativa sulla chemioprolifassi, senza una descrizione della metodologia in base alla quale è stata scelta la letteratura. Non esiste alcuna strategia di ricerca che permetta di dire a quale categoria di *overview* appartenga uno studio clinico: solo leggendo la sezione sui metodi il lettore può identificare se si tratta di una revisione sistematica o di una rassegna narrativa.

Perché vengono fatte le revisioni sistematiche?

Una revisione sistematica viene fatta per cinque principali ragioni:

1. Per avere una base utilizzando tutti gli studi esistenti su un determinato argomento. Su un determinato problema clinico o su problemi strettamente collegati ad esso possono essere stati condotti diversi studi. Per esempio, non vi è accordo definitivo su quale sia il tempo massimo dopo l'inizio dei sintomi per la somministrazione della terapia trombolitica ai pazienti con infarto del miocardio. Sono state quindi fatte delle revisioni sistematiche, e l'analisi trasversale degli studi mostra che il tempo ideale per l'inizio della terapia trombolitica è il più presto possibile dopo l'inizio dei sintomi e che esiste un tempo massimo naturale oltre il quale l'inizio della terapia non dà più benefici. L'evidenza sembra suggerire che questo tempo può essere entro un intervallo di 6 ore dopo l'inizio dei sintomi.
2. Per aumentare la precisione delle stime sull'effetto di un trattamento, di un fattore eziologico o causale o di un altro argomento. La stima precisa dell'effetto di un trattamento spesso richiede che questa sia calcolata statisticamente utilizzando diverse centinaia di incidenti o esiti. Lo studio di Frick et al.,⁹ che abbiamo utilizzato nel capitolo della terapia, ha valutato la percentuale di infarto del miocardio negli uomini con elevati livelli di colesterolo nel sangue. Circa il 2.5% dei soggetti maschi studiati ha avuto un attacco cardiaco durante un periodo di follow-up di 5 anni. Se avessimo avuto bisogno di 250 "eventi" o infarti del miocardio prima di poter stabilire una stima precisa dell'effetto del farmaco gemfibrozil, avremmo dovuto studiare 10.000 soggetti. Sebbene uno studio di questa grandezza sia possibile, è poco probabile che possa essere finanziato tramite le ordinarie agenzie di finanziamento. Come alternativa ad uno studio di queste proporzioni, possiamo usare gli studi sul gemfibrozil già pubblicati, completare una metanalisi dei dati e quindi giungere ad una più precisa stima senza arruolare neanche un paziente in più.
3. Per aumentare il numero di pazienti in sottogruppi clinicamente rilevanti. Per esempio, gli studi sui pazienti con problemi cardiaci possono includere una piccola proporzione di pazienti con diabete mellito. Combinando trasversalmente i dati di vari studi sui pazienti diabetici, i ricercatori possono valutare più pienamente l'effetto delle comorbidità (diabete e sindromi coronariche acute). È anche possibile che la condizione o malattia sia sufficientemente rara da rendere difficile mettere insieme abbastanza pazienti per condurre uno studio, anche utilizzando per l'arruolamento più di una città o centro clinico.

4. Per risolvere problemi relativi a risultati contrastanti. Piccoli studi su interventi simili in popolazioni di pazienti simili possono portare a risultati in contrasto fra loro. La risposta definitiva può essere data da uno studio più largo, oppure da una revisione sistematica degli studi già pubblicati.
5. Per progettare nuovi studi. Le agenzie di finanziamento spesso esigono un calcolo formale del numero di pazienti necessari per studiare un'ipotesi. La metanalisi sta diventando il metodo standard per fare questo tipo di calcoli e per produrre dati per le richieste di finanziamento.

Tappe

Produrre una revisione sistematica è un processo che consuma molto tempo e molte risorse. Sebbene il processo di produzione di una revisione sistematica sia tuttora in via di sviluppo, la produzione comprende cinque tappe. Ogni articolo prodotto seguendo queste cinque tappe viene considerato una revisione sistematica:

1. Formulazione del problema.
2. Identificazione e selezione degli articoli da includere.
3. Estrazione dei dati per l'analisi.
4. Analisi e conferma statistica.
5. Presentazione dei risultati.

PRIMA TAPPA: FORMULAZIONE DEL PROBLEMA

La formulazione del problema deve comprendere non solo il problema ma anche gli interventi, le popolazioni, il contesto, gli esiti, la durata ed i criteri di inclusione e di esclusione per gli studi individuali. L'obiettivo prepara il campo per la tappa successiva, in particolare per la raccolta della letteratura.

SECONDA TAPPA: IDENTIFICAZIONE E SELEZIONE DEGLI STUDI DA INCLUDERE

Man mano che la metodologia delle revisioni sistematiche matura, la seconda tappa diviene sempre più rigorosa. Alcune delle prime ricerche elettroniche prevedevano solo due o tre termini di ricerca (per esempio, *screening* e *colorectal neoplasia*, nessuno dei quali è un termine di indicizzazione in MEDLINE). La prima parte di questa tappa spesso comprende alcune delle seguenti tecniche o processi:

- Ricerca su database multipli sia bibliografici che di finanziamento, di ricerca, educazionali, ecc.

- Strategia di ricerca complessa e variegata, utilizzando termini di indicizzazione, *textwords* e altre tecniche specifiche per i diversi database.
- Ricerca delle citazioni tramite *Science Citation Index* o *Social Science Citation Index* per valutare quali dei nuovi studi hanno incluso nella bibliografia gli studi e le rassegne rilevanti (cioè: quali dei nuovi studi hanno citato questo importante studio che avete identificato?).
- Ricerca manuale su riviste specifiche.
- Ricerca manuale di abstract di congressi e atti di conferenze.
- Contatti personali con gli autori ed altri esperti nel campo.
- Contatti con organizzazioni professionali e dipartimenti governativi, compresi i Centers for Disease Control and Prevention degli Stati Uniti ed altre simili agenzie sanitarie nazionali.
- Contatti con le case farmaceutiche.
- Analisi sistematica delle voci bibliografiche di rassegne, studi selezionati, capitoli di libri, linee guida di pratica clinica e tesi di laurea.
- Uso della funzione “Related articles” di PubMed (un sistema di ricerca su MEDLINE della National Library of Medicine) per trovare articoli che vengono definiti come correlati per argomento.

Spesso il processo di ricerca inizia con una ricerca il più estesa possibile di tutte le rassegne sia narrative che sistematiche, prima ancora di procedere alla ricerca degli studi primari. In questo modo si può verificare se sull'argomento sono state prodotte revisioni sistematiche e se le bibliografie delle rassegne forniscono citazioni che verranno utilizzate per la nuova revisione sistematica.

Si è discusso a lungo su quale sia il modo migliore per raccogliere tutti gli studi rilevanti al fine di produrre una revisione sistematica. Gli studi pubblicati sono i più facili da raccogliere. Gli studi di altre categorie (spesso definiti nell'insieme “letteratura grigia”) sono molto più difficili da trovare. La letteratura grigia include rapporti di ricerca industriali ad uso interno, non pubblicati, lavori preliminari, studi condotti solo per l'invio ad agenzie nazionali per l'approvazione dei farmaci, studi preliminari condotti prima dello studio completo per testare il processo e le procedure, e studi che non sono stati ancora pubblicati o spediti per la pubblicazione. Quest'ultima categoria è importante per chi desidera produrre revisioni sistematiche che siano realmente estese. I ricercatori, i revisori delle riviste e gli editori sono esseri umani e preferiscono pubblicare studi che danno risultati positivi (cioè che mostrano una differenza: il farmaco o trattamento studiati sono efficaci). Gli studi con risultati negativi (cioè che non mostrano una differenza: il trattamento chirurgico proposto non è migliore rispetto alla procedura standard che già viene impiegata), come è stato di-

mostrato, vengono inviati meno frequentemente per la pubblicazione, sono inviati più tardi dopo il completamento dello studio, sono respinti più frequentemente dai direttori delle riviste e vengono pubblicati su riviste meno note o prestigiose rispetto agli studi con risultati “positivi”. Se non viene fatta anche una ricerca di questi studi “negativi”, le revisioni sistematiche tendono a sovrastimare la reale direzione e grandezza dei risultati combinati.

Le industrie farmaceutiche finanziano molti studi sui propri nuovi prodotti. I ricercatori dipendenti o finanziati dalle industrie possono essere incoraggiati a non pubblicare risultati negativi. Ciò può anche portare a metanalisi che non comprendono la totalità degli studi fatti e che possono perciò essere improntate ad un eccessivo ottimismo.

Dopo che gli studi potenziali sono stati identificati per mezzo della ricerca elettronica e manuale, ognuno di essi viene esaminato per verificare se risponde ai criteri di inclusione e se non presenta alcuno dei criteri di esclusione stabiliti dall'autore. La seguente lista di criteri di inclusione e di esclusione è stata ripresa da una metanalisi di Schneider ed Olin¹⁰ (gli autori l'hanno definita *overview*) sull'uso dell'idergina per il trattamento della demenza. I loro criteri di inclusione e di esclusione per la selezione degli articoli da analizzare sono elencati di seguito. Spesso, più di una persona rivede gli studi potenziali per definirne i criteri di inclusione e di esclusione, in modo da garantire che il processo sia rigoroso e riproducibile.

Criteri di inclusione

- L'idergina è stata usata per trattare pazienti anziani.
- I pazienti erano affetti da possibile deficit cognitivo o demenza.
- Ogni studio era randomizzato e controllato.

Criteri di esclusione

- Non veniva descritta la durata del trattamento.
- Lo studio non era in doppio cieco o con placebo.
- Lo studio era di tipo *crossover* (sperimentazione con scambio crociato) senza i dati del primo periodo, o era uno studio aperto.
- L'idergina era somministrata per via endovenosa.
- Il campione dei pazienti era inappropriato.
- Gli esiti non erano riportati in modo adeguato.
- Gli end-point (termini di confronto) erano di tipo non clinico (ad esempio, livelli ematici del farmaco).
- L'esito era riportato altrove.

TERZA TAPPA: ESTRAZIONE DEI DATI

La terza tappa è l'estrazione dei dati dagli studi. I dati di ogni studio vengono scritti in formato tabulare, al fine di aiutare il revisore a comprendere la gamma degli studi clinici inclusi, valutare i dati per una possibile combinazione (metanalisi) e fornire i dati grezzi per i calcoli statistici della tappa successiva e per la presentazione formale per la pubblicazione. Questa tappa è importante e spesso difficile da portare avanti in modo accurato e coerente. Perciò i ricercatori spesso conducono questa parte del lavoro in doppio o in triplo, confrontano i risultati fra loro per verificarne la coerenza e risolvono le differenze al loro interno o si affidano a terze o quarte parti per un arbitrato. In molte revisioni sistematiche i dati vengono estratti da studi che rispondono a tutti o gran parte dei seguenti criteri di selezione:

- Numero e caratteristiche dei pazienti in condizioni di base.
- Qualità dello studio (studi di cattiva qualità spesso sembrano dare risultati "migliori" rispetto a studi analoghi di qualità superiore).
- Caratteristiche degli interventi studiati, compresi farmaci, dosaggi, durata, vie di somministrazione e così via.
- Durata e numerosità del follow-up.
- Descrizione degli esiti e di come sono stati definiti e valutati.
- Confondenti ed altri fattori di rischio.
- Effetti collaterali.
- Paese nel quale lo studio è stato condotto e pubblicato.
- Anno di pubblicazione.

QUARTA TAPPA: ANALISI E CONFERMA STATISTICA

Giunti alla quarta tappa i ricercatori determinano, usando sia il buon senso che i calcoli statistici, se i dati sono abbastanza *simili* (per ciò che attiene a: partecipanti allo studio; interventi, compresi farmaci e medicazioni; misurazione degli esiti e caratteristiche dei risultati) al fine di combinare i dati per le analisi matematiche e statistiche. Se gli studi ed i dati sono abbastanza simili, gli studi sono considerati *omogenei* e i dati vengono riuniti ed analizzati insieme, usando speciali tecniche e programmi per la metanalisi. Se gli studi individuali mostrano *eterogeneità*, non sono abbastanza simili da essere combinati e non andrebbe compiuta alcuna ulteriore analisi statistica sui dati degli studi.

A questo punto, se i dati possono essere combinati, la revisione sistematica diviene una metanalisi. La metanalisi è una sottocategoria degli articoli di revisioni sistematiche e perciò è anch'essa una revisione sistematica, anche

se viene chiamata “metanalisi”. Le metanalisi possono ulteriormente essere suddivise in due categorie. Se i dati di ogni *studio* vengono combinati fra loro lo studio che ne risulta è definito una metanalisi. Alternativamente, se i ricercatori (spesso chiamati “metanalisti”) recandosi dagli autori di ciascuno degli studi originali raccolgono ed analizzano i dati *di ciascun paziente in ciascuno studio* la metanalisi è spesso chiamata una *revisione collaborativa* che utilizza i dati individuali dei pazienti.

Questa distinzione è importante sia per comprendere il processo che per la ricerca delle fonti. Le differenze fra i tre tipi di revisioni sistematiche verranno illustrate utilizzando i dati di una revisione sistematica di Hoffman et al.¹¹ pubblicata nella *Cochrane Library*. Gli autori hanno raccolto tutti gli studi sui farmaci antipertensivi nei pazienti con diabete mellito. I pazienti diabetici hanno un’elevata incidenza di ipertensione, e questo è un importante fattore di rischio per complicanze cardiovascolari. Molti studi clinici hanno indagato tutti i pazienti con ipertensione, ma pochi studi hanno incluso solo pazienti con diabete mellito. Anziché andare alla ricerca di propri finanziamenti e pazienti, Hoffman et al. hanno raccolto tutti i grandi studi sui farmaci antipertensivi che sono stati in grado di trovare ed hanno estratto da ogni studio i dati sui pazienti diabetici.

Sono stati identificati i seguenti sei studi sull’uso a lungo termine di qualsiasi antipertensivo per ridurre i livelli elevati di pressione arteriosa. Da ogni studio sono stati estratti i dati sulle percentuali di mortalità per qualsiasi causa riguardanti solo i pazienti con preesistente diabete mellito; i dati sono presentati nella tabella 6.1.

TABELLA 6.1 - MORTALITÀ PER QUALSIASI CAUSA NEI PAZIENTI DIABETICI CON IPERTENSIONE TRATTATI CON FARMACI ANTIPERTENSIVI

Studio	Pazienti	Mortalità (farmaco vs placebo)	Tendenza	Valore di P
SAVE	492	19% vs 24%	Diminuzione	Non significativo
SOLVD I	647	18% vs 24%	Diminuzione	Non significativo
SOLVD II	633	43% vs 42%	Aumento	Non significativo
Austrian	36	43% vs 23%	Aumento	Non significativo
BHAT	465	9% vs 14%	Diminuzione	Non significativo
Timolol	99	13% vs 33%	Diminuzione	P < 0.02

Se si fosse trattato di un articolo di *revisione sistematica non metanalitica*, le conclusioni sarebbero state le seguenti:

“Sei studi hanno valutato gli effetti antipertensivi a lungo termine nei pazienti con diabete mellito, ed uno di essi ha mostrato una riduzione statisticamente significativa della mortalità per qualsiasi causa”.

Se si fosse trattato di una *metanalisi*, le conclusioni sarebbero state le seguenti:

“La metanalisi dei sei studi (2302 pazienti) ha mostrato che la mortalità per qualsiasi causa nei pazienti con diabete mellito è stata ridotta dall'uso degli antipertensivi (tasso di mortalità pesata 11.4% *versus* 15.4%, $P < 0.02$)”.

Notate che il termine “pesata” sta a significare che ai dati degli studi di maggiori dimensioni veniva dato maggior “peso” nell'analisi: semplificando, si tratta di un aggiustamento per differenze di grandezza del campione fra i diversi studi.

Se lo studio fosse stato una metanalisi che utilizzava *dati individuali dei pazienti* (spesso chiamata *revisione dei dati raggruppati* o *revisione dei dati individuali dei pazienti*, le conclusioni sarebbero state le seguenti:

“Nei sei studi, 1182 pazienti furono assegnati a ricevere il trattamento e 1220 furono assegnati a ricevere il placebo. Dopo aver aggiustato per le differenze di età, sesso, gravità dell'ipertensione e del diabete e durata del trattamento, il gruppo del trattamento attivo mostrò una diminuzione del rischio per la mortalità per qualsiasi causa...”

Le metanalisi che utilizzano dati individuali dei pazienti sono molto efficaci e potenti, ma richiedono incarichi e finanziamenti a lungo termine sia per le persone che stanno completando la metanalisi che per i ricercatori degli studi originali. I ricercatori originali devono mettere a disposizione i dati per ciascun paziente in un formato utilizzabile. Nel Regno Unito sono state condotte diverse metanalisi di grandi dimensioni finanziando un ricercatore per ogni studio originale che doveva lavorare con altri ricercatori per completare la metanalisi dei dati individuali dei pazienti. Uno dei più noti gruppi di “metanalisti” è il Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Questi autori hanno completato il loro studio sui contraccettivi orali nel 1996,¹² quello sulla terapia sostitutiva ormonale nel 1997¹³ e quello sul tamoxifene nel 1998.¹⁴ Si tratta di metanalisi potenti, che forniscono evidenza clinica di valore; gli indicatori della NLM non hanno fornito un'indicizzazione speciale per queste metanalisi dei dati individuali dei pazienti.

Statistiche

Molte delle statistiche che abbiamo introdotto nei precedenti capitoli vengono anche usate per descrivere i risultati degli articoli di revisione sistematica. In genere le statistiche e i numeri vengono presentati come *pesati*, *complessivi*, *tipici*, come *stime riassuntive* o come risultati *combinati* (per esempio, riduzione assoluta pesata del rischio, numero complessivo necessario per trattare, *odds ratio* tipico, sensibilità e specificità combinate e stima riassuntiva del rischio relativo).

QUINTA TAPPA: PRESENTAZIONE DEI RISULTATI

Le revisioni sistematiche includono dati e risultati presentati in diversi formati. I dati grezzi (cioè i dati presi da ciascuno studio) sono di solito presentati in forma di tabella. Queste tabelle sono spesso accompagnate da descrizioni scritte delle analogie e differenze fra i vari studi. Inoltre, le combinazioni formali dei dati per la metanalisi vengono presentate in un altro formato tabellare, con una rappresentazione grafica dei dati combinati e delle statistiche riassuntive. Queste tabelle sono completate da informazioni scritte. Questo tipo di presentazione tabulare e grafica dei dati grezzi e combinati può essere spiegata meglio utilizzando le tabelle di una metanalisi condotta da Insua et al.¹⁵ Questa revisione sistematica è stata condotta per misurare gli effetti sulla mortalità e morbosità del trattamento dell'ipertensione negli anziani. Era sorta qualche controversia sulla necessità di iniziare un trattamento antipertensivo nei pazienti di età superiore ai 60 anni. La tabella 6.2 include i dati estratti da ognuno dei nove studi che Insua et al. hanno incluso nella loro revisione sistematica. Gli studi sono elencati nella tabella in ordine di gravità della malattia sottostante, iniziando da quelli con la gravità minore. Spesso gli studi sono elencati in ordine cronologico o in base a qualche altra caratteristica clinica del paziente o dello studio. Ogni studio ha la sua propria colonna, ed ogni riga rappresenta un elemento di dati tratto da ogni studio. Visivamente possiamo osservare che in questa revisione sistematica gli elementi degli studi, anche se non identici, sono molto simili. I test statistici di questi dati hanno mostrato che gli studi erano abbastanza simili da poter essere combinati in una metanalisi. La tabella include la pressione sistolica e diastolica in condizioni basali per i gruppi di intervento e di controllo; le differenze rispetto ai valori basali della pressione sistolica e diastolica dopo 5 anni e le percentuali totali di mortalità. Tabelle simili sono state costruite per altri esiti dello studio: la mortalità per qualsiasi causa e la mortalità per ictus e malattia coronarica.

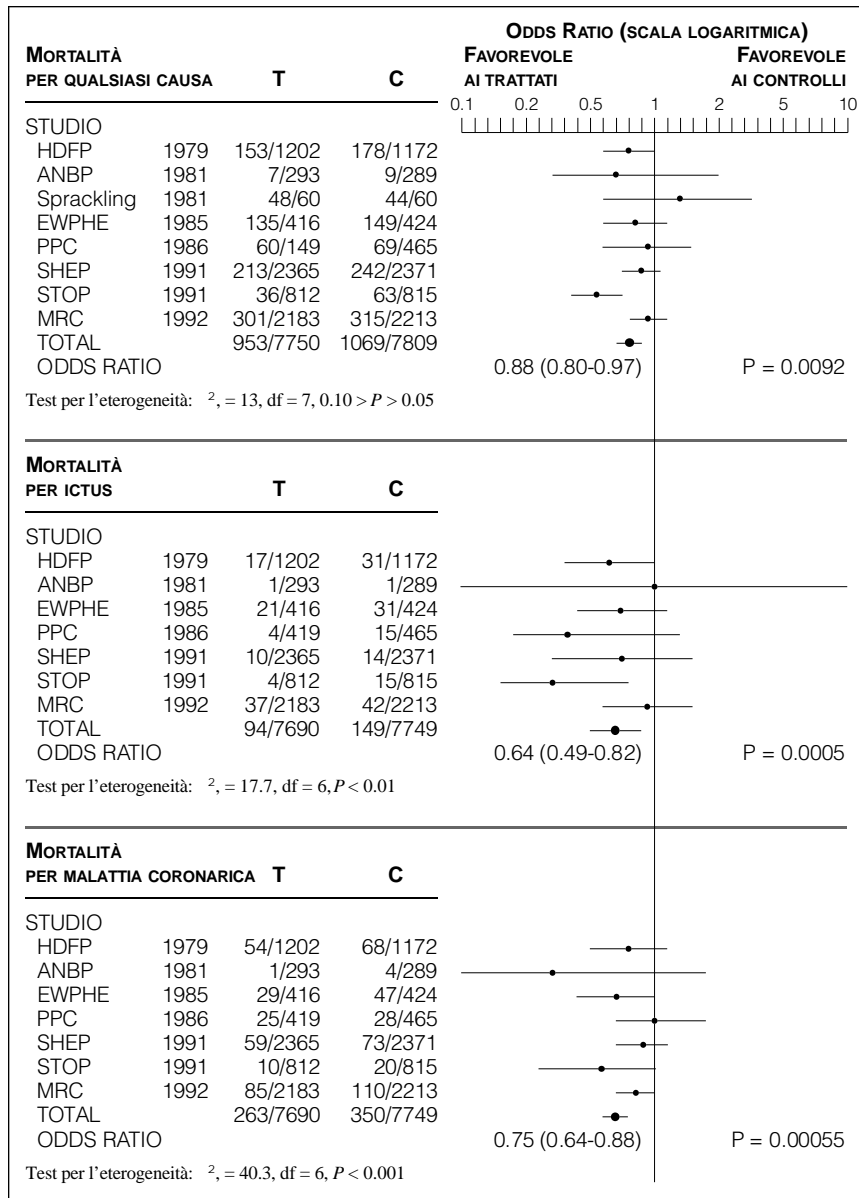
La metanalisi dei dati della mortalità per malattia coronarica è mostrata nella tabella 6.3. Sette dei nove studi hanno misurato la mortalità per malattia coronarica e sono mostrati questa volta in ordine cronologico iniziando

TABELLA 6.2 - RISULTATI RELATIVI ALL'IPERTENSIONE

	STUDIO (RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO)									
	ANBP (62)	SHEP (74)	HDFP (73)	MRC (72)	PPC (65)	EWPHE (63)	SPRACKLING ET AL. (13)	VA (50)	STOP-H (25)	
Gravità	1	2	3	4	5	6	7	non stabilito	non stabilito	
Media follow-up (anni)	3.4	4.5	5.0	5.8	4.4	4.7	4.0	3.8	2.1	
Pressione arteriosa media all'ingresso, mmHg										
Gruppo di trattamento										
Sistolica	166.3	170.5	170.9	184.5	196.7	183.0	190.1†	165.1†	195.0	
Diastolica	100.7	76.7	101.6	91.0	98.7	101.1	106.7†	104.7†	102.0	
Gruppo di controllo										
Sistolica	163.9	170.1	169.1	184.5	196.1	182.0	197.7†	162.1†	195.0	
Diastolica	100.9	76.4	100.9	90.5	98.0	101.0	108.5†	103.6†	102.0	
Follow-up a 5 anni										
Differenza di pressione diastolica (gruppo di trattamento - gruppo di controllo), mmHg	-6.7	-3.4	-5.1	-5.9	-11	-10	-7.8	-18.6	-10.0	
Differenza di pressione sistolica (gruppo di trattamento - gruppo di controllo), mmHg	ND	-11.1	ND	-6.3	-18	-22	-18.4	ND	-27.0	
Tasso di mortalità (%)	2.4	9.0	12.7	13.8	14.4	32.5	80.7	ND	4.4	
Gruppo di trattamento	3.1	10.2	15.8	14.2	14.8	35.1	73.7	ND	7.7	
Gruppo di controllo										

* ANBP = Australian National Blood Pressure Study; EWPHE = European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly; HDFP = Hypertension and Follow-up Program; MRC = Medical Research Council; PPC = Practice in Primary Care; SHEP = Systolic Hypertension in the Elderly; STOP-H = Swedish Trial in Old Patients with Hypertension; VA = Veterans Administration Cooperative Study on Antihypertensive Agents. ND = non determinabile.
† Si riferisce all'intera popolazione studiata.
Riprodotta con autorizzazione dell'American College of Physicians - American Society of Internal Medicine. Da Insua et al.¹⁵

TABELLA 6.3 - RISULTATI DELLA METANALISI SULLA MORTALITÀ



Riprodotta con autorizzazione dell'American College of Physicians – American Society of Internal Medicine. (Da Insua et al., 1994).¹⁵

dallo studio più antico. “T” indica il gruppo dei trattati e “C” il gruppo di controllo; le colonne in questa tabella indicano il numero di persone in ogni gruppo di ogni studio ed in quanti si è avuto l’esito in esame (in questo caso la coronaropatia). La rappresentazione grafica di ciascuno studio sotto la colonna intitolata *Odds Ratio* fornisce i risultati di ogni studio. Per esempio, il primo studio è l’HDFP (Hypertension and Follow-up Program) e l’OR rappresentato dal pallino nero mostra che l’esito secondario al trattamento è in favore del gruppo di trattamento (cioè che il trattamento è migliore rispetto al non trattamento); tuttavia l’intervallo di confidenza *comprende*, cioè passa per, il valore di 1.0. Questo significa che i risultati non sono statisticamente significativi e che in questo primo studio viene mostrata solo una *tendenza* ad una diminuzione della mortalità per malattia coronarica.

Il secondo studio mostra risultati simili, con la differenza che a causa del molto minore numero di eventi gli intervalli di confidenza sono più ampi (più lunghi nella rappresentazione grafica) ed anche in questo caso, poiché comprendono il valore di 1.0, i risultati non sono statisticamente significativi. Tutti e sette gli studi, per quanto riguarda il trattamento dell’ipertensione per prevenire la morte per malattia coronarica, sono in favore del gruppo di trattamento, ma solo uno di essi raggiunge la significatività statistica, e solo di poco. Tuttavia, quando i risultati dei sette studi che misurano la mortalità per malattia coronarica sono combinati insieme (graficamente, al fondo della tabella) e dopo che i dati di ogni studio sono stati pesati per tenere conto delle differenze di numerosità dei partecipanti ad ogni studio i risultati finali sono, al contrario, altamente significativi statisticamente: la mortalità per malattia coronarica negli anziani è ridotta dal trattamento dell’ipertensione (OR 0.75%, IC 95% 0.64-0.88, $P = 0.00055$).

Un altro spunto interessante di questo studio è rappresentato dall’autore finale, Tom Chalmers. Ricercatore pittoresco e produttivo, uno dei suoi primi studi fu il famoso studio non mascherato sulla vitamina C di cui abbiamo parlato in precedenza. Chalmers fu anche uno dei primi e più insigni fautori delle revisioni sistematiche in medicina ed uno dei fondatori della Cochrane Collaboration. Le revisioni sistematiche ed il Cochrane Center del New England devono molto alla sua leadership. Da notare anche che il suo cottage nel New England fu utilizzato per le riprese del film *Sul lago dorato*. Questo cottage è stato sede di un intenso lavoro sullo sviluppo degli articoli di revisioni sistematiche.

RIASSUNTO

Le revisioni sistematiche e le metanalisi tendono ad essere preparate più attentamente ed a concentrare più informazioni sulla raccolta e la presenta-

zione delle evidenze sperimentali rispetto ad altri tipi di rassegne. L'Evidence-Based Working Group¹⁶ ha elencato nella sua guida per gli utenti le caratteristiche delle revisioni sistematiche: sono la focalizzazione su uno specifico problema clinico, criteri di inclusione ed esclusione espliciti, una metodologia di ricerca forte che suggerisca che non sono stati trascurati studi importanti o rilevanti, un'affidabile valutazione individuale della validità di ogni studio, e che gli studi ed i loro risultati siano simili.

Esistono tre tipi di articoli di revisioni sistematiche, ed ognuno richiede un suo proprio processo di ricerca in MEDLINE. Le revisioni sistematiche che non sono metanalisi sono indicizzate con il termine di *publication type* "review". Per distinguerle da altre rassegne non sistematiche le *textword* "MEDLINE", "CINAHL", "handsearch" o altre possono essere usate con l'operatore OR insieme a "REVIEW(publication type)". Gli indicizzatori hanno cominciato ad indicizzare anche per il tipo di studio; per esempio, un articolo di revisione sistematica su un argomento di terapia verrà indicizzato con i termini "clinical trial (MeSH)" o "randomized controlled trial (MeSH)", mentre un articolo di revisione sistematica su un argomento diagnostico verrà indicizzato con i termini "sensitivity and specificity (MeSH)"; un articolo di revisione sistematica su un argomento di eziologia verrà indicizzato con i termini "case-control study (MeSH)", "cohort study (MeSH)" o "risk (MeSH)" ed infine un articolo di revisione sistematica su un argomento di prognosi verrà indicizzato con i termini "cohort study (MeSH)".

Le metanalisi possono essere ricercate sia con i termini MeSH che con la categoria *publication type* associata ai termini appropriati: "meta-analysis (publication type)" o "meta-analysis (MeSH)" o "meta-analysis (textword)". L'indicizzazione per le metanalisi che utilizzano dati individuali dei pazienti non è stata formalizzata, e la ricerca di questo tipo di articoli è difficile, poiché la maggior parte di queste metanalisi sono indicizzate come studi originali.

MEDLINE

MeSH e textwords per gli articoli di revisione sistematica

MeSH

Meta-analysis
Grateful Medline
MEDLARS
MEDLINE

Publication Type

Meta-analysis*

Textwords

Metaanaly:*

Meta-analy:*

Meta analy:*

Metanaly:

Systematic overview: or systematic review:

Quantitative overview: or quantitative review:

Methodologic: overview: or methodologic: review:

Collaborative: overview: or collaborative: review:

Integrative research review:

Research integration

Handsearch: or handsearch: or manual search:

Pooled data (attenzione a non includere *pooled blood* etc.)

Mantel haenszel

Peto

Dersimonian or der simonian

Fixed effect:

Electronic or bibliographic database:

MEDLINE (notate che l'uso di "MEDLINE" come *textword* permette di trovare articoli nei quali è stata utilizzata una ricerca su MEDLINE per cercare gli articoli da includere nella revisione)

CINAHL

Psychinfo, psycinfo, psychlit, psyclit (ricordatevi di utilizzare sia i termini corretti che quelli non corretti)

Embase Excerpta medica

Medlars

Scisearch, Science Citation Index, isi citation databases, or web of science

Ovid, Winspirls, Blaise, BIDS, etc.

.....
**DATABASE CINAHL DI SCIENZE INFERMIERISTICHE
E LETTERATURA PARAMEDICA**

Index words, document types e textwords per gli articoli di revisione sistematica

.....
Index Terms

Meta-analysis

Literature review

Literature searching

 Computerized literature searching

 Computerized literature searching, end user

CINAHL Document Types

Systematic review

Textwords

Usate le stesse utilizzate in MEDLINE eccetto il fatto che per la linea "CINAHL" la strategia di ricerca dovrebbe essere:

Cinahl not (cinahl information.ab. or classification term.pt. or cinahl note.ab. or cinahl abstract.ab.)

.....

I termini CINAHL sono stati selezionati dall'elenco da Katy Nesbit

Tutti gli estratti sono ricavati da CINAHL® Thesaurus Copyright © 1999, Cinahl Information Systems; riproduzione autorizzata

PsycINFO

Index words e publication types per gli articoli di revisione sistemica

Index Terms

Meta-analysis

Literature review

Publication Type or Form/Content Type

Meta analysis

Literature review-research review

Textwords

Usate le stesse utilizzate in MEDLINE

.....

I termini PsycINFO sono stati selezionati da Jean Sullivant

EMBASE/EXCERPTA MEDICA

Index terms, links ed EMTAGS per gli articoli di revisione sistemica

Index Terms

Meta-analysis

Review

Short survey

Links (subheadings)

(potrebbero esserne elencati molti – si vedano le liste in altri capitoli)

EMTAGS (publication types)

Review (ha un'estesa bibliografia)

Survey (articolo breve con bibliografia più corta)

Textwords

Usate le stesse utilizzate in MEDLINE

FILTRI MEDLINE

Non esistono filtri sperimentati per identificare gli articoli di revisione sistematica, le metanalisi e le metanalisi su pazienti individuali. In ogni modo, sono state sviluppate delle strategie brevi ed estese con l'aiuto dei clinici e dei bibliotecari. La più breve è apparsa come parte di una serie sugli articoli di revisione sistematica pubblicata da *Annals of Internal Medicine* nel 1997.¹⁷ La più estesa è stata inviata per la pubblicazione.

STRATEGIA DI RICERCA COMPLETA PER GLI ARTICOLI DI REVISIONE SISTEMATICA: VERSIONE BREVE

- 001 meta-analysis (publication type)
- 002 meta-anal: (truncated textword)
- 003 metaanal: (truncated textword)
- 004 quantitative: review: or quantitative: overview: (truncated textwords)
- 005 systematic: review: or systematic: overview: (truncated textwords)
- 006 methodologic: review: or methodologic overview: (truncated textwords)
- 007 review (publication type) and medline (textword)
- 008 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7

STRATEGIA DI RICERCA COMPLETA PER GLI ARTICOLI DI REVISIONE SISTEMATICA: VERSIONE ESTESA

- 001 meta-analysis (publication type or MeSH)
- 002 (meta-anal: or metaanal:) (textword)
- 003 (quantitative: review: or quantitativ: overview:) (textword)

- 004 (systematic: review: or systematic: overview:) (textword)
- 005 (methodologic: review: or methodologic: overview:) (textword)
- 006 (integrative research review: or research integration:) (textword)
- 007 quantitativ: synthes: (textword)
- 008 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
- 009 review: (publication type of MeSH) or review: (textwords) or overview: (textword)
- 010 (medline or medlars) (textword or MeSH) or embase (textword)
- 011 (scisearch or psychinfo or psycinfo) (textword)
- 012 (psychlit or psyclit) (textword)
- 013 (hand search: or manual search:) (textword)
- 014 (electronic database: or bibliographic database:) (textword)
- 015 (pooling or pooled analys: or mantel haenszel) (textword)
- 016 (peto or der simonian or dersimonian or fixed effect:) (textword)
- 017 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16
- 018 17 and 9
- 019 9 or 18

ESEMPI

Esempio 6-1

Articoli di revisione sistematica: terapia

Kearon C, Hirsh J. Starting prophylaxis for venous thromboembolism post-operatively. *Arch Intern Med* 1995; 155: 366-72.

Questo articolo di revisione sistematica di Kearon et al. tratta di un argomento che ha un'importanza clinica per molti. Le persone sottoposte ad un intervento chirurgico hanno un aumentato rischio di tromboembolia venosa (trombosi venosa profonda o embolia polmonare, ciascuna delle quali può essere fatale). I tromboemboli venosi, o coaguli ematici, possono essere trattati, ma clinicamente è meglio prevenirli prima che si formino. I termini MEDLINE utilizzati nella ricerca erano: *embolism*, *thrombosis* e *prophylaxis*; e sono stati controllati inoltre archivi personali di ristampe, bibliografie di articoli delle *consensus conference*, rassegne, capitoli di libri e studi. I criteri di inclusione erano:

- che si trattasse di studi controllati randomizzati in cieco singolo o doppio;
- che i pazienti avessero ricevuto la profilassi dopo intervento chirurgico o terapia standard, altro metodo di profilassi, o profilassi prima dell'intervento chirurgico;

MEDLINE Record for Example 6-1

Unique Identifier 95150742

Authors Kearon C. Hirsh J.

Institution McMaster University, Hamilton, Ontario.

Title Starting prophylaxis for venous thromboembolism postoperatively [see comments]. [Review] [40 refs]

Source Archives of Internal Medicine. 155(4):366-72, 1995 Feb 27.

MeSH Subject Headings

Clinical Trials

Human

Postoperative Care

*Postoperative Complications/pc [Prevention & Control]

Preoperative Care

Research Design

Support, Non-U.S. Gov't

Thromboembolism/et [Etiology]

*Thromboembolism/pc [Prevention & Control]

Abstract

A large proportion of hospitalized patients who are at high risk for venous thromboembolism (VTE) do not receive prophylaxis. Reluctance to use VTE prophylaxis in surgical patients may be due to fear of perioperative bleeding when anticoagulants are given preoperatively. We performed a literature review to determine (1) whether prophylaxis for VTE is effective when it is started postoperatively and (2) the relative efficacy of preoperatively and postoperatively initiated prophylaxis. Studies were included in the review (1) if they were randomized trials with "blind" assessment of appropriate VTE outcomes, and (2) if prophylaxis was started postoperatively. Randomized, controlled trials establish that pharmacologic and nonpharmacologic methods of prophylaxis that are effective when started preoperatively are also effective when they are started postoperatively, with relative risks for VTE of 0.16 to 0.49. Low rates of VTE in non-controlled randomized trials that included postoperatively initiated prophylactic regimens support this finding. The relative efficacy of preoperatively and postoperatively initiated VTE prophylaxis could not be determined definitively, as direct comparisons of the same regimens have not been performed. Indirect comparisons suggest that any loss of efficacy resulting from deferring VTE prophylaxis until after surgery is unlikely to be marked. Randomized trials are required to resolve this question. This comparison may be of greatest clinical importance when twice-daily, low-molecular-weight heparin is used to prevent VTE after major orthopedic surgery. [References: 40]

Publication Type Journal Article. Review. Review, Tutorial.

- che il momento in cui era stata somministrata la profilassi fosse chiaro;
- che la tromboembolia venosa (trombosi venosa profonda o embolia polmonare) fosse stata diagnosticata senza essere a conoscenza dell'assegnazione al trattamento.

Kearon et al. hanno trovato 12 studi e un abstract che rispondessero a questi criteri. I dati non hanno potuto essere combinati per le differenze esistenti tra gli studi (non è stata fatta una metanalisi). Globalmente, la profilassi post-operatoria sembrava essere efficace in quasi tutti gli studi.

Per la ricerca potete utilizzare ciascuno dei seguenti termini:

Indexing	Clinical trials (MeSH) Review (publication type)
Textwords	Literature review (abstract) Randomized trials (abstract)

Esempio 6-2

Metanalisi: diagnosi e screening (utilizzati per lo sviluppo di linee-guida di pratica clinica)

Carlson KJ, Skates SJ, Singer DE. Screening for ovarian cancer. *Ann Intern Med* 1994; 121: 124-32.

American College of Physicians. Screening for ovarian cancer; recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 1994; 121: 141-2.

Carlson et al. hanno completato questa ben condotta metanalisi per l'American College of Physicians. Un comitato interno del College ha utilizzato i dati di questa metanalisi per sviluppare linee-guida di pratica clinica per lo screening del tumore dell'ovaio. Quattordici studi sono stati identificati e combinati fra loro. Per l'ecografia, la stima riassuntiva (combinata) della sensibilità era dell'85% (IC 95% da 80% a 90%) e quella della specificità 94% (IC da 93% a 94%). La loro conclusione è stata che per le donne senza una storia familiare di cancro dell'ovaio, lo screening non è raccomandato. Altre donne con fattori di rischio, compresa una storia familiare positiva, devono riflettere attentamente sull'opzione dello screening dopo avere valutato attentamente i vari test di screening (e l'alternativa di non sottoporsi a screening) e le implicazioni di ciascuno.

Per la ricerca potete utilizzare ciascuno dei seguenti termini:

MeSH indexing	Review (publication type) Incidence Predictive value of tests Risk factors Sensitivity and specificity
Textwords	MEDLINE (abstract) Test operating characteristics (abstract) False-positive results (abstract) Meta-analysis (abstract) Risk factors (abstract) Effectiveness (abstract)

Esempio 6-3

Metanalisi che utilizzano dati individuali dei pazienti: eziologia

Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. Lancet 1995; 346: 1647-53.

Questo studio è stato finanziato dalla Merck, Sharp & Dohme e dall'U.K. Medical Research Council per determinare se esiste una associazione fra livelli ematici di colesterolo totale ed ictus. In questa metanalisi sono stati in-

MEDLINE Record for Example 6-2

Unique Identifier 94288379

Authors Anonymous.

Title Screening for ovarian cancer: recommendations and rationale. American College of Physicians [see comments].

Source Annals of Internal Medicine. 121(2):141-2, 1994 Jul 15.

MeSH Subject Headings

- Female
- Human
- *Mass Screening/st [Standards]
- *Ovarian Neoplasms/pc [Prevention & Control]
- United States

Publication Type Guideline. Journal Article. Practice Guideline

MEDLINE Record for Example 6-2 continued

Unique Identifier 94288377

Authors Carlson KJ. Skates SJ. Singer DE.

Institution Massachusetts General Hospital, Boston.

Title Screening for ovarian cancer [see comments]. [Review] [83 refs]

Source Annals of Internal Medicine. 121(2):124-32, 1994 Jul 15.

MeSH Subject Headings

Antigens, Tumor-Associated, Carbohydrate/bl [Blood]

Female

Human

Incidence

Mass Screening/mt [Methods]

*Mass Screening

Ovarian Neoplasms/ep [Epidemiology]

Ovarian Neoplasms/im [Immunology]

*Ovarian Neoplasms/pc [Prevention & Control]

Ovarian Neoplasms/us [Ultrasonography]

Predictive Value of Tests

Risk Factors

Sensitivity and Specificity

Support, Non-U.S. Gov't

United States/ep [Epidemiology]

Abstract

PURPOSE: To critically review the available evidence for screening asymptomatic women for ovarian cancer with ultrasonography or the CA 125 radioimmunoassay (CA 125) or both. **DATA SOURCES:** A MEDLINE search of the English-language literature and bibliographies of published studies providing estimates of ovarian cancer risk and **test operating characteristics** (based on observational studies and **meta-analyses**) and **effectiveness** of treatment according to stage of disease (based on randomized trials). Published mathematical models simulating screening for ovarian cancer in specific populations were also included. Death from ovarian cancer and morbidity from surgical procedures were the principal outcomes considered. **RESULTS:** Age and family history are the most important **risk factors** for ovarian cancer. Annual screening with CA 125 or ultrasound in women older than 50 years without a family history of ovarian cancer would result in more than 30 **false-positive results** for every ovarian cancer detected. False-positive tests are likely to require invasive testing, often including laparotomy. There is currently no direct evidence that mortality from ovarian cancer would be decreased by screening. **CONCLUSIONS:** Available evidence does not support either screening of pre- or postmenopausal women without a family history of ovarian cancer or routine screening in women with a family history of ovarian cancer in one or more relatives (without evidence of a hereditary cancer syndrome). Women from a family with the rare hereditary ovarian cancer syndrome are at high risk for the disease and should be referred to a gynecologic oncologist. [References: 83]

Publication Type Journal Article. Review. Review, Multicase. Review, Tutorial.

MEDLINE Record for Example 6-3

Unique Identifier 96110598

Authors Anonymous.

Institution Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration [see comments].

Source Lancet. 346(8991-8992):1647-53, 1995 Dec 23-30.

MeSH Subject Headings

Age Factors	Female
Aged	Human
*Blood Pressure	Male
Cerebrovascular Disorders/bl [Blood]	Middle Age
*Cerebrovascular Disorders/ep [Epidemiology]	Mongoloid Race
Cerebrovascular Disorders/pp [Physiopathology]	Prospective Studies
*Cholesterol/bl [Blood]	Risk Factors
Cohort Studies	Support, Non-U.S. Gov't
Coronary Disease/co [Complications]	

Abstract

Individual studies of stroke have not clearly answered two questions: on the relation, if any, between total blood cholesterol and stroke; and on how the strength of the relation between diastolic blood pressure and stroke varies with age. The associations of blood cholesterol and diastolic blood pressure with subsequent stroke rates were investigated by review of 45 prospective observational cohorts involving 450,000 individuals with 5-30 years of follow-up (mean 16 years, total 7.3 million person-years of observation), during which 13,397 participants were recorded as having had a stroke. Most of these were fatal strokes in studies that recorded only mortality and not incidence, but about one-quarter were from studies that recorded both fatal and non-fatal strokes. After standardization for age, there was no association between blood cholesterol and stroke except, perhaps, in those under 45 years of age when screened. This lack of association was not influenced by adjustment for sex, diastolic blood pressure, history of coronary disease, or ethnicity (Asian or non-Asian). However, because the types of the strokes were not centrally available, the lack of any overall relation might conceal a positive association with ischaemic stroke together with a negative association with haemorrhagic stroke. When the highest and the lowest of the six blood pressure categories were compared, the difference in usual diastolic blood pressure was 27 mm Hg (102 vs 75 mm Hg), and there was a fivefold difference in stroke risk. This fivefold difference was seen both in those with a pre-existing history of coronary heart disease and in those without it. The proportional difference in stroke risk, however, was more extreme in middle than in old age. Among those aged < 45, 45-64, and 65+ when screened, the differences in the relative risks of stroke (between the highest diastolic blood pressure category and a combination of the lowest two categories) were tenfold, fivefold, and twofold, respectively. However, because the absolute stroke risks are greater in old age, the absolute differences in the annual stroke rates showed an opposite pattern, being 2, 5, and 8 per thousand, respectively. This suggests that the effects of therapeutic blood pressure reductions should be assessed separately in middle age and in old age.

Publication Type Journal Article.

clusi 448.415 pazienti per un follow-up di durata variabile da 15 a 30 anni. Poiché sono stati raccolti ed analizzati dati di ogni singolo paziente, questa è una metanalisi che utilizza dati individuali dei pazienti. 13.397 pazienti ebbero un ictus durante il follow-up. I risultati della metanalisi hanno mostrato che l'ictus non era associato ai livelli di colesterolo totale. La pressione diastolica era tuttavia associata all'ictus, con un rischio per ictus relativo aggiustato di 1.84 ogni 10 mmHg di incremento della pressione arteriosa diastolica (IC 95% da 1.8 a 1.9).

Per la ricerca potete utilizzare ciascuno dei seguenti termini:

MeSH indexing	Age factors Cohort studies Prospective studies Risk factors Nota: <i>non esiste indicizzazione per le revisioni sistematiche o le metanalisi</i> ; questa revisione sistematica che utilizza dati individuali è quasi impossibile da trovare, così come quasi tutte le metanalisi che utilizzano dati individuali!
Textwords	Cohorts (abstract) Risk (abstract) Relative risks Mortality (abstract) Incidence (abstract)

Esempio 6-4

Revisioni sistematiche: prognosi

Bucher HC. Social support and prognosis following first myocardial infarction. *J Gen Intern Med* 1994; 9: 409-17 (non è disponibile l'abstract).

Bucher ha voluto esaminare i contributi dei fattori psicosociali, in particolare il supporto sociale, alla prognosi dei pazienti dopo il primo episodio di infarto del miocardio. Nove studi di coorte (11.675 pazienti) e due studi randomizzati controllati (818 pazienti) sono stati inclusi in questa revisione sistematica non metanalitica. Quattro di sette studi che misuravano il sostegno sociale erano associati con un aumentato rischio di morte cardiaca. Il maggiore fattore di rischio che emergeva da tutti gli studi per tutti i pazienti dopo un infarto del miocardio era la mancanza di un coniuge o di un confidente intimo (OR per mortalità di uno studio 3.4; IC 95% da 1.84 a 6.20).

MEDLINE Record for Example 6-4

Unique Identifier 95017185

Authors Bucher HC.

Institution Medizinische Universitäts-Poliklinik, Kantonsspital Basel, Switzerland.

Title Social support and prognosis following first myocardial infarction [see comments]. [Review] [106 refs]

Source Journal of General Internal Medicine. 9(7):409-17, 1994 Jul.

MeSH Subject Headings

Female

Human

Male

Myocardial Infarction/mo [Mortality]

Myocardial Infarction/pc [Prevention & Control]

*Myocardial Infarction/pp [Physiopathology]

*Myocardial Infarction/px [Psychology]

Prognosis

Recurrence

Risk Assessment

*Social Support

Publication Type Journal Article. Review. Review, Academic.

Per la ricerca potete utilizzare ciascuno dei seguenti termini:

MeSH indexing	Review (publication type) Prognosis Risk assessment
Textwords	(notate che l'articolo non ha abstract, né il titolo contiene alcun indizio per una ricerca intelligente: questo importante studio viene perso durante la ricerca)

Esempio 6-5

Revisioni sistematiche: economia

Keanan SP, Massel D, Inman KJ, Sibbald WJ. Asystematic review of the cost-effectiveness of noncardiac transitional care units. *Chest* 1998; 113: 172-7.

Questo studio è stato condotto per riassumere i dati disponibili sul rapporto costo-efficacia delle unità di trattamento transitorie non cardiologiche. La strategia di ricerca su MEDLINE ha utilizzato i termini *intermediate care unit*, *respiratory care unit* e *step-down unit*. Sono state esaminate sia le bibliografie delle revisioni sistematiche e degli studi che le raccolte personali. Sebbene tutti gli studi sostenessero che le proprie unità non cardiologiche garantissero un buon rapporto fra costi ed efficacia, tutti gli studi avevano degli errori di progettazione che erano abbastanza seri da inficiare la validità delle conclusioni individuali. Inoltre gli studi erano così differenti fra loro che una metanalisi che combinasse i dati non è stata possibile.

Per la ricerca potete utilizzare ciascuno dei seguenti termini:

MeSH indexing	Cost-benefit analysis MEDLINE Retrospective studies (notate che non esiste indicizzazione per revisioni o metanalisi)
Textwords	Systematic review (title) Critically appraise (abstract) Computerized literature search (abstract) MEDLINE (abstract) Current Contents (abstract) Bibliographies (abstract) Personal files (abstract) Data synthesis (abstract) Data extraction (abstract)

MEDLINE Record for Example 6-5

Unique Identifier 98101536

Authors Keenan SP. Massel D. Inman KJ. Sibbald WJ.

Institution Richard Ivey Critical Care Trauma Center, Victoria Campus, University of Western Ontario, London, Canada.

Title A systematic review of the cost-effectiveness of noncardiac transitional care units.

Source Chest. 113(1):172-7, 1998 Jan.

MeSH Subject Headings

Cost-Benefit Analysis

Data Interpretation, Statistical

*Health Care Costs

Health Services Research/mt [Methods]

Human

*Intermediate Care Facilities/ec [Economics]

Intermediate Care Facilities/sn [Statistics & Numerical Data]

MEDLINE

Reproducibility of Results

Retrospective Studies

Support, Non-U.S. Gov't

United States

Abstract

OBJECTIVE: To critically appraise and summarize the studies examining the cost-effectiveness of noncardiac transitional care units (TCUs). **DATA SOURCES:** We conducted a computerized literature search using MEDLINE, and Current Contents from January 1, 1986 to December 31, 1995 and HealthSTAR from January 1, 1989 to December 31, 1995 with the key words intermediate care unit, respiratory care unit, and step-down unit. **Bibliographies** of all selected articles and review articles were examined. **Personal files** were also reviewed. **STUDY SELECTION:** (1) Population: patients in a noncardiac TCU of an acute-care institution; (2) intervention: addition of a noncardiac TCU to the institution; and (3) outcomes: patient outcome-survival and associated costs. **DATA EXTRACTION:** The necessary data were abstracted and study validity was evaluated by two independent reviewers using a modification of previously published criteria. **DATA SYNTHESIS:** The studies were summarized qualitatively; upon inspection, they were too heterogeneous to allow quantitative analysis. While the studies all claimed that their TCUs were cost-effective, the economic evaluation designs were flawed to such an extent that the validity of the conclusions is suspect. **CONCLUSIONS:** To date, the evidence in the literature is insufficient to determine under which circumstances, if any, TCUs are a cost-effective alternative technology to the traditional institution with only ICU and general ward beds.

Publication Type Journal Article.

Esempio 6-6**Revisioni sistematiche: studi qualitativi**

Paterson BL, Thorne S, Dewis M. Adapting to and managing diabetes. *Image J Nurs Sch* 1998; 30: 57-62.

Gli studi quantitativi forniscono stime precise e solide sulle medie di popolazioni utilizzando gruppi di pazienti (per esempio, il tasso di infarto del miocardio a 5 anni negli adulti con elevati livelli di colesterolo che assumevano gemfibrozil era del 2.3%). Gli studi qualitativi forniscono un metodo alternativo di valutare i pazienti e i problemi della salute. Gli studi qualitativi forniscono conoscenze ricche e ampiamente documentate circa le esperienze e l'assistenza sanitaria dei pazienti nel contesto di malattie, condizioni o situazioni (vedi capitolo 10). I ricercatori che si dedicano alla ricerca qualitativa di solito lavorano intensamente per un lungo periodo di tempo con un piccolo numero di pazienti, sia individualmente che in piccoli gruppi. Gli studi qualitativi possono anche essere riuniti in revisioni sistematiche. Questa revisione sistematica di Paterson et al. è stata fatta per espandere la conoscenza dell'esperienza vissuta dai pazienti affetti da diabete mellito, così come viene descritta dai pazienti stessi. Sono stati individuati 43 studi qualitativi attraverso una ricerca su sei database computerizzati. È stata applicata la tecnica della "meta-etnografia" e la conclusione è stata che il processo di apprendimento di come bilanciare vita e malattia è un processo di sviluppo nel quale il paziente impara come assumere il controllo della gestione del diabete.

Per la ricerca potete utilizzare ciascuno dei seguenti termini:

MeSH indexing	Meta-analysis (publication type)
Textwords	Meta-analysis (abstract)
	Meta-ethnography (abstract)
	Computerized data bases (abstract)

ESERCITAZIONI

Provate ad affrontare questi problemi con MEDLINE, HealthStar o qualsiasi altro database a scelta:

1. Non vi siete mai fidati dei chiropratici fino a quando il vostro mal di schiena non è "scomparso" lo scorso anno. Cosa dicono le revisioni sistematiche?

MEDLINE Record for Example 6-6

Unique Identifier 98211113

Authors Paterson BL. Thorne S. Dewis M.

Institution School of Nursing, University of British Columbia, Vancouver, Canada.
feenstra:ccco.net

Title Adapting to and managing diabetes.

Source Image — the Journal of Nursing Scholarship. 30(1):57-62, 1998.

MeSH Subject Headings

Decision Making

Diabetes Mellitus/nu [Nursing]

*Diabetes Mellitus/rh [Rehabilitation]

Human

Internal-External Control

Motivation

*Self Care

Support, Non-U.S. Gov't

Abstract

PURPOSE: To advance understanding of the lived experience of diabetes as described in published research and theses. **Meta-analysis** extends the analysis of individual research studies beyond individual experience to incorporate dominant system beliefs and health system ideologies. **ORGANIZING FRAMEWORK:** Curtin and Lubkin's (1990) conceptualization of the experience of chronic illness. **SOURCES:** Forty-three qualitative interpretive research reports in six **computerized data bases** 1980-1996 pertaining to the lived experience of diabetes and published in nursing, in the social sciences, and in allied health journals were used. **METHODS:** **Meta-ethnography** in which trustworthiness was achieved by using multiple researchers, identifying negative or disconfirming cases, and testing rival hypotheses. **FINDINGS:** Balance is the determinant metaphor of the experience of diabetes. People learn to balance diabetes through their experience and experimentation with strategies for managing their illness. **CONCLUSIONS:** Learning to balance is a developmental process in which one learns to assume control of diabetes management. Support for such development requires that nurses know their clients as individuals and value the expertise they have gained in living with diabetes. Control of blood sugar levels within a prescribed range may be a goal established by professionals, but the goal of healthy balance determines a person's willingness to assume an active role in self-care.

Publication Type Journal Article. **Meta-Analysis.**

che sulla lombalgia cronica, e come se la cavano i chiropratici in questa valutazione?

2. La depressione nei pazienti ospedalizzati comincia ad essere presa in seria considerazione come fattore di rischio per mortalità e ritardata riabilitazione. Sono stati fatti articoli di revisione sistematica che valutano la depressione nei pazienti che hanno avuto un ictus o un infarto del miocardio?
3. Si ritiene intuitivamente che l'utilizzo di "case manager" nella gestione dei pazienti tenda a migliorare l'efficacia dei trattamenti ospedalieri e di piani di dimissioni completi ed al tempo giusto. Qualcuno ha mai provato a mettere insieme queste informazioni in un articolo di revisione sistematica?
4. L'olio di pesce viene propagandato come efficace per le persone affette da artrite reumatoide. Cosa dice la letteratura delle metanalisi di specifico sui suoi effetti? (Suggerimento: l'olio di pesce ha molti, veramente molti nomi diversi).

ALTRE LETTURE

Nel 1997, *Annals of Internal Medicine* ha prodotto una serie di articoli sulle revisioni sistematiche per i clinici. Questi articoli forniscono una buona base sull'argomento in un formato accessibile. Le citazioni sono elencate nell'Appendice di questo libro.

LA COCHRANE COLLABORATION

In un libro scritto 25 anni fa, che ha esercitato una grande influenza, Archie Cochrane, un medico inglese, mise in evidenza il fatto che gli operatori sanitari non usavano l'evidenza sperimentale derivante dalla massa degli studi randomizzati controllati disponibili. Quella che segue è una sua affermazione:¹⁸

"Costituisce sicuramente un grande limite per la nostra professione il fatto che non è stato organizzato un riassunto critico adattato periodicamente, suddiviso per specializzazioni o sottospecializzazioni, di tutti gli studi randomizzati controllati rilevanti".

La Cochrane Collaboration è nata per rispondere a questa sfida. La Collaboration è una rete mondiale di operatori sanitari, bibliotecari, "laici" e pazienti che lavorano insieme per identificare, raccogliere e sintetizzare le conoscenze derivanti dagli studi randomizzati controllati e per preparare ed ag-

giornare revisioni sistematiche. Vi è uno sforzo internazionale per fare sì che alla fine tutte le aree della medicina e delle scienze sanitarie che sono state valutate attraverso studi randomizzati controllati siano coperte utilizzando la metodologia delle revisioni sistematiche e messe a disposizione di chiunque debba prendere decisioni o aiutare a prendere decisioni per la gestione dei pazienti. Tutte le aree della salute sono incluse, e fin dall'inizio vi è una forte componente di non addetti ai lavori.

La Cochrane Collaboration è iniziata con un gruppo di ostetrici e neonatologi che hanno cominciato a raccogliere e valutare tutti gli studi randomizzati controllati sulla medicina perinatale (quella parte della medicina che inizia dal concepimento e finisce al compimento di un mese di età). Sono stati scritti due libri.^{19 20} Ogni capitolo è una revisione sistematica. In aggiunta al formato su carta stampata, i capitoli sono anche disponibili in forma computerizzata, come l'Oxford Database of Perinatal Trials. Inoltre, agli autori di ogni capitolo è stato affidato il compito di mantenere aggiornati il testo ed il database man mano che venivano pubblicati nuovi studi rilevanti.

I libri sono diventati uno strumento utile per molti operatori sanitari impegnati nell'assistenza delle gestanti e dei neonati. Archie Cochrane elogiò il lavoro come "una vera pietra miliare nella storia degli studi randomizzati controllati e della valutazione dell'assistenza". Egli suggerì anche che questo modello poteva essere esteso fino a coprire tutte le aree della medicina e dell'assistenza.²¹ I suoi colleghi di lavoro hanno raccolto la sfida dopo la sua morte.

La partecipazione alla Cochrane Collaboration avviene su base volontaria ed ogni persona viene affiliata ad un centro nazionale e fa parte di un gruppo di revisione su un argomento, ad esempio l'ictus o le malattie muscoloscheletriche. Ogni gruppo di revisione è responsabile della raccolta degli studi randomizzati controllati nella propria area di competenza. Questo spesso prevede la ricerca manuale su riviste nazionali e specializzate e su materiale congressuale oltre ai consueti metodi per la ricerca della letteratura. I gruppi di revisione inoltre preparano ed aggiornano revisioni sistematiche nelle aree di competenza del gruppo. Queste raccolte di studi randomizzati controllati e di revisioni sistematiche sono pubblicate come parte della *Cochrane Library*.

LA COCHRANE LIBRARY

La *Cochrane Library* è la versione computerizzata su Internet ed in formato CD-ROM del sogno di Cochrane divenuto realtà. Essa si compone di sei parti principali. Di grande importanza è la raccolta di tutte le revisioni sistematiche prodotte ed aggiornate dalla Collaboration.

Attualmente sono disponibili circa 900 di queste revisioni sistematiche, ed esse coprono un vasto campo di argomenti importanti. Oltre alle revisioni sistematiche complete, sono inclusi anche protocolli che descrivono lavori in corso. Ciò consente ad altre persone interessate all'argomento di beneficiare del lavoro aggiornato e permette anche contributi per la versione finale. In secondo luogo, la Library comprende una raccolta di più di 1800 citazioni (con gli abstract) di altre revisioni sistematiche. Questi abstract sono prodotti dagli autori o scritti d'ufficio dal National Health Services Centre for Reviews and Dissemination dell'Università di York nel Regno Unito. Sono incluse schede tecniche e valutazioni di tecnologie. Terzo, la Library contiene le citazioni di oltre 200.000 studi clinici randomizzati o pseudorandomizzati in tutte le lingue a partire dalla fine del 1880. Questa sezione della Library è in continua crescita. La Cochrane Collaboration lavora in stretto contatto con la National Library of Medicine per perfezionare l'indicizzazione degli articoli. Gli studi indicizzati come studi randomizzati controllati vengono identificati dai membri della Cochrane Collaboration e sono poi reindicizzati retrospettivamente dagli indicizzatori di MEDLINE e HealthStar. La quarta parte della Library è un database di citazioni ed abstract di lavori di metodologia correlati con la Collaboration e con la metodologia delle revisioni sistematiche. Fa anche parte della Library il *Cochrane Handbook*, che è anche disponibile all'indirizzo <http://Mcmaster.hiru.ca/cochrane/handbook/default.htm>. Esso comprende molti capitoli utili sulla metodologia e le tecniche per la produzione di revisioni sistematiche ed argomenti amministrativi e procedurali per siti e gruppi. In esso sono descritte alcune meravigliose strategie di ricerca per catturare tutti gli studi clinici in molti database. L'ultima sezione riguarda i contatti ed altre informazioni correlate con la Collaboration stessa. Molti altri progetti sono in corso da parte dei vari gruppi, centri nazionali e pianificatori di incontri annuali della Cochrane, ed altre informazioni possono essere reperite a vari indirizzi Internet, come ad esempio <http://hiru.mcmaster.ca/cochrane/overview.htm>. Update Software, il produttore della *Cochrane Library*, fornisce l'accesso gratuito a tutti gli abstract di tutte le revisioni sistematiche della *Cochrane Library*. L'indirizzo è <http://hiru.mcmaster.ca/cochrane/revabstr/abidx.htm>. Inoltre, anche CINAHL adesso indicizza le revisioni sistematiche della Cochrane.

SITI GEOGRAFICI

I 14 Cochrane Center (siti geografici) sono:

Australasian Cochrane Centre
Brazilian Cochrane Centre

Canadian Cochrane Centre
Dutch Cochrane Centre
French Cochrane Centre
German Cochrane Center
Italian Cochrane Centre
New England Cochrane Center
Nordic Cochrane Centre
San Antonio Cochrane Center
San Francisco Cochrane Center
South African Cochrane Centre
Spanish Cochrane Center
U.K. Cochrane Centre

FARE RICERCHE SULLA LIBRARY

La *Cochrane Library*, aggiornata semestralmente, ha raggiunto una tale grandezza da essere ormai un formidabile strumento clinico e di ricerca. Le revisioni sistematiche coprono molti importanti aspetti del lavoro degli operatori e degli amministratori della sanità. Provate ad usarla in occasione della vostra prossima ricerca per qualche problema clinico. Tornate anche all'ultima serie di esercizi e provate a risolvere i problemi utilizzando la *Cochrane Library*.

BIBLIOGRAFIA

1. Tryba M. Prophylaxis of stress ulcer bleeding. A meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13 (suppl 2): S44-55.
2. Hatala R, Dinh T, Cook DJ. Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 717-25.
3. Pearson K. Report on certain enteric fever inoculation statistics. *BMJ* 1904; 3: 1243-6.
4. Goldberger J. Typhoid bacillus carriers. *Bull Hyg Lab* 1907; 35: 165-74.
5. Glass GV, McGaw B, Smith ML. *Meta-analysis in social research*. Beverly Hills: Sage Publications; 1981.
6. Pauling L. The significance of evidence about ascorbic acid and the common cold. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 2678-81.
7. Macharia WM, Leon G, Rowe BH, et al. An overview of interventions to improve compliance with appointment keeping for medical services. *JAMA* 1992; 267: 1813-7.
8. Wattenberg LW. An overview of chemoprevention: current status and future prospects. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 216: 133-41.

9. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237-45.
10. Schneider LS, Olin JT. Overview of clinical trials of hydergine in dementia. *Arch Neurol* 1994; 51: 787-98.
11. Hoffman MA, Amiral J, Kohl B, et al. Hyperchomocyst(e)inemia and endothelial dysfunction in IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 1880-6.
12. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100, 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713-27.
13. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-59.
14. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-67.
15. Insua JT, Sacks HS, Lau TS, et al. Drug treatment of hypertension in the elderly: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 355-62.
16. Oxman AD, Cook DL, Guyatt GH for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA* 1994; 272: 1367-71.
17. Hunt DL, McKibbin KA. Locating and appraising systematic reviews. *Ann Intern Med* 1997; 126: 532-8.
18. Cochrane AL. Effectiveness and efficacy. Random reflections on health services. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1972 (reprinted in 1989 in association with the BMJ). Trad. it. Efficienza ed efficacia. Riflessioni sui servizi sanitari. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 1999.
19. Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC, eds. Effective care in pregnancy and childbirth. Oxford: Oxford University Press; 1989.
20. Sinclair JC, Bracken MB, eds. Effective care of the newborn infant. Oxford: Oxford University Press; 1992.
21. Cochrane AL. Foreword. In: Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC, eds. Effective care in pregnancy and childbirth. Oxford: Oxford University Press; 1989.