



LA META-ANALISI: UN UTILE STRUMENTO PER I DIPARTIMENTI DELLE DIPENDENZE

Mario Cruciani

Sezione Screening HIV - Centro di Medicina Preventiva - Azienda ULSS 20 Verona

INTRODUZIONE

Nell'attuale situazione di produzione scientifica vastissima (e talora di scarsa rilevanza ed affidabilità) e di mancanza di tempo e risorse, un corretto aggiornamento diventa un punto essenziale per una buona pratica. Lo sviluppo di senso critico rivolto alla scelta dei lavori validi e quindi da prendere in considerazione per la loro utilità diventa inevitabile per qualunque medico che voglia rimanere aggiornato. Il primo problema dell'aggiornamento consiste nel saper accedere in modo efficace alla produzione scientifica e nel riuscire a individuare le informazioni in grado di accrescere in modo adeguato il proprio bagaglio culturale. La necessità di disporre di uno strumento efficiente in grado di fornire risposte ai quesiti che la medicina richiede non sempre viene soddisfatta dalle informazioni disponibili nella letteratura scientifica. Gli studi clinici spesso forniscono risultati contrastanti o non definitivi; a volte l'evidenza scientifica risulta poco credibile a causa delle limitazioni del campione studiato oppure la valutazione degli effetti di un intervento terapeutico è poco precisa.

L'uso coscienzioso e giudizioso dell'evidenza clinica di miglior qualità disponibile in un determinato momento, allo scopo di prendere decisioni relative alla cura dei singoli pazienti o decisioni di politica sanitaria, va sotto il nome di Evidence Based Medicine (medicina basata sull'evidenza, EBM) o Evidence Based Health Care. Proprio in risposta a queste richieste è andato progressivamente diffondendosi uno strumento in grado di risolvere alcuni dei problemi legati alla ricerca/interpretazione delle migliori evidenze disponibili: la revisione sistematica e la meta-analisi. I due termini, spesso utilizzati come sinonimi, differiscono in effetti dal punto di vista concettuale. Una revisione sistematica è essenzialmente uno strumento atto a ridurre al minimo l'errore sistematico (bias) nell'estrazione dei dati, senza la necessità che questi vengano raggruppati in una qualche maniera formale. La meta-analisi rappresenta piuttosto una tecnica statistica per mettere insieme in maniera formale i risultati numerici provenienti da diversi studi.

Le revisioni sistematiche e le meta-analisi rivestono infatti un ruolo sempre crescente per

la pratica clinica, la formazione e le decisioni di politica sanitaria. Esamineremo pertanto i concetti generali che sono alla base delle revisioni sistematiche e della meta-analisi (se non specificato, i due termini verranno utilizzati nel testo in maniera intercambiabile), e le loro applicazioni pratiche.

REVISIONI TRADIZIONALI E REVISIONI SISTEMATICHE

Il concetto di revisione non rappresenta una componente nuova dell'informazione biomedica. Infatti le rassegne tradizionali, o narrative, costituiscono da sempre un tentativo informale di superare le difficoltà legate alla ricerca ed alla interpretazione degli studi originali. Inoltre, medici e studenti preferiscono spesso le revisioni tradizionali agli studi primari, in quanto più ampiamente informative e facili da leggere.

Occorre però tenere presente che le revisioni narrative classiche, anche se pubblicate da riviste autorevoli, presentano numerosi limiti che contribuiscono ad ostacolare il trasferimento dei risultati della ricerca alla pratica clinica. Innanzitutto, esse rappresentano studi osservazionali e retrospettivi, e pertanto soggetti a numerosi errori sistematici (bias). Le revisioni tradizionali rappresentano inevitabilmente un compromesso tra l'opinione dell'autore e gli studi originali; esse infatti 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. Il processo di selezione, interpretazione e sintesi delle evidenze, non essendo reso esplicito dagli autori, risulta poco riproducibile e non verificabile.

Per tali motivi, se da una parte le revisioni tradizionali rimangono uno strumento utile per ottenere una conoscenza generica su un determinato argomento, specie al di fuori del proprio campo d'interesse, d'altro canto sono scarsamente affidabili per fornire risposte quantitative a specifici quesiti clinici. Nelle revisioni sistematiche, a differenza delle narrative classiche, vi è invece possibilità di ridurre tali bias attraverso l'applicazione di un protocollo scientifico.

Lo scarso impatto che i risultati della ricerca esercitano sulla pratica clinica era già stato pionieristicamente intuito da Archibald (Archie) Cochrane, un epidemiologo che lavorava negli anni 50' e 60' per il sistema sanitario inglese. Già poco dopo la pubblicazione nel 1948 del primo studio controllato e randomizzato (RCT) sull'efficacia della streptomina nella terapia della tubercolosi, Cochrane condusse alcuni RCT. Pur riconoscendo l'importanza fondamentale della qualità delle informazioni ottenibili da tali studi, Cochrane ammetteva che il potere (in senso statistico) degli studi presi individualmente era limitato. A tal proposito scriveva "è causa di grande preoccupazione constatare come la professione medica non abbia saputo organizzare un sistema in grado di rendere disponibili, e costantemente aggiornate, revisioni critiche sugli effetti dell'assistenza sanitaria". Tali concetti hanno progressivamente trovato un consenso generale, e sempre di più si riconosce che lo stato delle conoscenze scientifiche non può riflettere i risultati di un singolo studio, per quanto ben disegnato e condotto.

In risposta a tale esigenze, è stata in seguito fondata la *Cochrane Collaboration*, un network internazionale che ha l'obiettivo di "preparare, aggiornare e disseminare revisioni sistematiche degli studi clinici controllati sugli effetti dell'assistenza sanitaria e, laddove non siano disponibili studi clinici controllati, revisioni sistematiche delle evidenze comunque esistenti". Al momento il registro Cochrane non include meta-analisi sui test diagnostici; peraltro le revisioni di tale tipo, anche se molto meno sviluppate ed utilizzate rispetto a quelle sulla valutazione di trattamenti con farmaci, stanno assumendo crescente importanza.

LE VARIE FASI DELLA REVISIONE SISTEMATICA E DELLA META-ANALISI

Il primo passo consiste nella definizione chiara degli *obiettivi dello studio*. Vi possono essere obiettivi primari e secondari, ma è importante che questi vengano definiti in anticipo (ad hoc), e non dopo l'espletamento dell'analisi (post hoc).

Si passa in seguito alla ricerca bibliografica, computerizzata e manuale, allo scopo di



raccogliere tutta la letteratura di rilievo. La ricerca computerizzata utilizza in genere banche dati del tipo MEDLINE, ed altre fonti quali Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstract of Reviews of Effectiveness (DARE), EMBASE. Ogni ricerca computerizzata deve comunque essere completata da quella manuale, attraverso l'analisi della bibliografia degli studi originali e delle revisioni tradizionali selezionati. Un bias comune a tutte le meta-analisi è legato agli studi non pubblicati: si ritiene che, per svariati motivi, i lavori con risultati negativi o nulli vengano pubblicati con frequenza decisamente inferiore rispetto a studi con risultati positivi. Si parla anche di "Publication bias", che può essere quantificato con alcune procedure particolari, quali quelle descritte da Rosenthal e Klein (12, 13). In tal modo è possibile stimare il numero di studi clinici negativi (o nulli) richiesti per determinare la non significatività statistica dei risultati ottenuti. Questi studi negativi rappresentano studi simulati (ipoteticamente non pubblicati e tenuti nascosti) nei quali i trattamenti in confronto dimostrano eguale efficacia. Tanto più è alto il valore numerico trovato con la valutazione del bias di pubblicazione, tanto più la "robustezza" statistica del dato metanalitico è elevata.

Il protocollo deve inoltre specificare i *criteri di inclusione e di esclusione* degli studi che verranno analizzati, ed i motivi per i quali questi criteri vengono utilizzati. Si potranno ad esempio includere i soli RCT, con l'esclusione di studi di coorte; in alternativa si potranno includere sia gli uni che gli altri, con la possibilità di analisi di sottogruppi di studi in base al disegno. È evidente che i criteri di inclusione sono direttamente in relazione allo scopo della meta-analisi, e che pertanto potranno essere inclusi solo gli studi che riportano chiaramente il dato necessario alla definizione dell'effetto dell'intervento.

Una volta che gli studi sono stati individuati, occorre analizzarli per valutare l'aderenza al protocollo sperimentale. Si dovrà specificare la ragione per l'esclusione di alcuni studi. I dati dovranno essere analizzati ed estratti da almeno due sperimentatori e, in presenza di discordanza, questa dovrà essere risolta mediante consenso o grazie all'intervento di altri sperimentatori. In effetti l'estrazione dei dati da uno studio pubblicato non è sempre facile ed immediata; talora è necessario contattare gli autori dello studio primario (telefonicamente, o per corrispondenza) per poter ottenere i dati mancanti.

L'outcome ricercato può essere una *variabile continua* (ad esempio valori di pressione arteriosa, o livelli di colesterolo); più comunemente però le meta-analisi utilizzano misure rappresentate da *variabili categoriche* (ad esempio guariti e non guariti, mortalità, etc.) od anche variabili legate al tempo, come le curve attuariali di sopravvivenza (che peraltro possono, ai differenti tempi, fornire dati dicotomici). Se ad esempio si sta valutando l'efficacia di due trattamenti (sperimentale e controllo) nel ridurre la mortalità per una determinata condizione clinica, si dovranno estrarre i dati necessari alla costruzione di una tabella 2 per 2 come segue:

Tab. 1: Esempio di tabella per la valutazione dell'efficacia tra due trattamenti

	CONTROLLO	SPERIMENTALE
VIVI	A	B
MORTI	C	D

Con questa tabella si può calcolare l'odds ratio (rischio relativo) con la seguente formula:

$$(A \times D) / (B \times C)$$

La valutazione della *qualità degli studi* da analizzare è altrettanto importante delle fasi successive, che caratterizzano più propriamente la meta-analisi. In effetti una revisione sistematica può limitarsi ad arrivare a questa fase, indicando ad esempio la mancanza di studi di qualità sufficiente per ulteriori analisi statistiche dei dati complessivi. Anche in questo caso, la

revisione sistematica avrà fornito indicazioni precise sulla necessità di studi clinici di migliore qualità per l'argomento in oggetto.

Per quanto riguarda gli strumenti utilizzati per la valutazione della qualità degli studi, questi sono in genere semplicemente descrittivi. Al momento infatti non vi è accordo su come i risultati dell'analisi qualitativa possano essere incorporati tra i fattori influenzanti gli algoritmi matematici utilizzati nel processo di "pooling" dei dati.

L'*analisi statistica* che caratterizza il processo meta-analitico si prefigge almeno tre obiettivi. Il primo è quello di valutare se i risultati degli studi scelti possono essere combinati in modo ragionevole. Il secondo è quello di valutare se le differenze nei risultati dei differenti studi sono da mettere in correlazione con il variare delle caratteristiche dello studio (ad esempio disegno del trial, popolazione indagata, situazioni epidemiologiche, etc). Da ultimo potrà fornire una misura comune di risultato (ad esempio l'odds ratio) a partire dalla molteplicità dei risultati degli studi primari.

Di fondamentale importanza per una meta-analisi è la valutazione dell'eventuale presenza di *eterogeneità*. In pratica si valuta se gli studi utilizzati (per aumentare le dimensioni del campione) differiscono l'un l'altro in maniera significativa, e per tale motivo non è opportuno combinarli l'un con l'altro (pooling). Tale incompatibilità nei risultati quantitativi caratterizza appunto l'eterogeneità statistica (14). Nel caso sia evidente la presenza di eterogeneità, è conveniente indagare sulle possibili cause della stessa. L'eterogeneità tra studi può derivare da differenze cliniche conosciute tra gli studi, o da differenze metodologiche, od anche da altre caratteristiche non conosciute degli studi. Dal punto di vista statistico il problema è quello di verificare se le variazioni dei risultati tra i vari studi sono più grandi di quelle attendibili in base al caso. Esistono varie possibilità per il calcolo statistico dell'eterogeneità tra gli studi, e tra esse ricorderemo la metodica di Mantell-Haenszel. Tale metodica (modello a effetti fissi) considera che solo l'errore di campionamento all'interno dei singoli studi possa influenzare la variabilità dei risultati (come espressa dai limiti di confidenza) attorno alla stima cumulativa della meta-analisi. Con il modello a effetto casuale, o di Dersimonian e Laird, oltre alla variabilità intrinseca agli studi (within-study) viene presa in considerazione anche la variabilità tra gli studi (between-study); tale modello si applica in presenza di eterogeneità con la metodica a effetti-fissi.

È inoltre possibile includere od escludere dall'analisi cumulativa singoli studi o sottogruppi di studi identificati sulla base di specifiche caratteristiche (*l'analisi della sensibilità*). Ad esempio, dopo aver eseguito un pooling dei dati indipendentemente dal disegno dello studio, si potranno analizzare solo i dati da RCT, con l'esclusione degli studi non-randomizzati. Il confronto tra i risultati della prima e della seconda analisi potrà rivelarci che il disegno dello studio ha scarsa rilevanza sui risultati o, in caso di disaccordo tra i risultati, evidenziarne l'importanza.

QUALCHE ESEMPIO DI META-ANALISI

La figura 1 mostra i risultati di una meta-analisi riportata sul British Medical Journal (16), relativa all'efficacia della terapia antiaggregante (con 75-325 mg di aspirina o altri farmaci) rispetto a controlli nel prevenire mortalità per cause vascolari, e morbilità per infarto del miocardio e ictus.

I dati della meta-analisi si riferiscono a 145 studi selezionati, stratificati in 4 gruppi ad alto rischio (precedente infarto miocardico, infarto acuto, precedente episodio di TIA od ictus, altre situazioni a rischio) ed in un gruppo a basso rischio (prevenzione primaria). Il gruppo ad alto rischio comprende circa 70.000 pazienti, quello a basso rischio circa 30.000 pazienti. Tutto quello che nella scala sta a sinistra dell'unità indica un effetto protettivo della terapia antiaggregante, e viceversa. Globalmente la riduzione del rischio di sviluppare un evento vascolare era del 25 %, ma variava dal 27 % nei pazienti ad alto rischio al 10 % nei pazienti a basso rischio. In quest'ultimo gruppo, la riduzione del rischio non era statisticamente significativa, come si può evincere dal fatto che - pur essendo l'odds ratio posizionato a sinistra della linea di demarcazione - il rombo, che indica l'intervallo di confidenza al 95 %, interseca la linea.



Le indicazioni cliniche fornite dai risultati della meta-analisi possono pertanto essere riassunte come segue:

- La terapia antiaggregante piastrinica protegge un'ampia varietà di pazienti ad alto rischio di malattia vascolare occlusiva, e può essere considerata per i pazienti con infarto miocardico acuto, angina instabile, o con storia di precedente infarto miocardico, angina, ictus, attacco ischemico transitorio.
- Per contro, non vi è chiara evidenza che la terapia antiplastrinica sia indicata routinariamente nella prevenzione primaria di soggetti a basso rischio di eventi vascolari.

Fig 1: Effetti della terapia antiaggregante piastrinica su eventi vascolari. Il rischio relativo di un evento vascolare è indicato con quadrati neri, ed i relativi intervalli di confidenza con linee orizzontali. I rombi indicano l'odds ratio cumulativo per tutti gli studi, e per i gruppi ad alto e a basso rischio. La riduzione del rischio è indicata a destra

CATEGORY OF TRIAL	N° OF TRIAL WITH DATA	MI, STROKE, OR VASCULAR DEATH		STRATIFIED STATISTIC		ODDA RATIO AND CONFIDENCE INTERVAL		% ODD REDUCTION (SD)
				O-E	VARIANCE	(ANTIPLATELET: CONTROL)		
Pior MI	11	1331/9677 (13,5%)	1693/9914 (17,1%)	-158,5	561,6		25% (4)	
Acute MI	9	992/9388 (10,6%)	1348/9385 (14,4%)	-177,9	510,3		29% (4)	
Prior Stroke/TIA	18	1076/5837 (18,4%)	1301/5870 (22,2%)	-98,5	386,2		22% (4)	
Other High Risk	104	784/11434 (6,9%)	1058/11542 (9,2%)	-134,0	352,5		32% (4)	
ALL HIGH RISK (Four main Categories)	142	4183/36536 (11,4%)	5400/36711 (14,7%)	-568,8	1810,9		27% (2)	
ALL LOW RISK (Primari prevention)	3	652/14609 (4,46%)	708/14504 (4,85%)	-28,5	273,5		10% (6)	
ALL TRIALS (High or low risk)	145	4852/51144 (9,5%)	6108/51315 (11,9%)	-597,3	2084,4		25% (2)	
Heterogeneity of odds reductions: -between four high risk categories $X^2_3=4,1:NS$ -between high and low risk $X^2_1=10,5:P=0,001$						0 0,5 1,0 1,5 2,0 Antiplatelet therapy better Antiplatelet therapy worse Treatment effect $2P<0-00001$		

Lo studio qui sopra riportato rappresenta un classico esempio di meta-analisi dell'odds ratio per confrontare due differenti interventi terapeutici. Nell'esempio successivo, verrà presa in considerazione una meta-analisi sull'accuratezza di test diagnostici.

Occorre premettere che le revisioni sistematiche sui test diagnostici differiscono da altri tipo di meta-analisi soprattutto per i criteri di valutazione della qualità degli studi e per i metodi statistici utilizzati (17, 18). Per quanto riguarda i criteri per la valutazione della qualità degli studi, è essenziale che questi riportino dati relativi a gruppi di soggetti rappresentativi di future categorie di pazienti da investigare con il test in oggetto; è inoltre essenziale che la metodica diagnostica sperimentale venga confrontata con quello che è considerata la metodica di riferimento (il "golden standard") per la determinazione della presenza od assenza della patologia di interesse. Il test ideale discrimina senza errore tra soggetti con o senza la patologia, utilizzando in genere misure quali la sensibilità (probabilità che in pazienti malati il test risulti positivo) e la specificità (probabilità che in soggetti sani il test risulti negativo). Tali misure fanno riferimento ad una singola soglia (criterio di positività o cut-point) per definire il risultato del test positivo o negativo; pertanto, modifiche della soglia allo scopo di aumentare la sensibilità del test si possono accompagnare a diminuzioni della specificità del test, e viceversa. Ne consegue che, in qualsiasi meta-analisi di test diagnostici, sensibilità e specificità devono essere considerate congiuntamente. Le tabelle 2x2 necessarie per i calcoli statistici differiscono rispetto a quelle precedentemente illustrate per le classiche meta-analisi dell'efficacia terapeutica, in quanto sono impostate come segue:

Tab.2: Esempio struttura tabella 2x2 per i calcoli statistici

RISULTATI		METODICA DI RIFERIMENTO	
		+	-
METODICA SPERIMENTALE	+	Veri positivi	Falsi positivi
	-	Falsi negativi	Veri negativi

In tal modo si ottiene un odds ratio diagnostico, che descrive la probabilità di un risultato positivo in un soggetto con la malattia che si ricerca in confronto con la probabilità di un risultato positivo in un soggetto esente da tale patologia.

In alternativa si può utilizzare il rapporto di verosimiglianza ("likelihood ratio"), che esprime il rapporto tra probabilità di un particolare risultato di un test tra pazienti con una certa patologia e la probabilità dello stesso risultato in pazienti senza la patologia (18, 19). Il rapporto di verosimiglianza Positivo (Positive likelihood ratio) si calcola con la formula $[\text{sensibilità}/(1-\text{specificità})]$, mentre il rapporto di verosimiglianza negativo con $[(1-\text{sensibilità})/\text{specificità}]$. Valori nel rapporto positivo > 5 e nel rapporto negativo < 0.2 supportano la forte evidenza diagnostica di un test.

Dalla tabella si può ad esempio evidenziare che ad un odds ratio diagnostico pari a 76 corrisponde un valore di sensibilità del 80 % appaiato ad un valore di specificità del 95 %; per contro lo stesso valore di odds ratio si ritrova per sensibilità del 95 % e specificità del 80 %.

In molte circostanze, è importante valutare l'accuratezza diagnostica in funzione della soglia utilizzata per definire un test positivo o negativo. La soglia diagnostica può variare in funzione dell'osservatore, del laboratorio, dell'apparecchio utilizzato, ed anche della prevalenza della condizione indagata. La valutazione dell'accuratezza di un test al variare della soglia diagnostica viene ben evidenziata da grafici che prendono il nome di Receiving Operator Characteristic (ROC) curve.

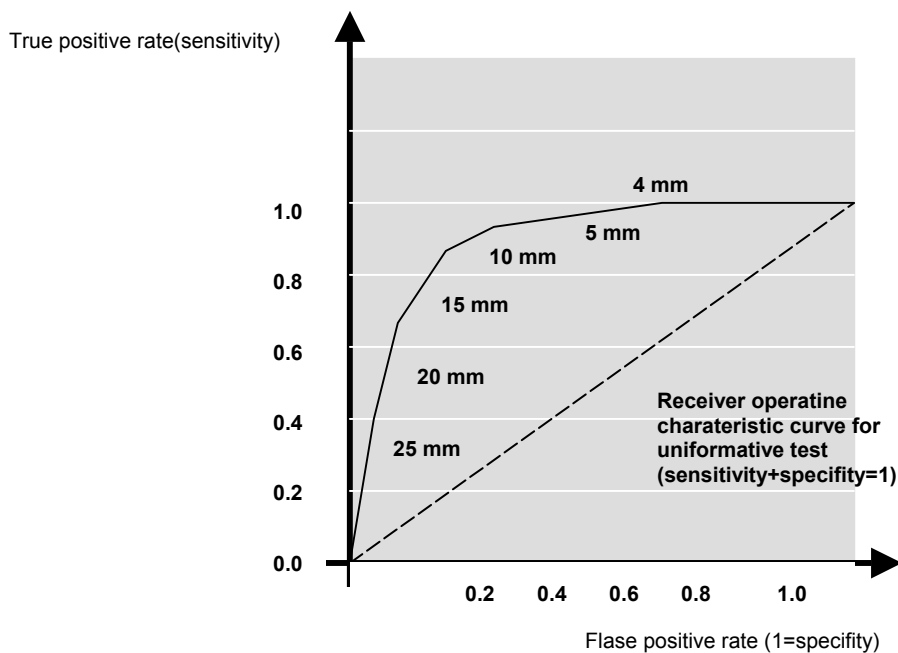
La curva seguente mostra ad esempio le variazioni dell'accuratezza dell'ecografia per via vaginale nella diagnosi di tumore endometriale in funzione della soglia diagnostica stabilita. Questa variava da 4 mm sino a 25 mm.



Tab.3: Alcuni esempi di odds ratio diagnostico e le corrispettive accoppiate di sensibilità e specificità, e di likelihood ratios positive e negative, modificata da Deeks.

SPECIFICITÀ	SENSIBILITÀ						
	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	0.95	0.99
0.5	1	2	2	4	9	19	99
0.6	2	2	4	6	14	29	149
0.7	2	4	5	9	21	44	231
0.8	4	6	9	16	36	76	396
0.9	9	14	21	36	81	171	891
0.95	19	29	44	76	171	361	1881
0.99	99	149	231	396	891	1881	9801
LIKELIHOOD RATIO NEGATIVO	POSITIVE LIKELIHOOD RATIO POSITIVO						
	1	2	5	10	20	50	100
1	1	2	5	10	20	50	100
0.5	2	4	10	20	40	100	200
0.2	5	10	25	50	100	250	500
0.1	10	20	50	100	200	500	1000
0.05	20	40	100	200	400	1000	2000
0.02	50	100	250	500	1000	2500	5000
0.01	100	200	500				

Fig. 2. Curva ROC che incrocia sensibilità e specificità dell'ecografia intravaginale per la diagnosi di cancro endometriale.



Come si può desumere dalla figura, per valori ≤ 5 mm, la sensibilità dell'ecografia si avvicina al 100 %, ma si accompagna ad una specificità bassa (40-50 %); in altre parole con tale soglia non vi sono (o quasi) falsi negativi, ma in circa la metà dei casi il test risulta falsamente positivo. Per contro se fisso la soglia diagnostica a 25 mm, la specificità risulta elevatissima (quasi non vi sono falsi positivi), in quanto ben poche patologie, se non quella neoplastica, sono in grado di determinare simili alterazioni dell'endometrio, ma a scapito della sensibilità, che in questo caso mi fa perdere circa l'80 % delle neoplasie, in quanto queste si presentano solo nel 20 % dei casi con dimensioni di 25 mm.

Pertanto, in presenza di eterogeneità dei dati, e quando vi sia un effetto soglia marcato, è opportuno utilizzare le curve ROC, anche se la rilevanza pratica di tale approccio, soprattutto per la non facile interpretazione da parte del clinico, non è immediata.

META-ANALISI E DIPENDENZE

Le meta-analisi abbondano in vari campi della medicina, e certamente non sono carenti nel campo della Medicina delle dipendenze. Se si esegue una *MEDLINE* su PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez) utilizzando i termini (MeSH): Substance-related disorders, Drug addiction, Alcohol addiction, Opiate addiction, Cocaine addiction si ottengono – quando la ricerca venga limitata a soli studi di meta-analisi- rispettivamente 133, 134, 47, 15 e 3 voci bibliografiche, disponibili anche come riassunto.

Qui di seguito le voci ottenibili con i termini opiate addiction and cocaine addiction:

Opiate addiction (15 voci)

1. Prendergast ML, Urada D, Podus D. Meta-analysis of HIV risk-reduction interventions within drug abuse treatment programs. *J Consult Clin Psychol.* 2001 Jun;69(3):389-405.
2. West SL, O'Neal KK, Graham CW. A meta-analysis comparing the effectiveness of buprenorphine and methadone. *J Subst Abuse.* 2000;12(4):405-14.
3. Barnett PG, Rodgers JH, Bloch DA. A meta-analysis comparing buprenorphine to methadone for treatment of opiate dependence. *Addiction.* 2001 May;96(5):683-90.
4. Griffith JD, Rowan-Szal GA, Roark RR, Simpson DD. Contingency management in outpatient methadone treatment: a meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2000 Feb 1;58(1-2):55-66.
5. Hulse GK, Milne E, English DR, Holman CD. Assessing the relationship between maternal opiate use and antepartum haemorrhage. *Addiction.* 1998 Oct;93(10):1553-8.
6. Hulse GK, Milne E, English DR, Holman CD. Assessing the relationship between maternal opiate use and neonatal mortality. *Addiction.* 1998 Jul;93(7):1033-42.
7. Marsch LA. The efficacy of methadone maintenance interventions in reducing illicit opiate use, HIV risk behavior and criminality: a meta-analysis. *Addiction.* 1998 Apr;93(4):515-32.
8. Brewer DD, Catalano RF, Haggerty K, Gainey RR, Fleming CB. A meta-analysis of predictors of continued drug use during and after treatment for opiate addiction. *Addiction.* 1998 Jan;93(1):73-92.
9. Hulse GK, Milne E, English DR, Holman CD. The relationship between maternal use of heroin and methadone and infant birth weight. *Addiction.* 1997 Nov;92(11):1571-9.
10. Glanz M, Klawansky S, McAulliffe W, Chalmers T. Methadone vs. L-alpha-acetylmethadol (LAAM) in the treatment of opiate addiction. A meta-analysis of the randomized, controlled trials. *Am J Addict.* 1997 Fall;6(4):339-49.
11. Hatsukami DK, Fischman MW. Crack cocaine and cocaine hydrochloride. Are the differences myth or reality? *JAMA.* 1996 Nov 20;276(19):1580-8.
12. Magura S, Kang SY. Validity of self-reported drug use in high risk populations: a meta-analytical review. *Subst Use Misuse.* 1996 Jul;31(9):1131-53.
13. Caplehorn JR, Dalton MS, Haldar F, Petrenas AM, Nisbet JG. Methadone maintenance and addicts' risk of fatal heroin overdose. *Subst Use Misuse.* 1996 Jan;31(2):177-96.
14. Lamas X, Farre M, Moreno V, Cami J. Effects of morphine in postaddict humans: a meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 1994 Oct;36(2):147-52.
15. Spotts JV, Shontz FC. Drug misuse and psychopathology: a meta-analysis of 16PF research. *Int J Addict.* 1991 Sep;26(9):923-44.



Cocaine addiction (3 voci)

Held JR, Riggs ML, Dorman C. The effect of prenatal cocaine exposure on neurobehavioral outcome: a meta-analysis. *Neurotoxicol Teratol.* 1999 Nov-Dec;21(6):619-25.

Gorelick DA, Montoya ID, Johnson EO. Sociodemographic representation in published studies of cocaine abuse pharmacotherapy. *Drug Alcohol Depend.* 1998 Jan 1;49(2):89-93.

Levin FR, Lehman AF. Meta-analysis of desipramine as an adjunct in the treatment of cocaine addiction. *J Clin Psychopharmacol.* 1991 Dec;11(6):374-8.

Ulteriori informazioni sono disponibili nel sito *Cochrane italia* (www.areas.it). Il primo gruppo Cochrane con base editoriale in Italia è stato proprio il gruppo "Drugs & Alcohol", coordinato da Marina Davoli e Marica Ferri. Il gruppo editoriale Droghe ed Alcool, come tutti i gruppi Cochrane, ha un registro specializzato di trial. Nel registro sono sistematicamente inclusi tutti gli studi randomizzati controllati (RCT) e gli studi clinici controllati (CCT) relativi ad interventi (preventivi, di trattamento e riabilitativi) tesi a ridurre i danni anche potenziali legati all'uso delle sostanze stupefacenti. Attualmente il registro contiene 1976 riferimenti bibliografici di trial (1178 RCT e 798 CCT), di cui circa 700 copie di articoli sono disponibili. Gli altri articoli sono in via di reperimento. Inoltre il registro contiene altri 836 articoli che riguardano altri tipi di articoli su droghe ed alcool. Una sintesi dei risultati delle revisioni in italiano può essere richiesta al coordinatore del gruppo (Marica Ferri, e-mail: dacochrane@asplazio.it).

Tra le revisioni sistematiche (R) ed i protocolli (P) sulla prevenzione ed i trattamenti per l'uso di oppiacei sono segnalati:

- Agonisti alfa2 adrenergici per la gestione dell'astinenza da oppiacei (R)
- Buprenorfina per la gestione dell'astinenza da oppiacei (R)
- Disintossicazione rapida da oppiacei sotto anestesia (R)
- Naltrexone a mantenimento per la dipendenza da oppiacei (R)
- Antagonisti degli oppiacei e agonisti adrenergici per la gestione dell'astinenza da oppiacei (R)
- Buprenorfina a mantenimento comparata con metadone a mantenimento o placebo, per la dipendenza da oppiacei (P)
- Metadone a mantenimento comparato con altri trattamenti (P)
- LAAM a mantenimento comparato con metadone per la dipendenza da oppiacei (P)
- Metadone a mantenimento a differenti dosaggi per la dipendenza da oppiacei (P)
- Metadone a scalare per la dipendenza da oppiacei (P)
- Stimolazione neuroelettrica per la gestione dell'astinenza da oppiacei (P)

Tra le Revisioni e protocolli sulla prevenzione ed i trattamenti per l'uso di Psicostimolanti/Alcool:

- Carbamazepina per la dipendenza da cocaina (R)
- Antagonisti degli oppiacei per la dipendenza da alcool (R)
- Uso di antidepressivi per la dipendenza da cocaina (P)
- Agonisti della dopamina per la dipendenza da cocaina (P)
- Interventi psicosociali per l'abuso di alcool (P)
- Interventi psicosociali per la dipendenza da sostanze psicostimolanti (P)
- Prevenzione primaria per l'abuso di alcool nei giovani (P)
- Trattamento dell'abuso e dipendenza di amfetamine (P)
- Trattamento delle psicosi correlate all'uso di amfetamine (P)
- Trattamento dell'astinenza da amfetamine (P)

Gli abstract originali delle revisioni e l'elenco dei titoli dei protocolli si possono inoltre trovare al seguente indirizzo: <http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/mainindex.htm>; mentre per i titoli si può contattare <http://www.cochrane.no/titles>.

Sul sito Cochrane è possibile consultare l'elenco di tutti i titoli registrati, dei protocolli e delle revisioni pubblicate dai Gruppi Cochrane. È inoltre possibile iscriversi ad una e-mail list, in modo da ricevere un aggiornamento ad ogni nuova registrazione.

CONCLUSIONI

La medicina basata sull'evidenza utilizza strumenti quali gli studi clinici randomizzati, le linee guida e, sempre di più, le revisioni sistematiche e le meta-analisi. Queste ultime rappresentano la sintesi qualitativa e quantitativa dell'evidenza disponibile. I benefici offerti dalla meta-analisi consistono nella possibilità di aumentare il potere statistico di piccoli studi inconclusivi, permettendo di trarre conclusioni più generalizzabili ed in grado di fornire risposte a quesiti non risolti; altre volte le meta-analisi possono indicare come l'eterogeneità degli studi interferisca sull'efficacia di un intervento medico in circostanze diverse e su differenti pazienti.

Le revisioni sistematiche costituiscono inoltre uno strumento importante per evidenziare gli errori sistematici (o bias) presenti negli studi primari, e pertanto fornire spunti per nuove ricerche in base alle necessità reali.

Certamente la meta-analisi non rappresenta la panacea: non può sicuramente migliorare la qualità degli studi originali. Deve inoltre essere applicata in maniera appropriata, a condizioni di rilevanza clinica, e con la metodologia più corretta: così come la qualità degli studi primari su cui si basa, anche la qualità della meta-analisi può essere scadente.

La meta-analisi è stata impiegata in vari campi della medicina per valutare efficacia e sicurezza di interventi terapeutici, nonché l'affidabilità di test diagnostici. I dati originati dalla meta-analisi si prestano inoltre a valutazioni farmaco-economiche del tipo costo-efficienza e costo-beneficio. È facilmente ipotizzabile che le meta-analisi continueranno ad avere un ruolo importante nel processo decisionale medico. Tutte le potenzialità e le realtà della meta-analisi appaiono chiaramente anche dall'analisi della letteratura sulla medicina delle dipendenze.

BIBLIOGRAFIA

- 1). Davidoff F. In the teeth of the evidence. The curious case of evidence based medicine. Mount Sinai J Med. 1999, 66: 75-83.
- 2). Chalmers I, Altman DG. Systematic reviews. London: BMJ Publishing Group 1995.
- 3). Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic Reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. Ann Intern Med 1997; 126: 364-71.
- 4). Bero LA, Jadad AR. How consumers and policymakers can Use systematic reviews for decision making. Ann Intern Med 1997; 127: 37-42.
- 5). Badgett RG, Ókeefe M, Henderson MC. Using Systematic Reviews in Clinical Education. Ann Intern Med 1997; 126: 886-91.
- 6.) Cartabellotta A per il Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze – GIMBE. Verso un'assistenza sanitaria basata sulle evidenze scientifiche: strumenti, competenze, ostacoli. Rec Pr Med 1997; 88: 342-7.
- 7). Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. BMJ. 1948, ii: 769-82.
- 8) Cochrane A. Effectiveness and efficiency. Random reflections on health service. London: Nuffield Provincial Hospital Trust 1972.
- 9). Chalmers I, Dickersin K, Chalmers TC. Getting to grips with Archie Cochrane agenda. BMJ 1992; 305: 786-7.
- 10). Bero L, □enne D. The Cochrane Collaboration. JAMA 1995; 274: 1935-1938.
- 11). L'Abbe' KA, Detsky AS, O'Rourke KO. Meta-analysis in Clinical Research. Ann Intern Med. 1987, 107: 224-33.
- 12). Rosenthal R. The „file drawer problem” and tolerance for null results. Psychol Bull. 1979, 86: 638-41.
- 13). Klein S, Simes J, Blackburn GL. Total parenteral nutrition and cancer clinical trial. Cancer, 1986, 58: 1378-86.
- 14). Thompson SG. Why sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated? BMJ 1994; 309: 1351-5.



- 15). Oosterhuis WP, Niessen RWL, Bossuyt PMM. The science of systematic reviewing studies of diagnostic test. Clin Chem Lab Med. 2000, 38: 577-88.
- 16). Antiplatelet Trialist Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ. 1994, 308: 81-106.
- 17). Irwig L, Tosteson ANA, Gatsonis C, et al. Guidelines for meta-analyses evaluating diagnostic test. Ann Intern Med 1994; 120: 666-76.
- 18). Deeks JJ. Systematic reviews of evaluations of diagnostic test and screening test. BMJ. 2001, 323: 157-162.
- 19). Conti AA, Galanti C, Gensini GF. La medicina basata sull'evidenza è davvero una moda?. Un commento metodologico del centro italiano per la Medicina basata sulle prove. It Hearth J. 2000. Suppl. 1: 1192-5

