

UTILITÀ DELLE META-ANALISI E DELLE REVISIONI SISTEMATICHE IN FITOTERAPIA [MIAGLIA, 2003]

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; in particolare, anche se gli studi pubblicati sulla fitoterapia iniziano ad essere in numero considerevole, mancano ancora studi clinici di grandi dimensioni e l'evidenza scientifica di quelli più modesti risulta compromessa a causa del limitato numero dei pazienti in studio e dell'insufficiente durata dei trattamenti. Inoltre, avviene che la valutazione degli effetti di un intervento terapeutico sia poco precisa e che i singoli studi clinici forniscano spesso risultati contrastanti o non definitivi.

La meta-analisi si propone come uno strumento analitico in grado di realizzare obiettivi utili al clinico al fine di migliorare l'approccio diagnostico o l'intervento terapeutico, avendo la possibilità di riparare almeno in parte a tale situazione. Nella linea guida ICH9¹ dal titolo "Statistical principles for clinical trials", la meta-analisi viene infatti definita "... the formal evaluation of the quantitative evidence from two or more trials bearing on the some question". Secondo la teoria, questo strumento si basa sulla combinazione delle elaborazioni statistiche effettuate sui dati di ciascuno degli studi clinici presi in considerazione; tuttavia, è prassi corrente combinare invece i dati grezzi di ciascuno studio per poi effettuare su questo pool l'analisi statistica [Biffignardi e Schneider, 2000]. Nella ricerca clinica, le meta-analisi vengono soprattutto impiegate quando i singoli studi non sono in grado di fornire risultati pienamente valutabili oppure quando i risultati di studi basati su protocolli analoghi variano considerevolmente fra loro. Gli obiettivi che possono essere raggiunti con una meta-analisi sono molteplici, ma i più comuni sono l'aumento della potenza e della generalizzabilità di singoli studi clinici e la valutazione dei rischi associati con l'impiego di un determinato farmaco.

La premessa indispensabile per poter effettuare una meta-analisi è l'esecuzione di una ricerca bibliografica che permetta di rintracciare il maggior numero possibile degli articoli riportanti i risultati di uno studio clinico sul farmaco in esame. Gli articoli rinvenuti devono essere selezionati, scartando quelli che sono relativi a studi non controllati o in cui i dati sono male o non completamente esposti e trattenendo solamente quelli controllati² e che sono stati condotti con disegni sperimentali e protocolli simili e con gli stessi end-points. Di solito, la selezione degli articoli viene affidata ad esperti diversi da quelli che devono effettuare la meta-analisi, i quali, per non risultare influenzati nel loro giudizio, vengono tenuti all'oscuro degli scopi della meta-analisi stessa [Biffignardi e Schneider, 2000].

E' indubbio che la meta-analisi abbia contribuito a definire il valore e l'efficacia di diverse terapie nella moderna medicina. Ma oltre agli aspetti positivi di questo procedimento statistico, vi sono anche aspetti con ricadute negative: ad esempio, la meta-analisi può fallire se si paragonano i suoi risultati con quelli prodotti dai grossi studi clinici. Nonostante le perplessità che il metodo meta-analitico potrebbe suscitare in alcuni casi, è certo che, pur non rappresentando un rimedio universale per i difetti intrinseci alla ricerca clinica, esso costituisce uno dei pilastri più importanti per il miglioramento del sapere medico e per le basi della medicina fondata sull'evidenza [Almasio, 2000].

Le revisioni sistematiche [Cochrane, 2002] sono rivisitazioni della letteratura incentrate su di un preciso quesito, le quali esaminano e sintetizzano in un unico articolo le indagini sperimentali

¹ Le linee guida ICH vengono elaborate nell'ambito delle International Conferences on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH); chiamate anche "tripartite", sono valide contemporaneamente nei paesi della Comunità Europea, in USA e Canada e in Giappone.

² Per controllato si intende uno studio di sufficiente numerosità e durata, che disponga di validi criteri di diagnosi e di ammissione/esclusione dei pazienti, che utilizzi corretti sistemi di randomizzazione e di eliminazione della soggettività, che preveda il confronto con un farmaco o con il placebo e che si avvalga di un adeguato sistema per l'elaborazione statistica dei dati.

eseguite fino al momento con il fine di fornire una risposta al quesito stesso; questi articoli, chiamati comunemente anche rassegne, vengono compilati attraverso ricerche effettuate sulle fonti bibliografiche e sull'analisi dei risultati condotta con un metodo esplicito e riproducibile; esse riuniscono, quando lo scopo è la valutazione dell'efficacia, i risultati di tutti gli studi clinici condotti su di un determinato argomento, ottenendo una stima basata su di un numero maggiore di pazienti e quindi più equilibrata e clinicamente più affidabile. Una revisione sistematica serve a fornire un giudizio conclusivo su di un trattamento controverso, poiché genera una indicazione unica e complessiva a partire dalle informazioni anche contrastanti contenute negli studi clinici analizzati; ciò si realizza soprattutto se la revisione porta a constatare una prevalenza di risultati concordanti provenienti da studi controllati rispetto ai risultati discordanti provenienti da studi non controllati o comunque metodologicamente difettosi.

Il termine revisione sistematica spesso viene usato impropriamente come sinonimo di meta-analisi: come visto, la meta-analisi è però una tecnica statistica, mentre la revisione sistematica produce risultati che non sono pienamente oggettivi; se esistono le condizioni per poterlo fare, è quindi usuale affidare le conclusioni di una revisione sistematica ad una meta-analisi [Centro per la Valutazione dell'Assistenza Sanitaria, 2002].

Gli studi clinici vengono classificati secondo cinque livelli d'importanza e di rilevanza rispetto all'evidenza dell'efficacia, dove l'assegnazione al primo livello viene effettuata proprio in base all'esistenza di meta-analisi e revisioni sistematiche (Tabella 1).

Livello di evidenza	Parametri
Ia	Esistenza di meta-analisi e revisioni sistematiche di numerosi studi clinici controllati
Ib	Esistenza di un solo studio clinico controllato
II	Esistenza solo di studi clinici non controllati ma con protocollo ben disegnato
III	Esistenza solo di studi clinici non sperimentali, ma osservazionali con protocollo ben disegnato, di studi caso-controllo e di studi di coorte
IV	Esistenza solo di opinioni di esperti, monografie, consensus conferences

Tab. 1 – Livelli di evidenza degli studi scientifici [Ernst, 2000].

BIBLIOGRAFIA

Almasio, P.I. “La meta-analisi: possibilità e limiti”, Convegno Interregionale di Studio “Evidence based laboratory medicine”, Vicenza, 25-26 maggio 2000

Biffignardi, P.; Schneider, H. “Meta-analysis in regulatory affairs”, *ESRA Rapporteur*, January/February 2000, pp. 22-6

Centro per la Valutazione dell'Assistenza Sanitaria: <http://www.saperidoc.it> → Interpretare e valutare le prove d'efficacia (2002)

Ernst, E. “Herbal medicine: where is the evidence?”, *Br. Med. J.*, 2000, 321, 395-6

Miaglia, S. “Evidenze d'efficacia della fitoterapia attraverso le meta-analisi e le revisioni sistematiche” *Piante Medicinali®*, 2003, Vol. 2, n° 5