

Critically Appraised Topics

a cura del Gruppo di Studio SIMRI JCoL

Generalità sulle modalità di Ricerca delle Prove di Efficacia

Strategia di ricerca

La ricerca è stata basata su un principio di selezione gerarchica* ed è stata condotta almeno in doppio ed in cieco.

In primis sono state ricercate le sintesi di evidenze, Linee Guida (LG) evidence-based e Revisioni Sistematiche (RS).

La ricerca è stata poi completata, secondo il principio di saturazione teorica**, con gli Studi Primari pubblicati successivamente a quelli inclusi nelle RS e con quelli considerati rilevanti.



* I lavori scientifici vengono classificati secondo uno schema che vede alla base gli studi preliminari (su modelli animali o in vitro), quindi quelli che esprimono opinioni di esperti o pareri di commissioni di esperti, le citazioni di casi clinici, le serie di casi, gli studi caso controllo, gli studi di coorte, i Trial Clinici Randomizzati e all'apice della piramide le revisioni sistematiche e le metanalisi e le Linee Guida Evidence-based

** Il principio che guida questa procedura è quello della saturazione teorica per il quale si decide di sospendere il processo di incremento della base empirica quando il contributo che potrebbe essere ottenuto dall'aggiunta di un altro caso potrebbe essere nullo. Nella ricerca delle evidenze scientifiche comporta l'interruzione di ulteriori ricerche su evidenze meno valide (es. case report, studi osservazionali o non randomizzati) se già si sono trovate evidenze più rilevanti ed esaustive (es. RCT ben disegnati e ben condotti)

1. Ricerca delle Linee Guida

1. GIMBE (Gruppo Italiano di Medicina Basata sulle Evidenze); *Getting evidence*; BD Linee Guida: NICE, SIGN, National Guideline Clearinghouse, CMA Infobase, NZ Guideline Group, Prodigy, PNLG

2. PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

3. Ricerca sui siti delle Società scientifiche alla ricerca di LG spesso non indicizzate su Pubmed

2. Ricerca delle Revisioni Sistematiche e degli studi primari

a. GIMBE (Gruppo Italiano di Medicina Basata sulle Evidenze); *Getting evidence*; BD di Revisioni sistematiche:

Cochrane Library, CDSR – Cochrane Database of Systematic Reviews,

DARE – Database of Abstract of Review of Effects

b. PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Clinical queries

Systematic Reviews e Clinical Study

3. Ricerca manuale

effettuata su Pubmed

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

L'analisi e la valutazione delle evidenze sono state fatte in doppio ed in cieco in base a check list e criteri validati.

Per le Linee Guida sono stati considerati i seguenti criteri minimi di validità: **multidisciplinarietà del panel, ricerca delle evidenze, grading delle raccomandazioni.**

L'analisi delle Revisioni Sistematiche è stata fatta utilizzando lo strumento validato **AMSTAR** (Assessment of Multiple Systematic Reviews) (1)

Per gli Studi Randomizzati sono stati utilizzati i criteri di valutazione per gli studi d'intervento delle **Users' Guide to the Medical Literature**², completati con l'analisi per altri eventuali bias mediante lo strumento validato della Cochrane Collaboration denominato "**Assessment of Risk of Bias**"³.

Gli studi di accuratezza e di validazione diagnostica sono stati valutati in base al **QUADAS-2**⁴

Bibliografia

1. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2009; 62: 1013–20.
2. Gordon Guyatt, et al: *Users' Guides to the Medical Literature: A manual for Evidence-based Clinical Practice.* J Med Libr Assoc. 2002 October; 90(4): 483
3. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [updated March 2011]. Chichester: Wiley-Blackwell, 2011.
4. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS- 2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155:529–536

AMSTAR

1. E' stato descritto un disegno di studio "a priori"?	
2. La selezione degli studi e l'estrazione dei dati sono state eseguite "in doppio"?	
3. E' stata sviluppata una ricerca esaustiva della letteratura?	
4. Lo stato della pubblicazione (ad es. <u>letteratura grigia</u>) costituiva un criterio di inclusione?	
5. E' stato fornito un elenco degli studi inclusi ed esclusi?	
6. Sono state descritte le caratteristiche degli studi inclusi?	
7. E' stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi?	
8. La determinazione della qualità degli studi inclusi è stata usata in modo appropriato al fine di formulare le conclusioni della RS?	
9. Sono stati utilizzati metodi appropriati per l'accorpamento dei risultati dei vari studi?	
10. E' stata verificata la probabilità di bias di pubblicazione?	
11. E' stato dichiarato il conflitto di interessi?	
	PUNTEGGIO AMSTAR

Assessing risk of bias

Type of bias	Description	Relevant domains in the Collaboration's 'Risk of bias' tool
Selection bias.	Systematic differences between baseline characteristics of the groups that are compared.	Sequence generation. Allocation concealment.
Performance bias.	Systematic differences between groups in the care that is provided, or in exposure to factors other than the interventions of interest.	Blinding of participants and personnel. Other potential threats to validity.
Detection bias.	Systematic differences between groups in how outcomes are determined.	Blinding of outcome assessment. Other potential threats to validity.
Attrition bias.	Systematic differences between groups in withdrawals from a study.	Incomplete outcome data
Reporting bias.	Systematic differences between reported and unreported findings.	Selective outcome reporting

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE - COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community
- b) somewhat representative of the average _____ 55% _____ in the community
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records)
- b) structured interview
- c) written self report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes
- b) no

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for *anti-H1 use* (select the most important factor)
- b) study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment
- b) record linkage
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest)
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > _____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) _____
- c) follow up rate < _____ % (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation
 - b) yes, eg record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases
 - b) potential for selection biases or not state
- 3) Selection of Control
 - a) community controls
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) no history of disease (endpoint)
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (Select the most important factor.)
 - b) study controls for any additional factor _____ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records)
 - b) structured interview where blind to case/control status
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) yes
 - b) no
- 3) Non-Response rate
 - a) same rate for both groups
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation

Newcastle-Ottawa Scale adapted for cross-sectional studies

Selection: (Maximum 5 stars)

1) Representativeness of the sample:

- a) Truly representative of the average in the target population. * (all subjects or random sampling)
- b) Somewhat representative of the average in the target population. * (non-random sampling)
- c) Selected group of users.
- d) No description of the sampling strategy.

2) Sample size:

- a) Justified and satisfactory. *
- b) Not justified.

3) Non-respondents:

- a) Comparability between respondents and non-respondents characteristics is established, and the response rate is satisfactory. *
- b) The response rate is unsatisfactory, or the comparability between respondents and non-respondents is unsatisfactory.
- c) No description of the response rate or the characteristics of the responders and the non-responders.

4) Ascertainment of the exposure (risk factor):

- a) Validated measurement tool. **
- b) Non-validated measurement tool, but the tool is available or described.*
- c) No description of the measurement tool.

Comparability: (Maximum 2 stars)

1) The subjects in different outcome groups are comparable, based on the study design or analysis. Confounding factors are controlled.

- a) The study controls for the most important factor (select one). *
- b) The study control for any additional factor. *

Outcome: (Maximum 3 stars)

1) Assessment of the outcome:

- a) Independent blind assessment. **
- b) Record linkage. **
- c) Self report. *
- d) No description.

2) Statistical test:

- a) The statistical test used to analyze the data is clearly described and appropriate, and the measurement of the association is presented, including confidence intervals and the probability level (p value). *
- b) The statistical test is not appropriate, not described or incomplete.

This scale has been adapted from the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale for cohort studies to perform a quality assessment of cross-sectional studies for the systematic review, "Are Healthcare Workers' Intentions to Vaccinate Related to their Knowledge, Beliefs and Attitudes? A Systematic Review".

We have not selected one factor that is the most important for comparability, because the variables are not the same in each study. Thus, the principal factor should be identified for each study.

In our scale, we have specifically assigned one star for self-reported outcomes, because our study measures the intention to vaccinate. Two stars are given to the studies that assess the outcome with independent blind observers or with vaccination records, because these methods measure the practice of vaccination, which is the result of true intention.

PATIENT SELECTION		
Signalling questions	Risk of bias:	Concerns regarding applicability:
1. Was a consecutive or random sample of patients enrolled?	Alto rischio quando c'è un disegno retrospettivo caso-controllo (si confrontano i dati di 2 gruppi formati selezionando X malati e Y sani nel totale dei pazienti afferenti)	
2. Was a case-control design avoided?		
3. Did the study avoid inappropriate exclusions?	Il campione deve essere rappresentativo della popolazione generale, quindi deve includere pazienti sani e con ogni espressione della malattia. Alto rischio se lo studio ha escluso un gruppo di pazienti, es. anafilattici o con SPT/IgEs > X o con asma. Basso rischio, però, se lo studio, ha incluso, in relazione all'outcome stabilito, solo un gruppo di pazienti, es. solo quelli con dermatite atopica (Monti)	
Unclear quando il criterio non viene riportato e non è possibile desumerlo con certezza dall'articolo	Rischio di bias unclear quando un criterio non viene riportato	Rischio di bias unclear quando un criterio non viene riportato
(yes/no/unclear)	High/low/unclear	High/low/unclear

QUADAS-2

INDEX TEST		
Signalling questions	Risk of bias:	Concerns regarding applicability:
1. Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?	Basso rischio anche in assenza di cecità perché il risultato è un dato oggettivo	
2. If a threshold was used, was it pre-specified?	La soglia non è quella di positività, ma una soglia predefinita di cut-off. E' il caso di uno studio che non ricerca il cut-off ma che voglia specificamente valutare l'accuratezza del valore di SPT ≥ 7 mm. Questa soglia deve essere predefinita	
Unclear quando il criterio non viene riportato e non è possibile desumerlo con certezza dall'articolo	Rischio di bias unclear quando un criterio non viene riportato	Rischio di bias unclear quando un criterio non viene riportato
(yes/no/unclear)	High/low/unclear	High/low/unclear

REFERENCE STANDARD		
Signalling questions	Risk of bias:	Concerns regarding applicability:
1. Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	Il RF che classifica correttamente la condizione target, cioè l'AA, è il DBPCFC oppure il TPO in aperto ma con sintomi oggettivi, o in aperto e con sintomi soggettivi in età < 1 anno. Alto rischio di bias negli studi in cui la diagnosi si basa su storia suggestiva + SPT/IgEs positivi, sia perché non può essere considerata certa, sia perché in base al QUADAS non è corretto che il test indice sia incluso nel reference standard	
2. Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?	Basso rischio anche in assenza di cecità se il risultato è un dato oggettivo	
Unclear quando il criterio non viene riportato e non è possibile desumerlo con certezza dall'articolo	Rischio di bias unclear quando un criterio non viene riportato	Rischio di bias unclear quando un criterio non viene riportato
(yes/no/unclear)	High/low/unclear	High/low/unclear

FLOW AND TIMING		
Signalling questions	Risk of bias:	Concerns regarding applicability:
1 Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?	Alto rischio quando l'intervallo tra test indice e RS > 1 mese	
2. Did all patients receive a reference standard?	Tutti i pazienti dovrebbero ricevere il RS. Convenzionalmente ed arbitrariamente, alto rischio di bias con per perdite al follow-up > 20%	
3. Did patients receive the same reference standard?	Alto rischio di bias se i pazienti sono stati sottoposti a TPO con forme diverse di alimento (es. cotto e crudo)	
4. Were all patients included in the analysis?	Alto rischio di bias se non tutti i pazienti sono stati inclusi nell'analisi finale	
Unclear quando il criterio non viene riportato e non è possibile desumerlo con certezza dall'articolo	Rischio di bias unclear quando un criterio non viene riportato	Rischio di bias unclear quando un criterio non viene riportato
(yes/no/unclear)	High/low/unclear	High/low/unclear