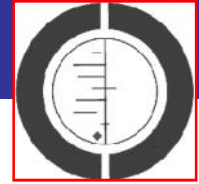


Come si legge una meta-analisi

Giuseppe Pingitore (settembre 2011)

Meta-analisi



- La meta-analisi è una **tecnica clinico-statistica**, che consente di assemblare i risultati di più trial di uno stesso trattamento in un unico risultato cumulativo
- la ***Cochrane Collaboration***: un *mega-network* internazionale *non-profit* costituito da numerosi gruppi collaborativi che producono e diffondono meta-analisi di trattamenti relativi a specifici problemi sanitari (www.cochrane.org)



Archibald Leman Cochrane

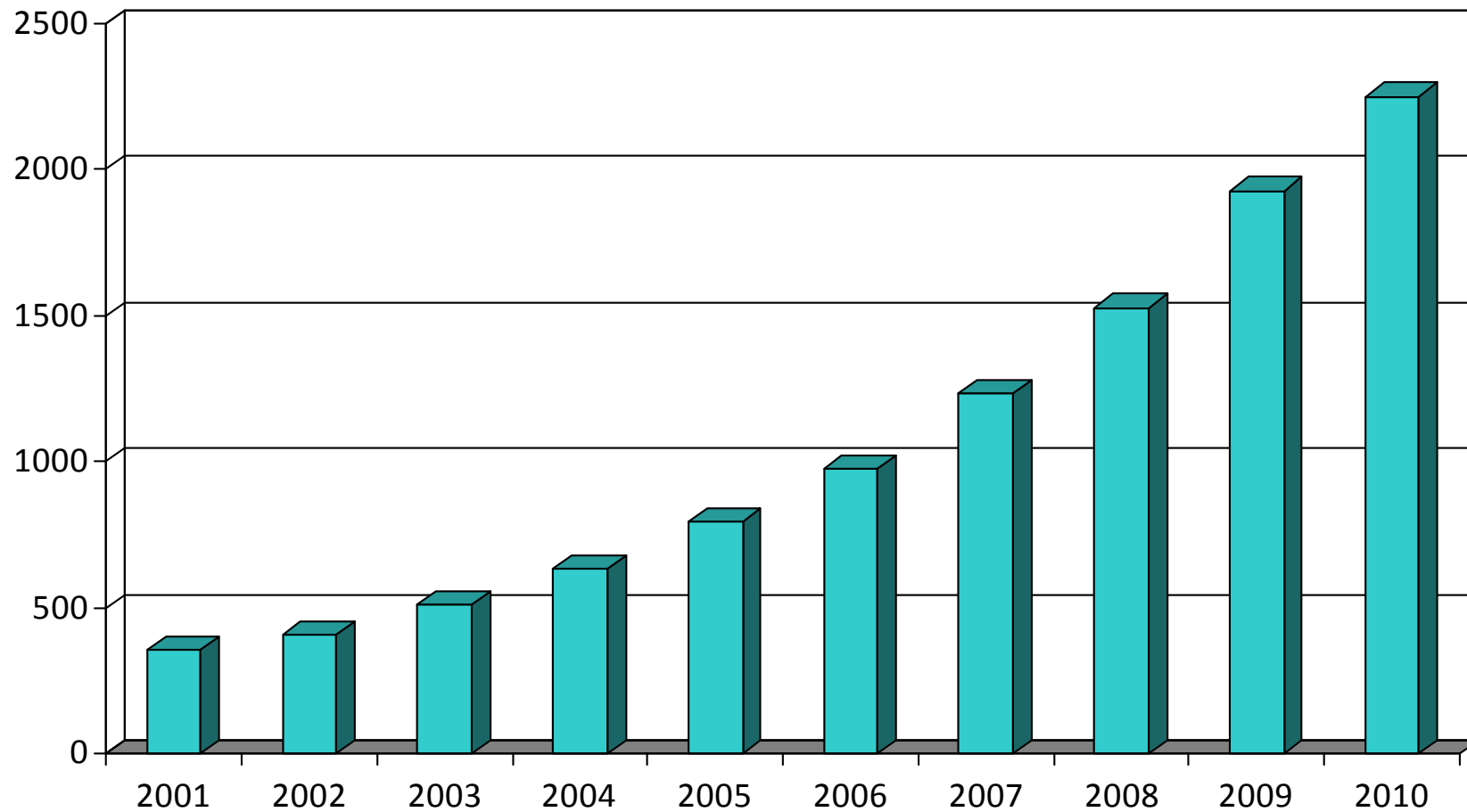
Letteratura secondaria

si occupa di riassumere e dedurre conclusioni dalla letteratura primaria

- ✓ **Revisioni sistematiche**: riassunto di dati provenienti da studi primari, in particolare da studi clinici, ma anche di studi condotti con altri disegni quali le coorti e i caso controllo. Un metodo per valutare e riassumere i risultati di singoli studi primari sugli effetti di un intervento sanitario. Il termine *sistematica* deriva dal fatto che tale studio viene effettuato con una metodologia di qualità e rigorosa, con aperta dichiarazione iniziale di obiettivi e metodi.
- ✓ **Revisioni non sistematiche o narrative**: come le precedenti, ma in questo caso viene a mancare la "sistematicità", ovvero è uno studio che viene condotto senza un rigore particolare; è un semplice riassunto di vari studi primari vertenti tutti su un argomento.
- ✓ **Meta-analisi: le metanalisi sono in tutto e per tutto revisioni sistematiche alle quali si applicano tecniche statistiche per "fondere" insieme risultati di studi omogenei condotti sullo stesso argomento; possiamo dire che le meta-analisi sono l'aspetto "quantitativo" di una revisione sistematica**
- ✓ **Linee guida**: sono raccomandazioni di comportamento clinico derivanti da studi primari e secondari, derivano da un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti ed hanno lo scopo di aiutare il sanitario nello svolgimento dei propri interventi assistenziali e decisionali.

Numero meta-analisi ultimi 10 anni

Meta-analisi indicizzate su PubMed (tutte)



Meta-analisi

- è opportuno che i medici siano in grado di **interpretare** e di valutare criticamente una meta-analisi, per almeno 3 motivi:
 - L'efficacia di molti trattamenti viene valutata molto spesso da più trial (a volte parecchie decine), cosa che ne rende indispensabile un resoconto sintetico
 - Il numero di meta-analisi che vengono pubblicate è crescente in tutti i campi della patologia
 - Secondo la medicina basata sull'evidenza (EBM) le meta-analisi di trial randomizzati sono, insieme ai trial ben disegnati, le prove più valide dell'efficacia (o della non efficacia) dei trattamenti

Tabella 2. Gradi di raccomandazione (A-C) e livelli di evidenza (1-5)

Tipi di studi da cui si è ottenuta l'evidenza

Grado A

Livello 1a

- Megatrial (*large RCTs*); o meta-analisi di più RCTs che abbiano un numero cumulativo di dati almeno pari a quelli di un megatrial.

Livello 1b

- Almeno uno studio di coorte di qualità elevata, nel quale ebbero un esito sfavorevole *tutti* i pazienti trattati con terapia convenzionale mentre ebbero esito favorevole una parte dei pazienti trattati con la nuova terapia; oppure nel quale ebbero un esito sfavorevole *molti* dei pazienti trattati con la nuova

Livello 1c

- Almeno una meta-analisi di piccoli RCTs con

Livello 1d

- Al

Grado B

Livello 2

- Almeno una meta-analisi di coorti che ricevevano e

Livello 3

- Al

Livello 4

- Al

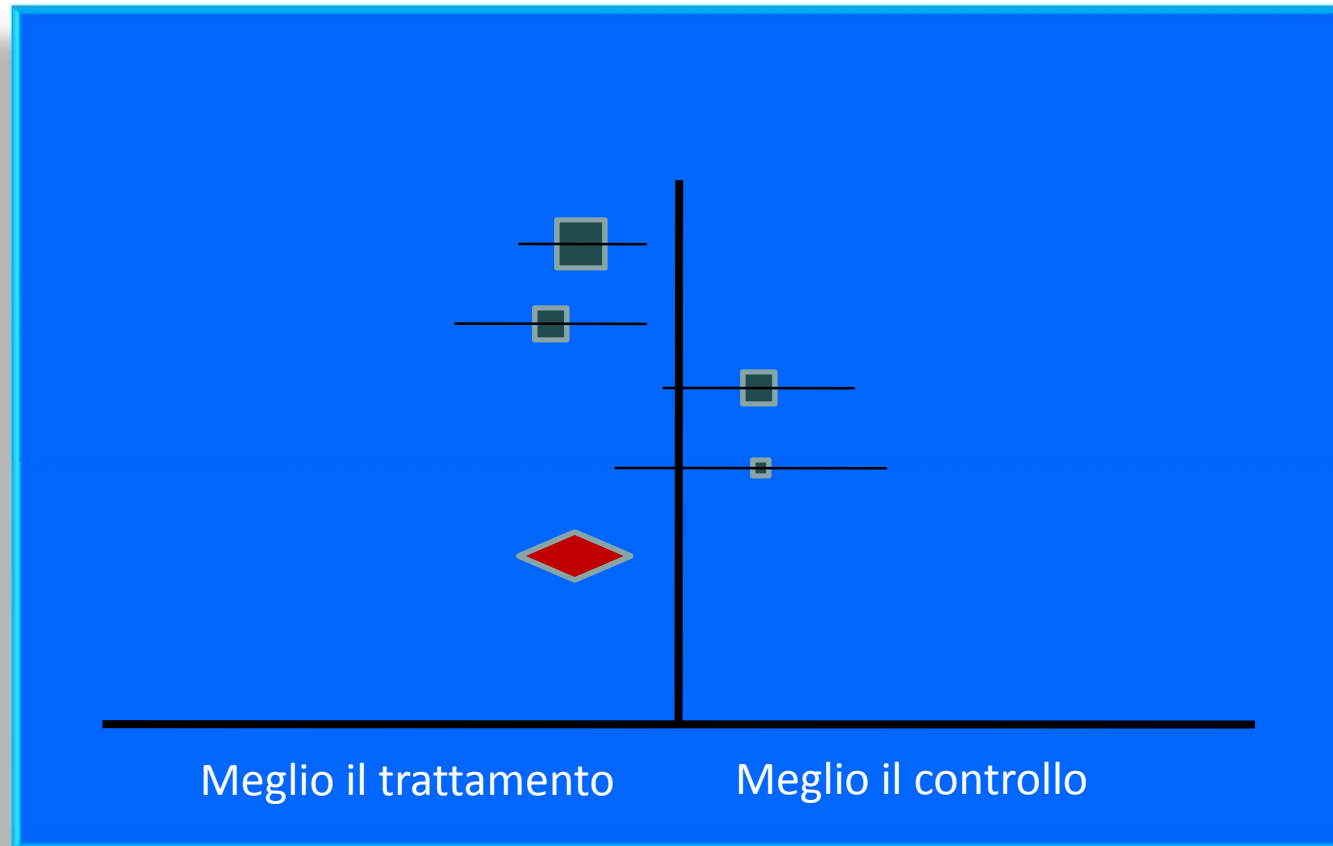


Grado C

Livello 5

- Opinioni di esperti, senza riferimento a una delle evidenze precedenti (cioè su base fisiopatologica, ricerca non clinica [*bench research*] o principi generali).

Le meta-analisi: il Forest Plot



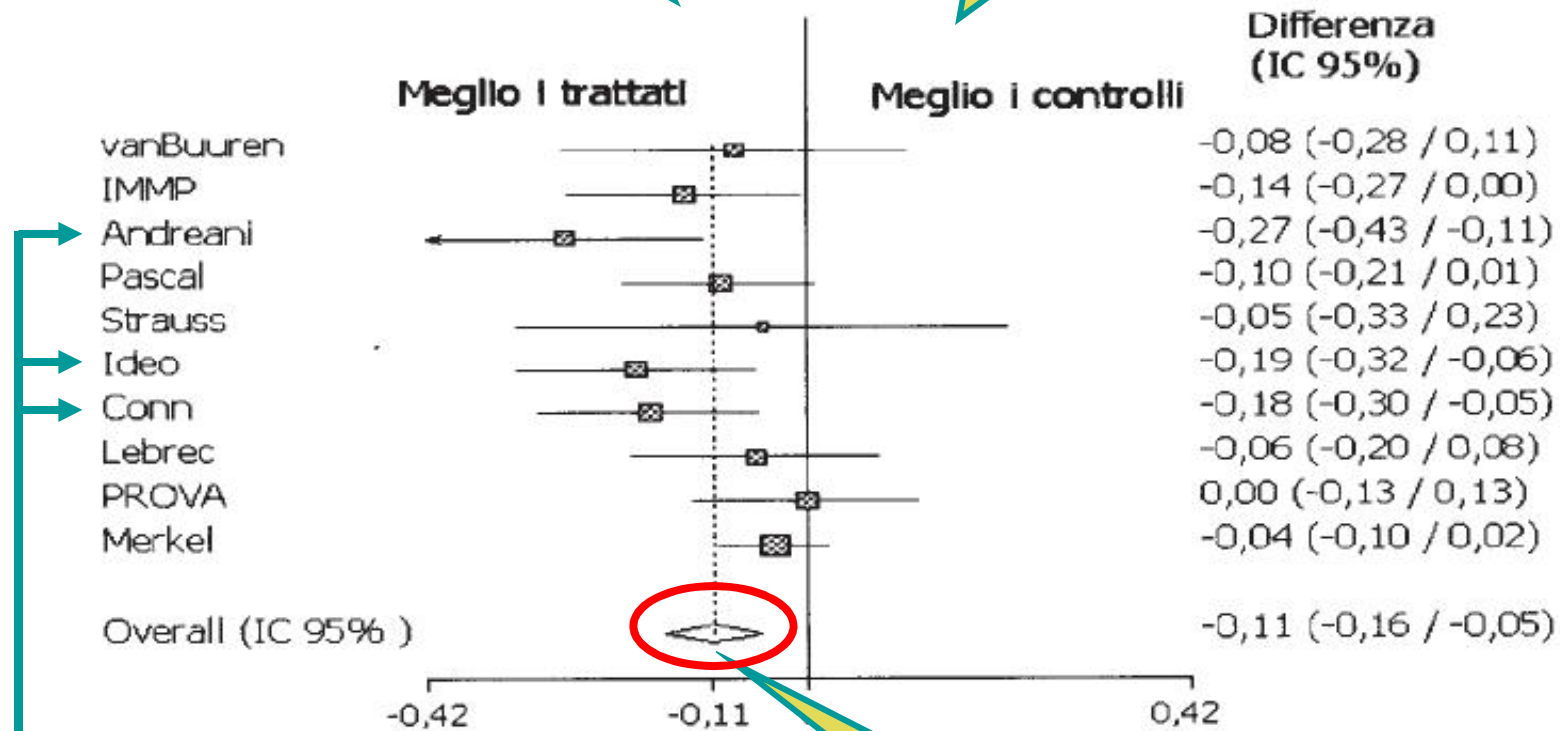
Il forest plot è una rappresentazione grafica in cui sono riportati, per ogni studio primario incluso nella meta-analisi, i valori relativi all'effect size e all'intervallo di confidenza. Nel forest plot viene anche riportato l'effect size medio e il suo relativo intervallo di confidenza. L'intervallo di confidenza rappresenta il range entro cui è probabile che si collochi il vero effect size. L'intervallo di confidenza esprime il livello di precisione associato alla stima di un parametro: tanto più è piccolo, tanto più indica che la stima è precisa. Solitamente vengono calcolati intervalli di confidenza con una probabilità di contenere il vero effect size pari al 95%.

Meta-analisi

- Le prossime 4 slides mostrano alcune meta-analisi con i relativi commenti.

non c'è eterogeneità qualitativa inter-trial

nessuno dei trials mostra risultati favorevoli ai controlli

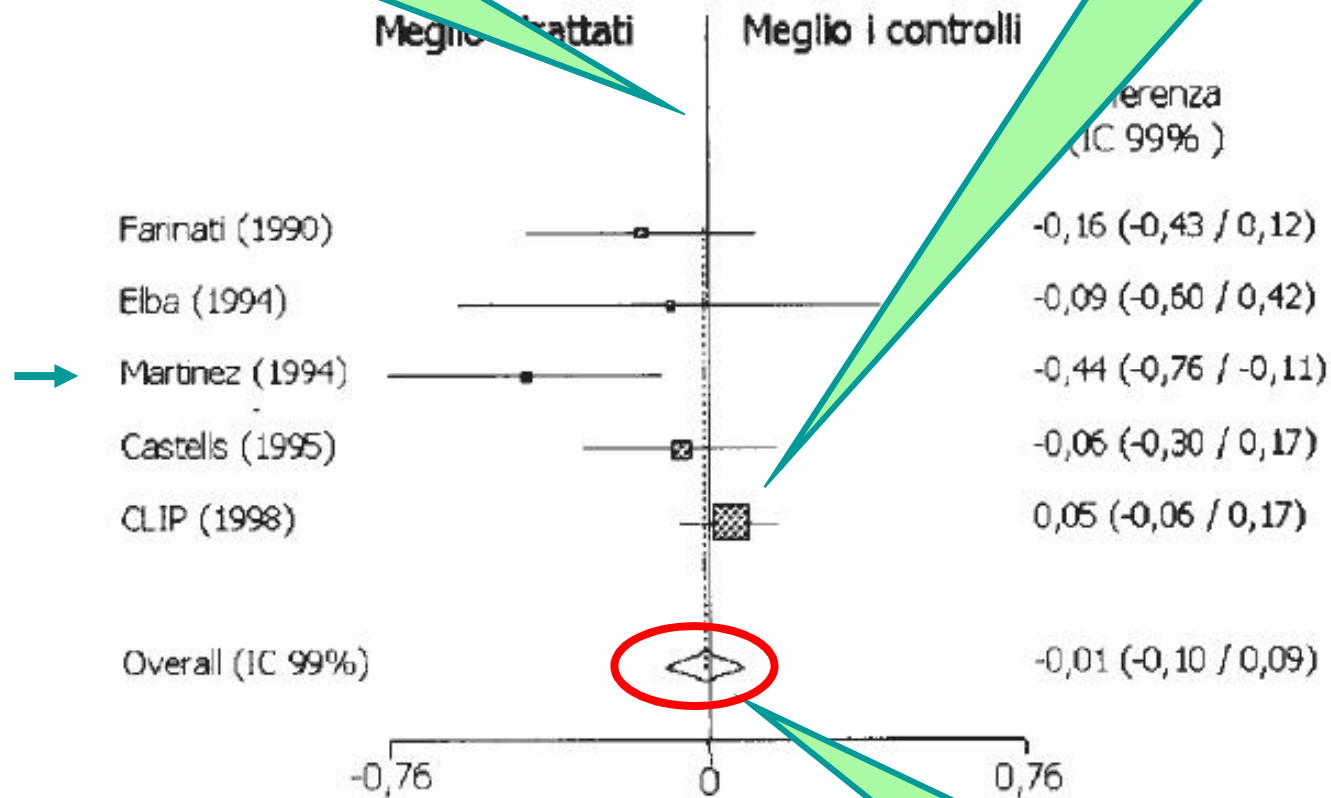


significativi a favore del trattamento (IC non toccano)

Significativa la combinazione dei trials (overall)

non c'è una vera eterogeneità

La numerosità dei pazienti è molto diversa nei vari trials

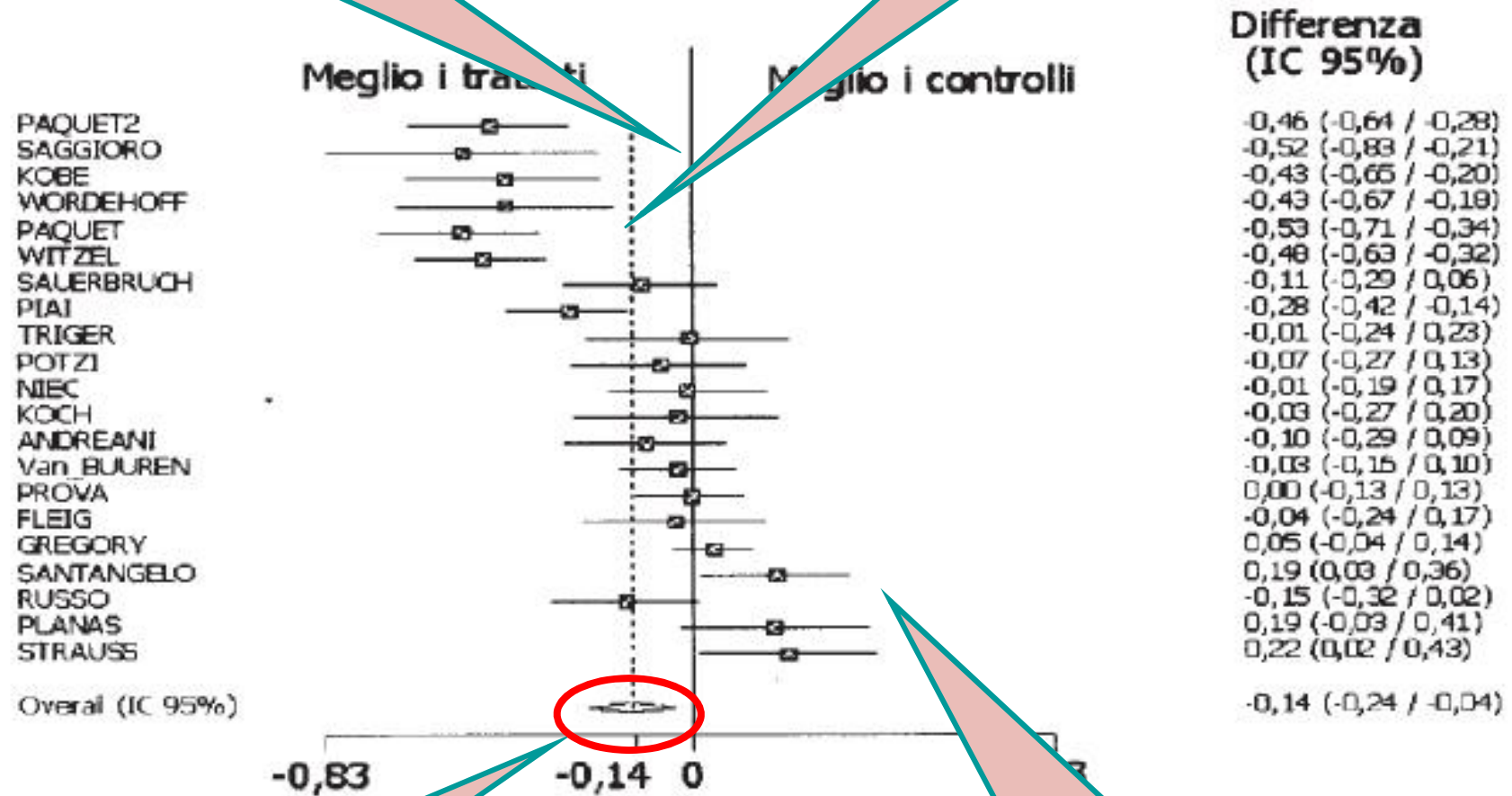


Non c'è differenza fra i due trattamenti

Scleroterapia endoscopica per la prevenzione delle emorragie da varici esofagee nella cirrosi (EER-CER)

Eterogeneità qualitativa inter-trial

Risultati favorevoli, significativi in 7 trials



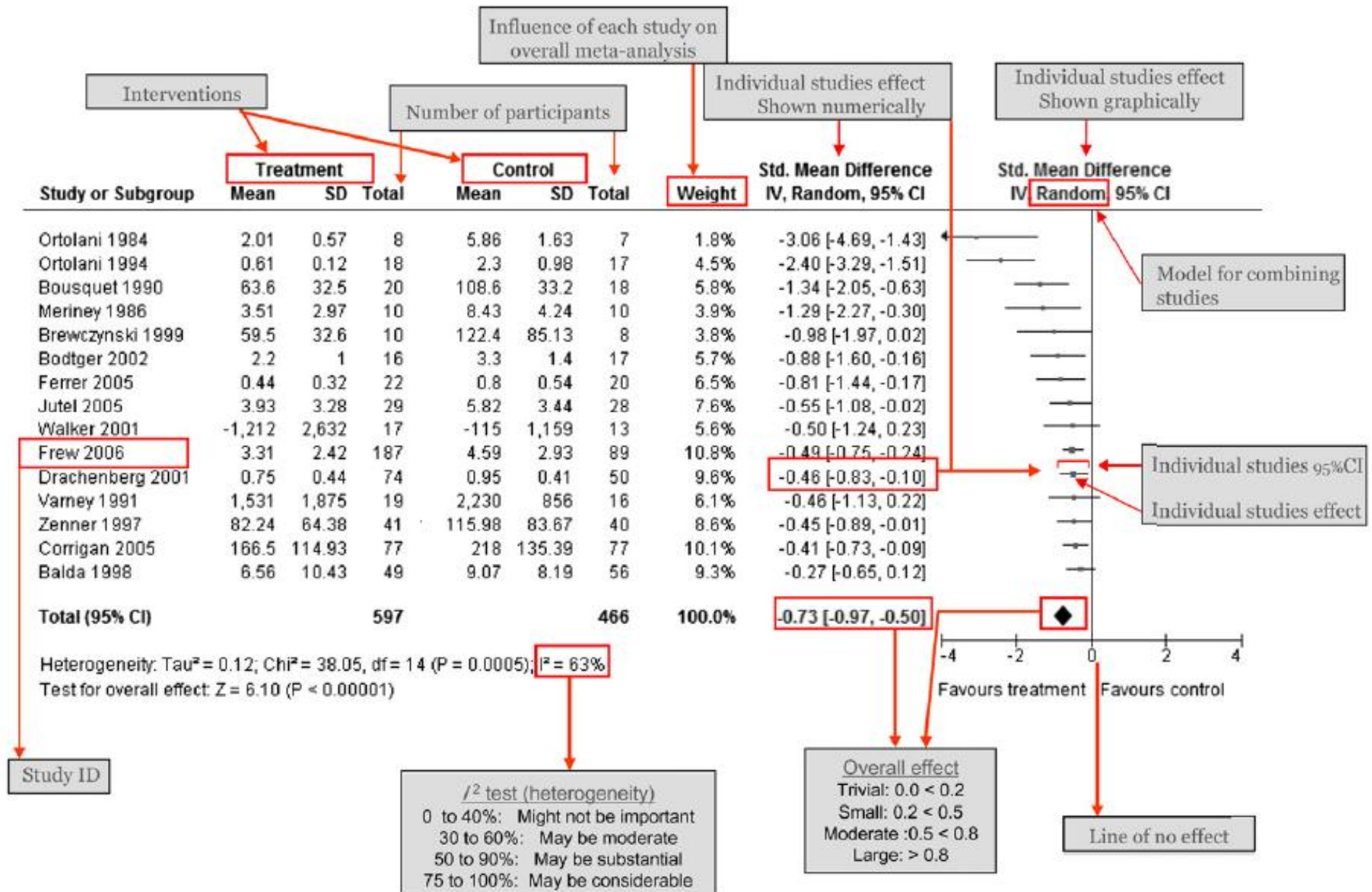
Risultato *overall* favorevole, nonostante eterogeneità

4 trials risultati sfavorevoli
2 trials significativi

I modelli

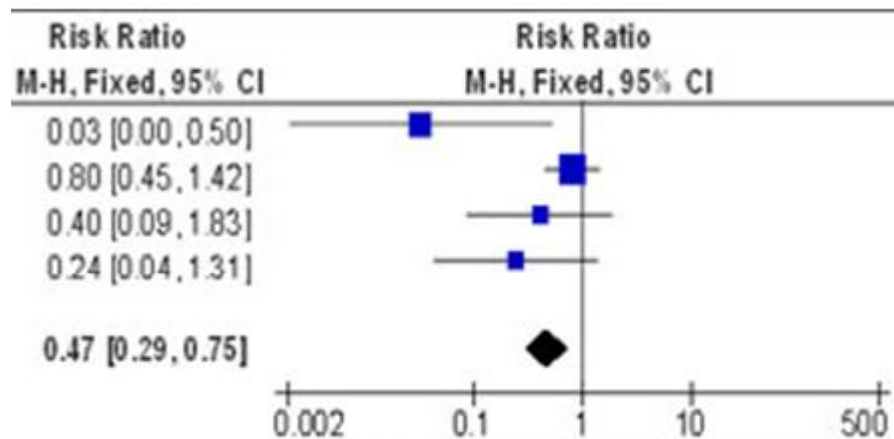
- I modelli, indicati come modello ad effetti fissi (*fixed effects*) e modello ad effetti casuali (*random effects*), sono delle tecniche statistiche utilizzati per combinare gli *effect sizes* dei vari studi. Possono produrre risultati molto diversi a seconda se vi sia presenza o meno di eterogeneità. La differenza fra i due consiste proprio nell'escludere o includere l'eterogeneità nel calcolo della stima complessiva: quello ad effetti fissi esclude l'eventuale eterogeneità, mentre il modello ad effetti casuali la include; quindi, la stima complessiva così ottenuta avrà intervalli di confidenza più ampi.

Come si legge una meta-analisi

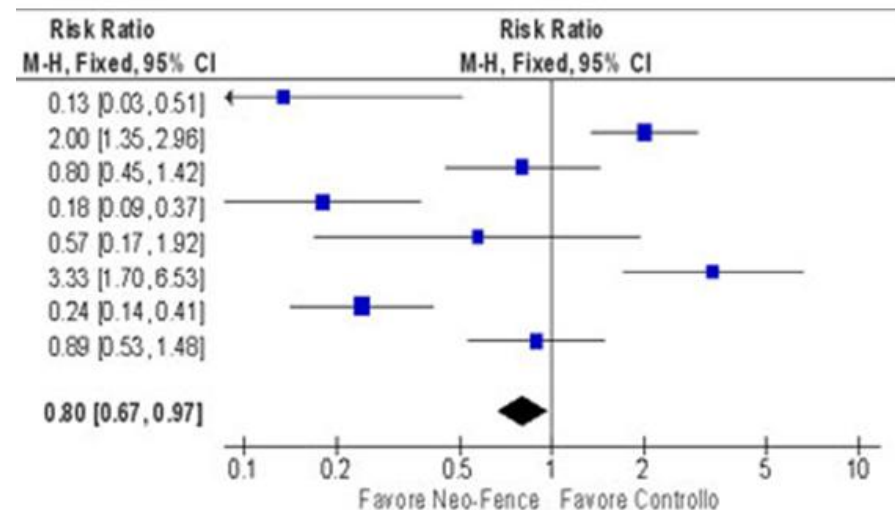


Eterogeneità di una meta-analisi

...quando non è riportato I^2 o Chi^2



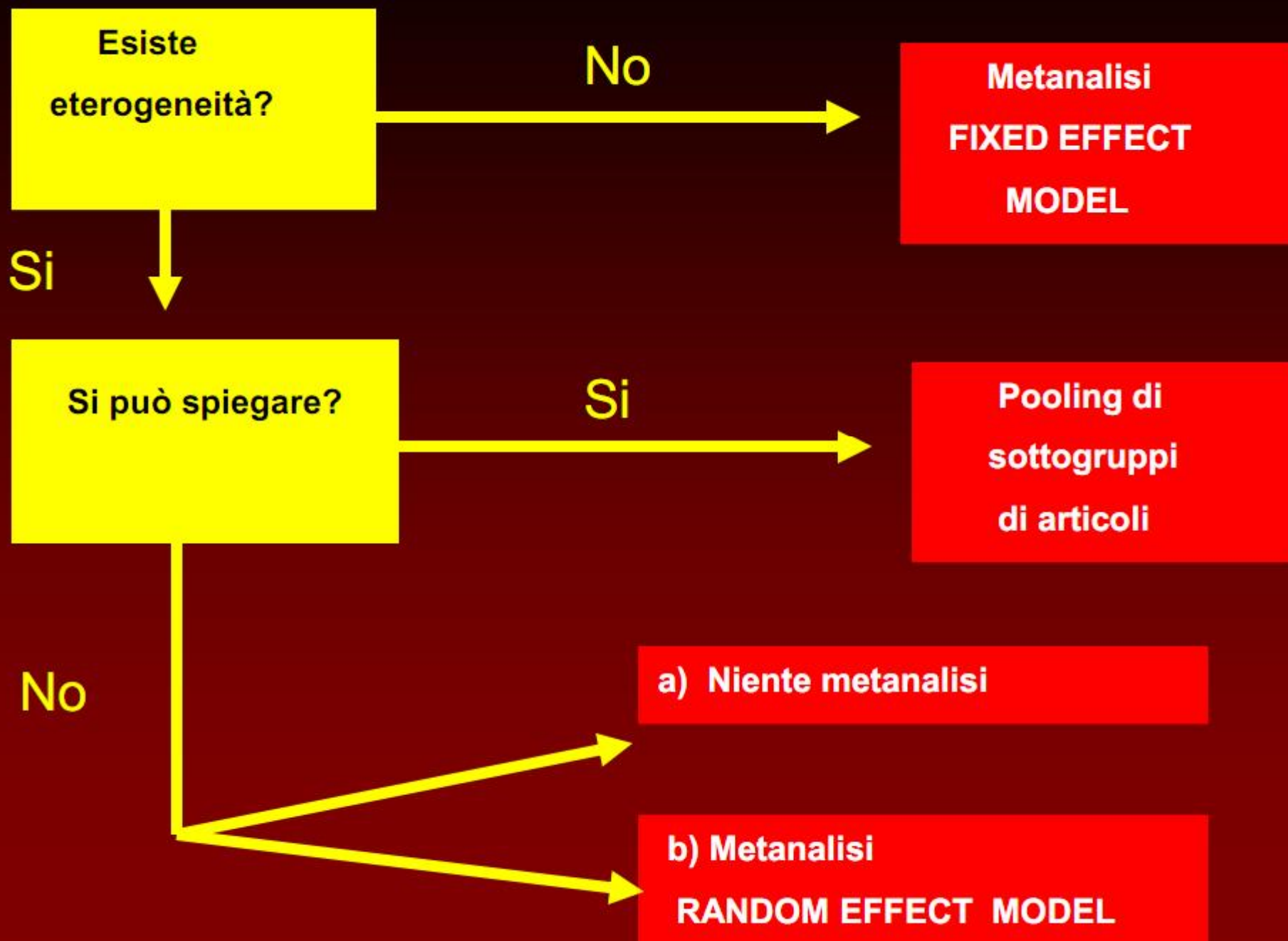
le stime puntuali (i quadratini) sono molto diverse per dimensione ma coerenti per direzione



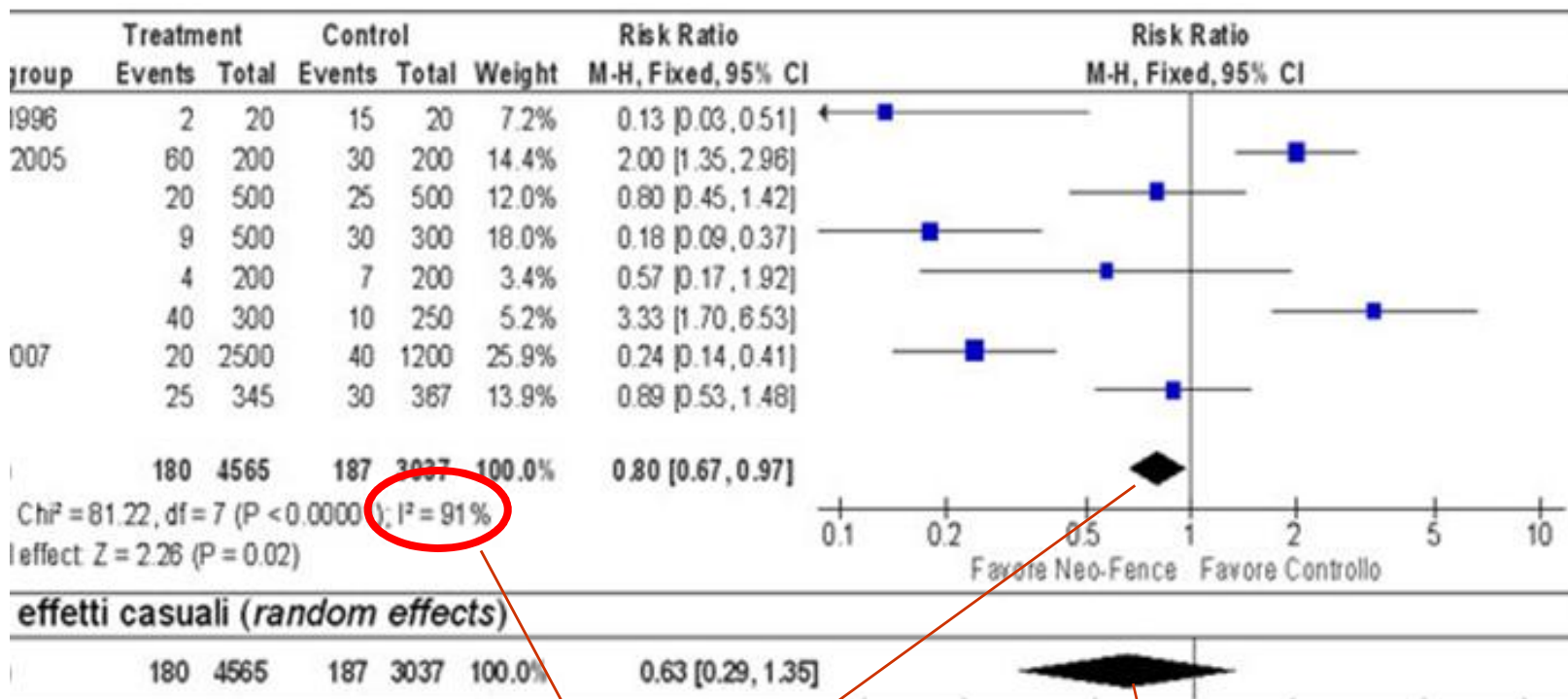
le stime puntuali (i quadratini) sono differenti sia in direzione che in grandezza

i “baffi” degli IC non si sovrappongono = alta eterogeneità

COME COMPORTARSI IN PRESENZA DI ETEROGENEITA'



Modelli: effetti fissi, effetti casuali



L'analisi condotta con il modello ad effetti fissi (*fixed effects*) produce una stima complessiva di efficacia statisticamente significativa

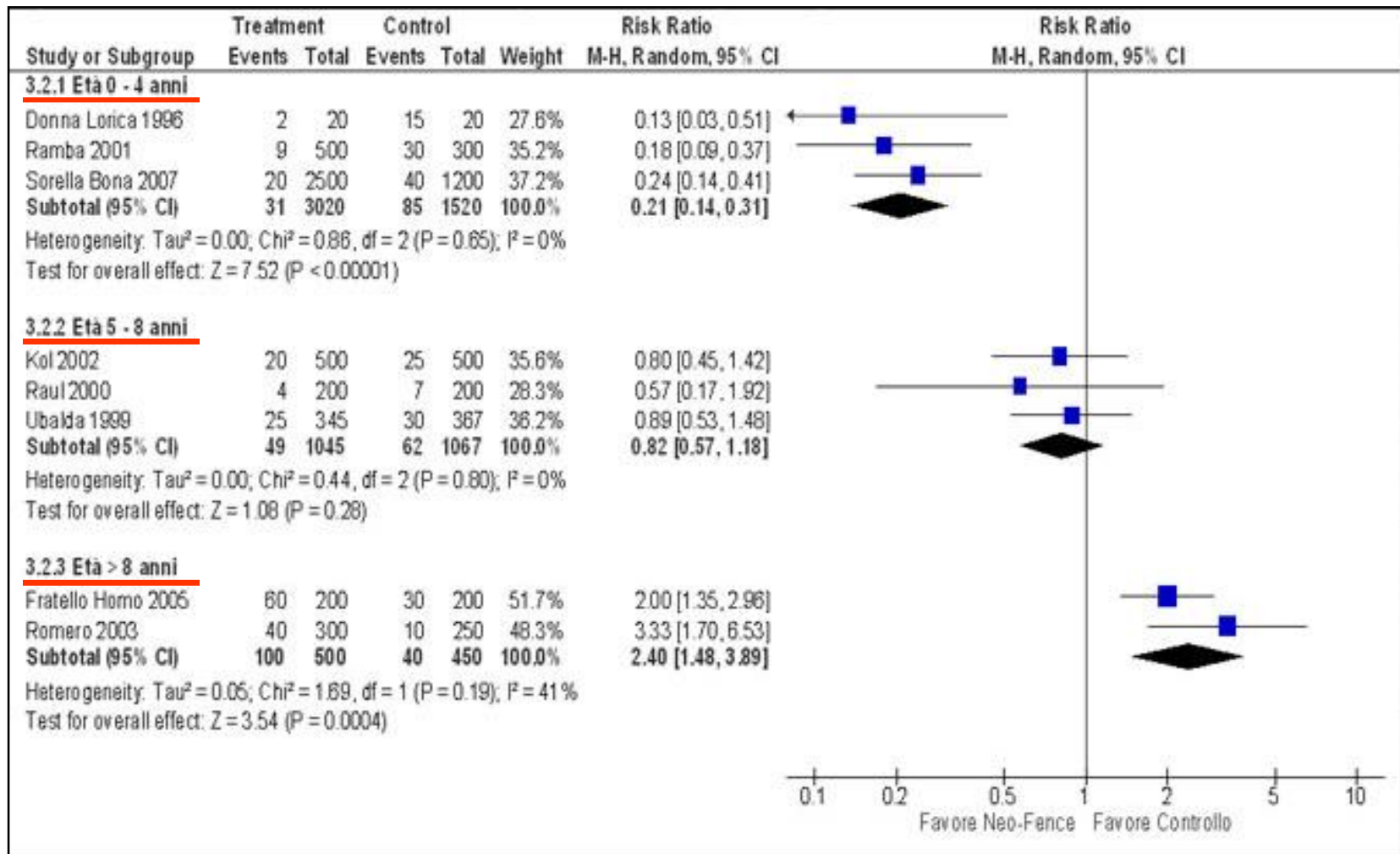
se viene applicato il modello ad effetti casuali (*random effects*) si osserva che la losanga nera interseca la linea verticale

non vi è evidenza di efficacia, a causa della grande eterogeneità

Eterogeneità: analisi sottogruppi

- La presenza di eterogeneità pone il problema di indagarne le cause. Infatti, quando gli studi differiscono in direzione e/o grandezza della stima, questo dovrebbe suggerire che possono esistere dei fattori importanti che influenzano l'efficacia dell'intervento.
- L'esempio della slide successiva chiarisce l'importanza dell'analisi per sottogruppi in presenza di una importante eterogeneità

Eterogeneità: analisi sottogruppi



analisi ripetuta tenendo conto che gli studi differivano fra loro principalmente per le età dei soggetti

Principali fonti di eterogeneità

- ✓ **Caratteristiche dei partecipanti:** criteri di inclusione/esclusione dei partecipanti, età, presenza/assenza di patologie concomitanti.
- ✓ **Caratteristiche del trattamento o dell'intervento:** tipo di intervento, modalità e vie di somministrazione, dosaggio, presenza di co-somministrazioni, presenza di co-interventi, presenza di eventuali effetti collaterali.
- ✓ **Modalità di conduzione dello studio:** tipo definizione e modalità di rilevazione degli eventi di interesse (end-point principali), lunghezza del periodo di osservazione.
- ✓ **Qualità metodologica della conduzione dello studio:** qualità delle procedure di randomizzazione, dimensione campionaria, numero di persi di vista, esclusi o ritirati dopo l'inizio dello studio.
- ✓ **Conflitto di interesse**

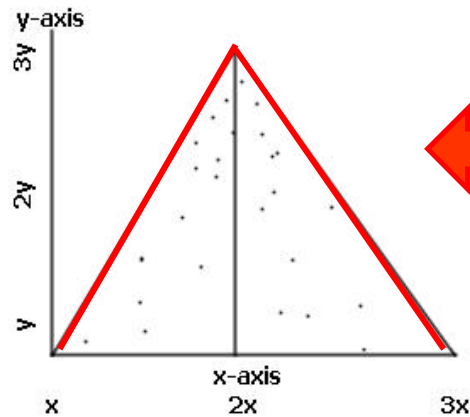
Publication bias e Funnel Plot

- gli studi negativi, soprattutto se di piccole dimensioni, tendono ad essere meno pubblicati. Per stimare l'entità del *publication bias* si può ricorrere al metodo dell'**imbuto rovesciato**, basato sul fatto che le misure dell'effetto dovrebbero essere distribuite casualmente attorno all'effetto medio con meno variazioni negli studi più numerosi che in quelli di piccole dimensioni.
- Se si riportano in un diagramma cartesiano la misura dell'effetto sull'ascissa e la dimensione dello studio sull'ordinata, i vari punti, ciascuno corrispondente a uno studio, dovrebbero disegnare una specie di imbuto rovesciato. Il *publication bias* fa sì che siano più o meno rari i punti da un lato in basso, cioè quelli corrispondenti agli studi più piccoli e con risultati più sfavorevoli per il trattamento di interesse.

Publication bias e Funnel Plot

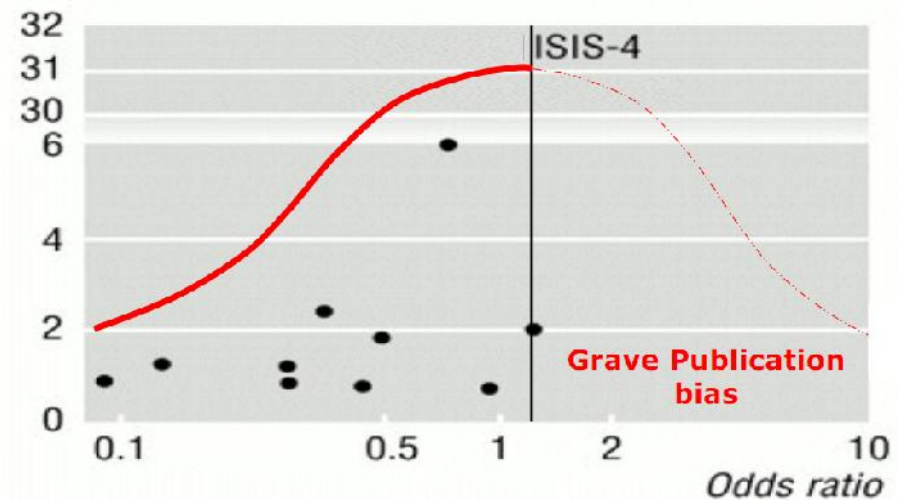
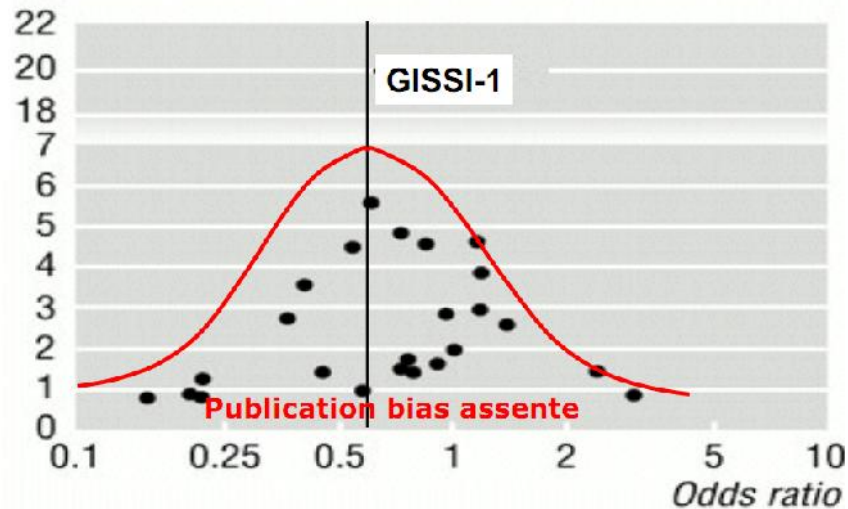
GENERIC FUNNEL PLOT

Study size



Effect size

Un'immagine a imbuto rovesciato, simmetrica, testimonia la presenza di un buon "data set", con assenza di *publication bias*



Vantaggi e svantaggi della meta-analisi

VANTAGGI

- ✓ quadro riassuntivo di quell'argomento
- ✓ dimensione campione più grossa e maggiore potenza
- ✓ possibilità di effettuare analisi di sottogruppi

SVANTAGGI

- ✓ publication bias
- ✓ selection bias
- ✓ eterogeneità degli studi