

La meta-analisi

Maria Grazia Valsecchi
CENTRO DI RICERCA IN BIOSTATISTICA PER
L'EPIDEMIOLOGIA CLINICA
Università di Milano-Bicocca



Definizione



La **Meta-analisi (MA)** rivede in maniera sistematica **tutti gli studi** che si propongono un **quesito clinico** identico o simile e ne riassume con opportuni metodi statistici, i risultati in una **stima congiunta dell'effetto**.

Razionale

I singoli studi, se considerati separatamente, spesso non sono in grado di giungere a conclusioni solide (per via delle dimensioni esigue) e generalizzabili (a causa della popolazione obiettivo molto specifica).

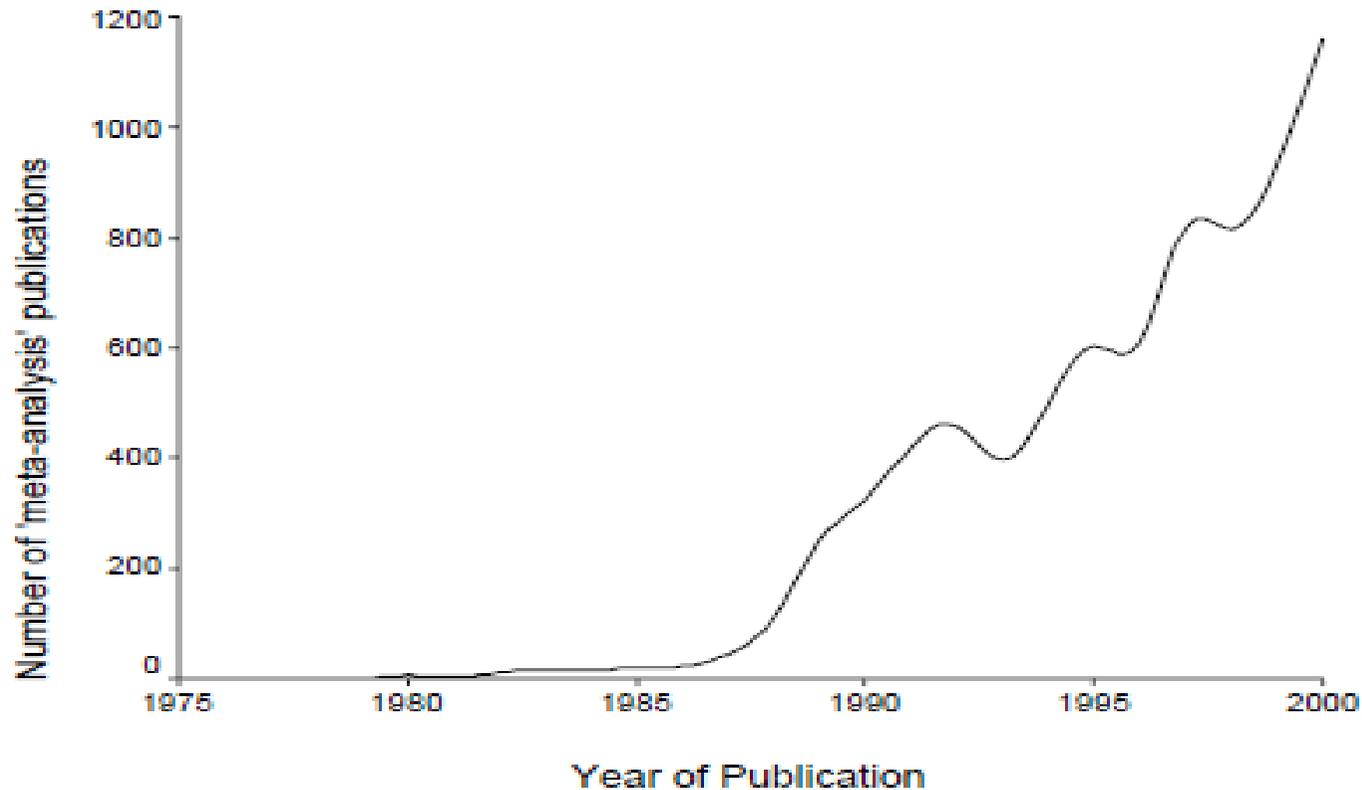
Ognuno di essi, seguendo un particolare disegno, analizza l'effetto di uno specifico schema terapeutico somministrato ad un insieme di pazienti ben caratterizzato.

Razionale

Invece, la meta-analisi (MA), attraverso l'aggregazione dei risultati dei singoli studi, produce una stima globale dell'effetto di un intervento terapeutico, comunque applicato nei diversi studi, che permette di:

- **evidenziare effetti di entità anche modesta, che sarebbero altrimenti impossibili da rilevare;**
- **generalizzare ad un'ampia classe di pazienti le conclusioni relative ad un intervento terapeutico.**

Dagli albori nel 1980...una crescita costante



Le revisioni sistematiche e le meta-analisi rivestono infatti un ruolo sempre più importante nella pratica clinica e nelle decisioni di politica sanitaria.

Le tappe...

Un tuffo nella storia



... Il processo di Revisione...

ANNI '80

REVISIONI
NARRATIVE

ANNI '90

REVISIONI
SISTEMATICHES

Un po' di storia...: Revisione narrativa



Revisioni narrative (Prima del 1980):

- Ricerca non esaustiva delle fonti di informazione;
- Mancanza di criteri espliciti per la valutazione della qualità degli studi.

Utili per ottenere una conoscenza generica su un determinato argomento ma scarsamente affidabili perché non forniscono risultati quantitativi.

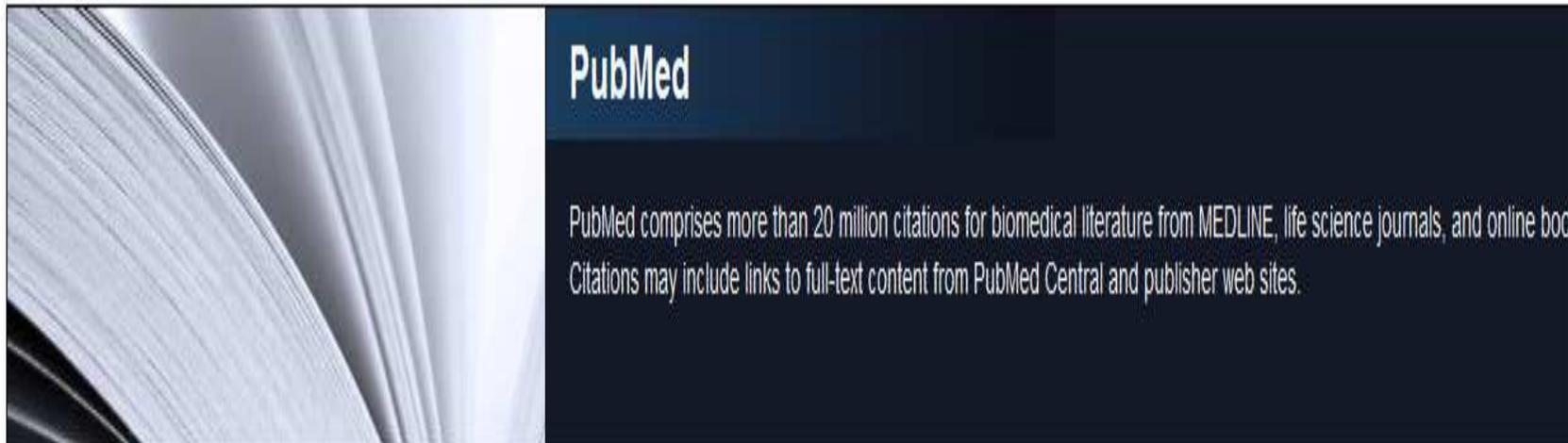
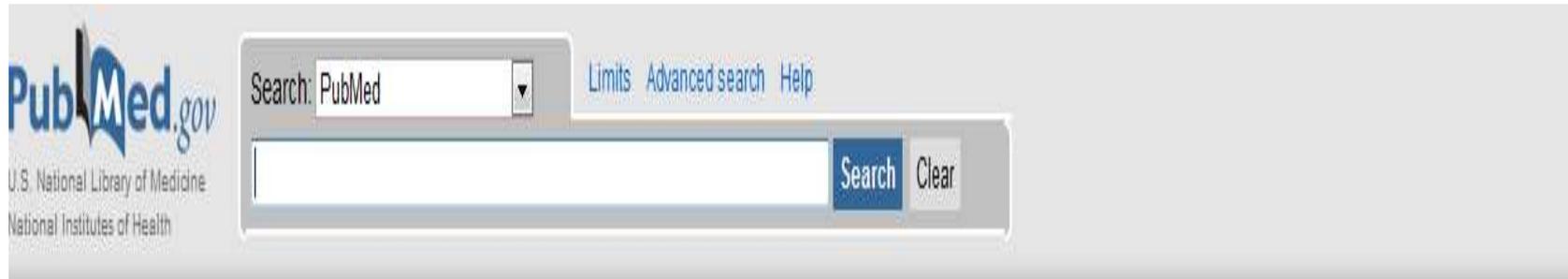
Un po' di storia...: Revisione sistematica (anni '90)



- Vero e proprio progetto di ricerca;
- Presenza di un protocollo:
 - Definizione del quesito;
 - Ricerca **sistematica** delle fonti (MEDLINE, EMBASE, ...);
 - Valutazione qualità degli studi eleggibili;

Sintesi quantitativa dei risultati: **META-ANALISI**

PubMed



Motore di ricerca che agisce sulla banca dati MEDLINE

Embase (meno noto)

Session Results

<input type="checkbox"/> Search	Results	
<input type="checkbox"/> #1 ("cancer"/exp OR "cancer") AND ("geriatrics"/exp OR "geriatrics") AND [2002-2006]/py	584	View Edit

[Save](#) | [Delete](#) | [E-mail Alert](#) | [Print](#) | [E-mail](#) | [Export](#) | [Combine](#) using And Or | [Advanced](#)

584 Search Results

[View](#) | [Print](#) | [Export](#) | [E-mail](#) | [Order](#) | [Add to Clipboard](#) 1- 25 [next P](#)

Sort by: Relevance Publication Year Selected: 0 ([clear](#)), or select first: 100 500 584

- [Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults](#)
Lee S.J., Lindquist K., Segal M.R., Covinsky K.E.
J. Am. Med. Assoc. 2006 295:7 (801-808) EMBASE [Full Text from CrossRef](#)
- [The burden of chronic disease](#)
Gambert S.R.
Can. Geriatr. 2006 14:2 (5) EMBASE [No abstract available]
- [What's new in geriatric oncology?](#)
Terret C., Albrand G., Jeanton M., Courpron P., Droz J.-P.
Bull. Cancer 2006 93:1 (119-123) EMBASE

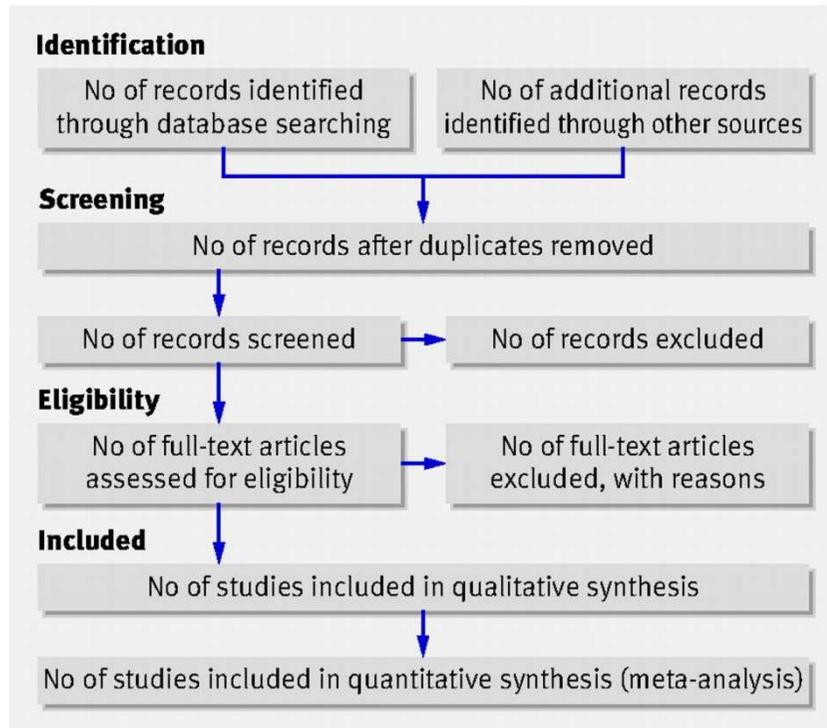
Motore di ricerca che agisce sulla banca dati ELSEVIER

...Riepilogo...

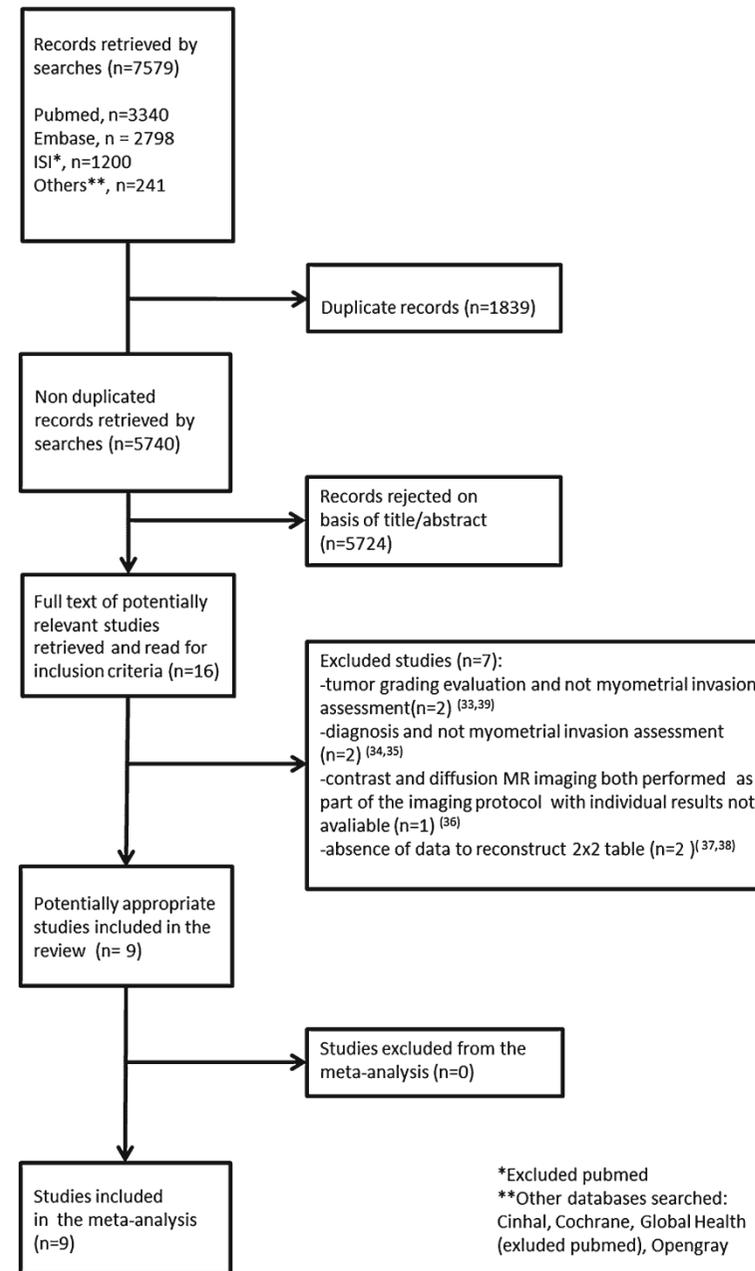


- si imposta un protocollo di revisione sistematica della lettera;
- Si effettua la revisione della letteratura (PubMed, Embase,...);
- Si valuta la rilevanza degli studi recuperati;
- Si cerca tra la bibliografia dei lavori trovati per verificare se qualche lavoro lo abbiamo perso per strada.

Riassunto della selezione degli articoli



Liberati et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2700



Piramide delle evidenze

EBM (“EVIDENCE BASED MEDICINE”): medicina basata su un uso coscienzioso e giudizioso dell’evidenza clinica di miglior qualità *



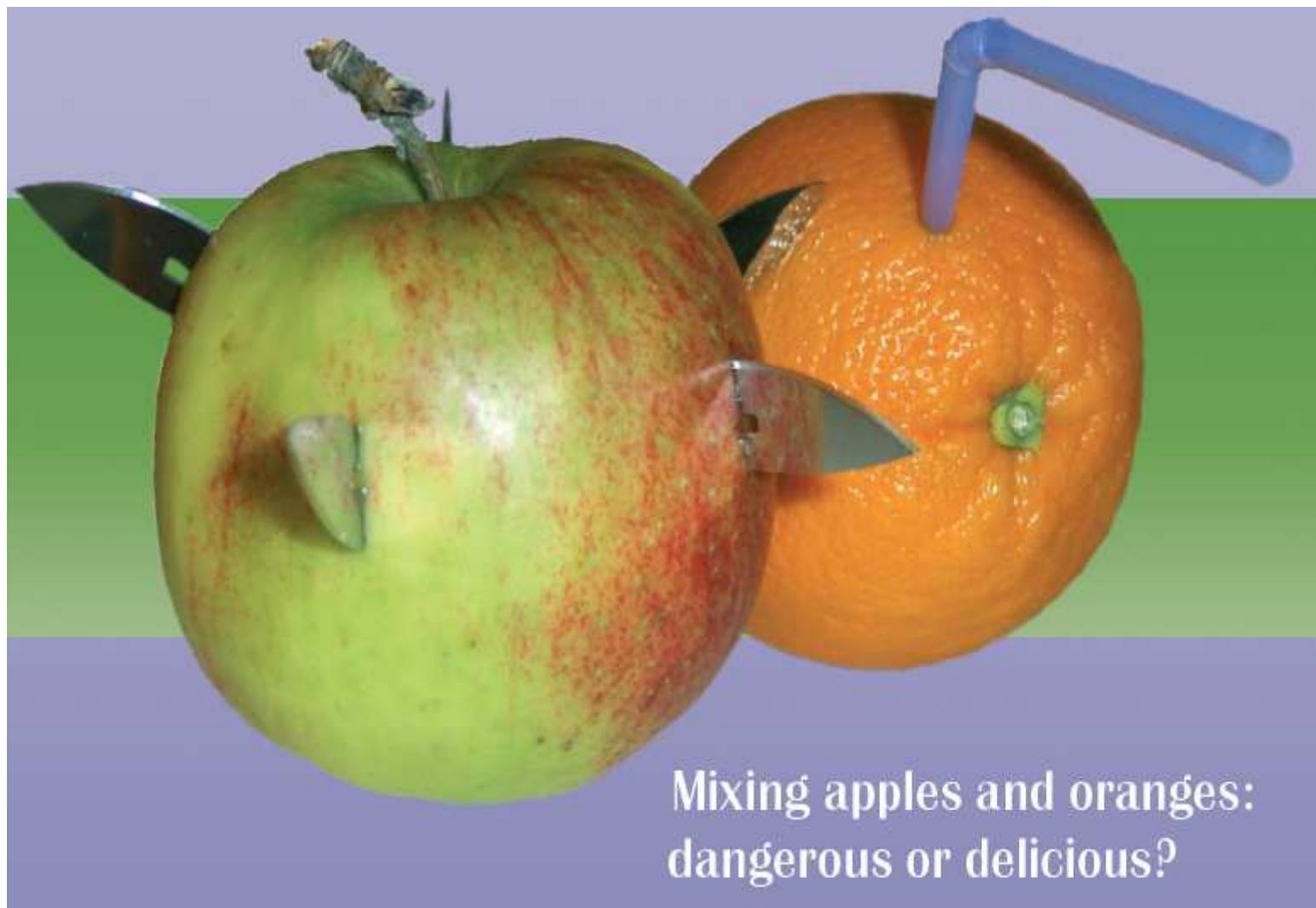
* Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ. 1996 Jan 13;312(7023):71-2.

EBM



L'EBM consente al medico di valutare le incertezze della medicina che devono essere analizzate quantitativamente per razionalizzare e sistematizzare le informazioni scaturite dall'osservazione clinica; gli fornisce strumenti idonei per valutare la performance di test diagnostici spesso non adeguatamente testati e l'efficacia dei farmaci spesso dubbia o addirittura non documentata.

Mela e Arancia ?!



Mixing apples and oranges:
dangerous or delicious?

Razionale

La meta-analisi si applica per aumentare:

- potenza nel saggiare l'ipotesi nulla
- precisione nella stima dell'effetto
- generalizzabilità dei risultati ottenuti

Obiettivo della MA



Stimare l'effetto di un trattamento/procedura/test diagnostico a partire dai risultati ottenuti da vari studi che si pongono un quesito clinico simile ma possono differire per:

- ✓ tipo di studio
(es. studio a gruppi paralleli, fattoriale)
- ✓ definizione della popolazione obiettivo
(es. criteri di inclusione-esclusione dei pazienti)
- ✓ schema di trattamento
(es. dosaggio, durata del trattamento, posologia...)
- ✓ end-point e schema di follow-up
(es. risposta a breve o a lungo termine)

Metodologia



- 1) Formulare in modo preciso il quesito di interesse
- 2) Censire tutti i possibili studi sull'argomento per evitare il cosiddetto "bias di pubblicazione"
- 3) Valutare la qualità degli studi secondo criteri legati alla corretta pianificazione, conduzione ed analisi
- 4) Effettuare una sintesi quantitativa dei risultati

Bias di pubblicazione

Errore sistematico introdotto in una meta-analisi dallo stato della letteratura, qualora vi sia una maggiore propensione ad accettare per la pubblicazione, studi con risultati positivi (relazioni significative o risultati favorevoli ad una terapia) rispetto a quelli negativi.

Table 4-13 Publication status in 1991 for 285 analyzed studies reviewed by the Central Oxford Research Ethics Committee in 1984–1987

Publication Status	Study Result			
	N	%	Statistically Significant ^a	Not Statistically Significant ^b
Published	93	60.4	45	34.3
Presented only	38	24.7	31	23.7
Neither published nor presented	23	14.9	55	42.0
Total	154	100.0	131	100.0

^a $p < 0.05$.

^b $p \geq 0.05$.

Source: Easterbrook et al. (1991).

Funnel plot

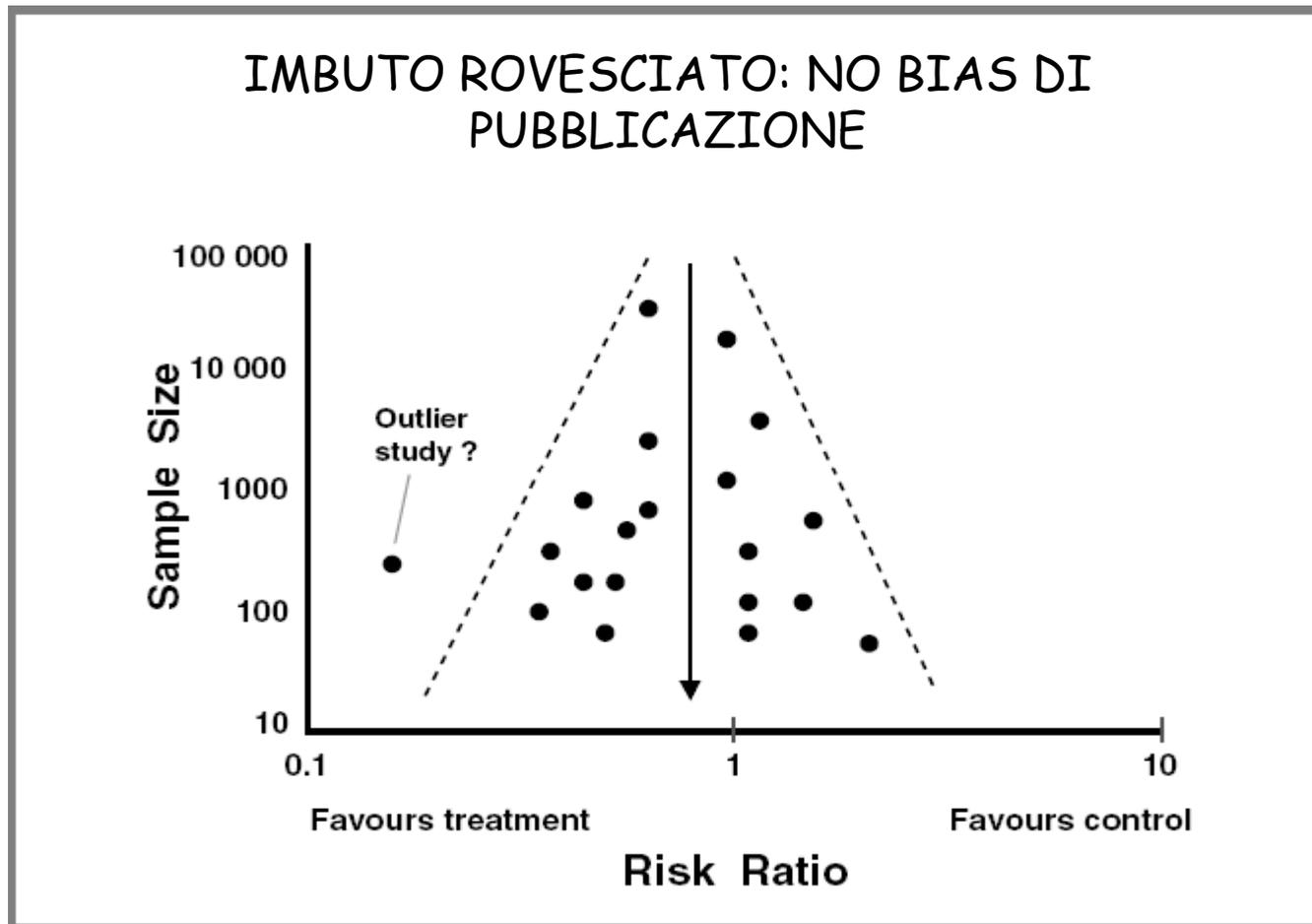


Grafico in cui poniamo in:

ORDINATA: dimensione del campione;

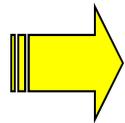
ASCISSA: dimensione dell'effetto

Funnel plot

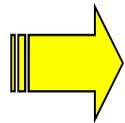


Principio guida della MA

Se un trattamento fosse realmente efficace, allora anche se gli studi differiscono nel disegno, essi dovrebbero fornire, su specifici end-points, stime degli effetti che:



puntano nella stessa direzione (favorevole al trattamento)



pur non essendo necessariamente dello stesso ordine di grandezza

Come combinare i risultati

Studio	A (eventi/tot.)	B (eventi/tot.)
1	18/60 (30%)	36/120 (30%)
2	84/120 (70%)	42/60 (70%)

Come combinare i risultati

Si supponga di effettuare la sintesi semplicemente riferendosi ai totali degli eventi e dei pazienti

Studio	A (eventi/tot.)	B (eventi/tot.)
1	18/60 (30%)	36/120 (30%)
2	84/120 (70%)	42/60 (70%)
Totale	102/180 (57%)	78/180 (43%)

Semplice ma sbagliato...Paradosso di Simpson



Gli studi, presi singolarmente, indicano che $A=B$

Il totale indica una differenza tra A e B

- A: induce l'evento nel 57% dei soggetti;
- B: induce l'evento nel 43% dei soggetti.

ma le percentuali di evento sono esattamente le stesse per A e B !!

Questo risultato paradossale è solo dovuto al fatto che una buona fetta di pazienti trattati con A sono a cattiva prognosi (paradosso di Simpson).

Come combinare i risultati



Se si effettuasse una sintesi quantitativa degli studi considerando il totale degli eventi, si agirebbe come se tali risultati derivassero da un unico campione di soggetti fra loro omogenei e non, invece, da studi che possono differire per molti aspetti.

È necessario quindi garantire che i pazienti di uno studio siano confrontati direttamente con pazienti dello stesso studio e non con quelli di altri studi.

Come combinare i risultati

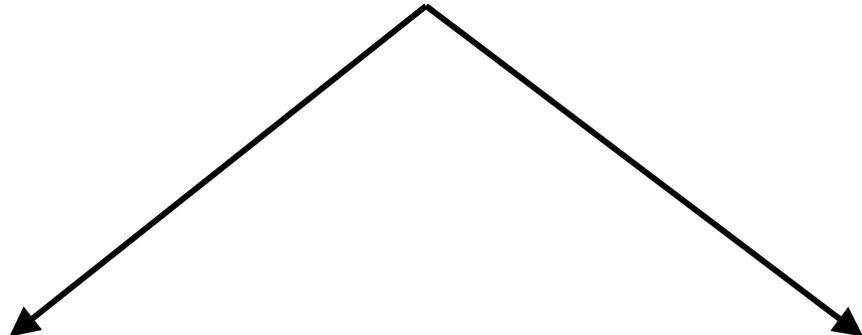


Per questo motivo i risultati dei singoli studi sono combinati insieme in una **analisi stratificata** che utilizza una **media pesata delle stime dell'effetto ottenute:**

si calcola la media ponderata degli effetti osservati nei singoli studi dove i pesi sono usualmente pari all'inverso della varianza delle stime dell'effetto entro ciascun studio.

Due approcci

In realtà esistono due approcci diversi all'analisi che differiscono fra loro per il modo in cui vengono attribuiti i pesi ai singoli studi.



Modello ad effetti fissi

si considera la variabilità:

- entro studi

Modello ad effetti casuali

si considera la variabilità:

- entro studi
- tra studi

Modello ad effetti fissi

Sia Θ il vero effetto del trattamento che si vuole stimare.

Nel cosiddetto "modello ad effetti fissi" si pesa la stima dell'effetto in ogni singolo studio per l'inverso dell'errore standard e in questo modo si tiene conto del grado di incertezza legato ai risultati di ogni studio.

Il presupposto è dunque quello di considerare come unica fonte di variabilità quella casuale e così facendo si assume che ciascuno studio stimi l'effetto del trattamento che è supposto comune a tutti gli studi (Θ).

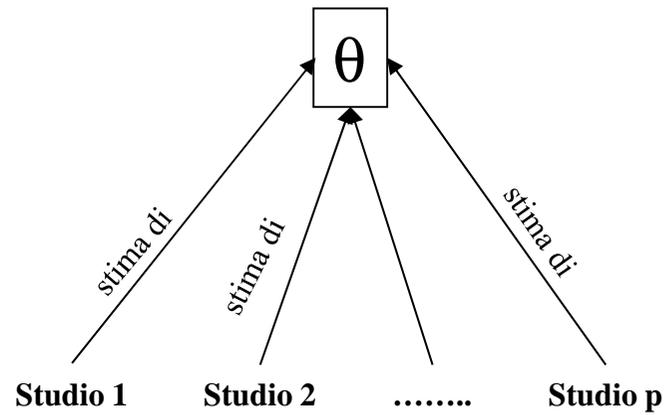
Modello ad effetti casuali

Il “modello ad effetti casuali” assume invece che ciascuno studio stimi un effetto del trattamento che è supposto variare da studio a studio ($\Theta_1, \Theta_2, \dots, \Theta_p$).

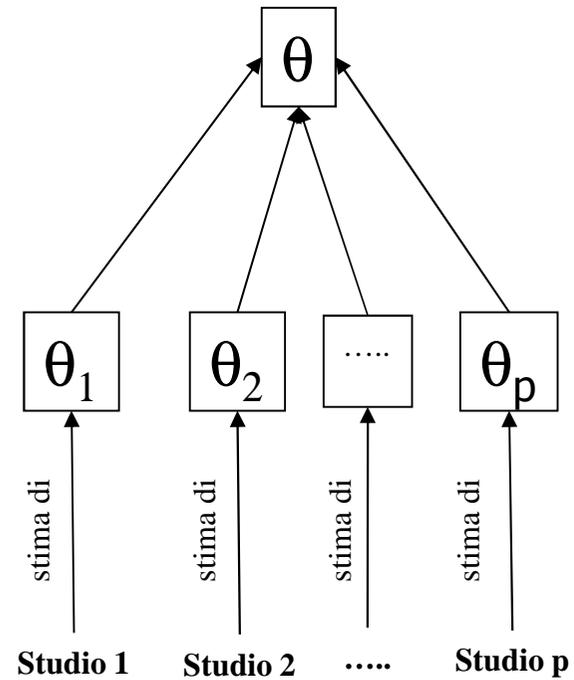
Per questa ragione, accanto alla variabilità casuale, include nei pesi una sorgente addizionale di variabilità che è imputabile all'eterogeneità degli studi.

I due modelli

Modello ad effetti fissi:



Modello ad effetti casuali:

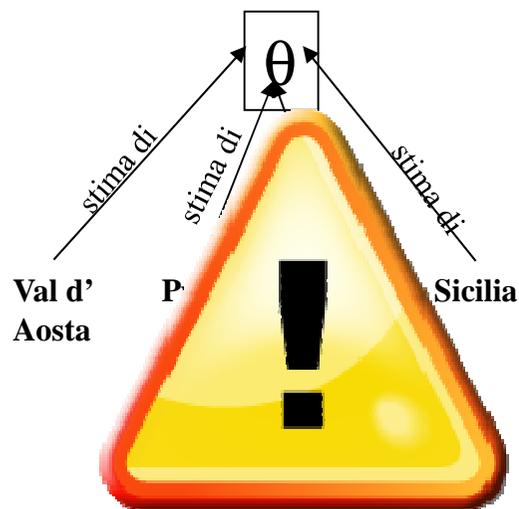


Esempio

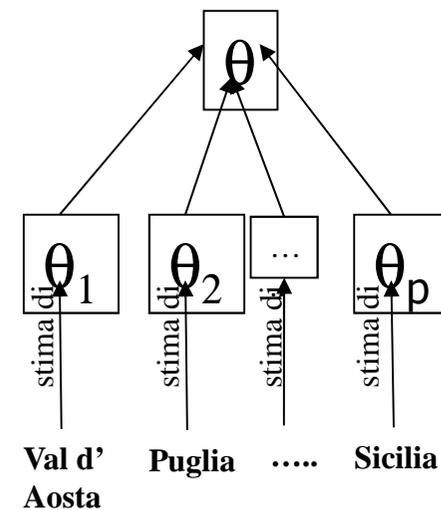


Se dovessi dare una stima della temperatura media in Italia quale modello è preferibile ?

Effetti fissi



Effetti casuali



Tipologie di meta-analisi



Esistono **due** tipologie di meta-analisi:

1. MA di dati individuali
2. MA basate sui risultati pubblicati

MA di dati individuali



Si richiedono ai singoli sperimentatori i dati di tutti i soggetti coinvolti negli studi selezionati. Vengono raccolti i dettagli relativi agli end-points di interesse e alcune informazioni addizionali sul trattamento e sui fattori prognostici.

MA basate sui risultati pubblicati



Si raccolgono dalle pubblicazioni/report i risultati aggregati che riassumono gli esiti di ogni studio di interesse in termini di medie di variabili di risposta quantitative, odds ratio o stime di probabilità di definiti eventi.

La qualità degli studi

In entrambi i tipi di MA ci si deve preoccupare della qualità degli studi.

Vi sono evidenze di una relazione tra i risultati dei singoli trial e la qualità dello studio: tendenzialmente stime più elevate di effetto negli studi di minor qualità

Esempio di MA sui dati individuali

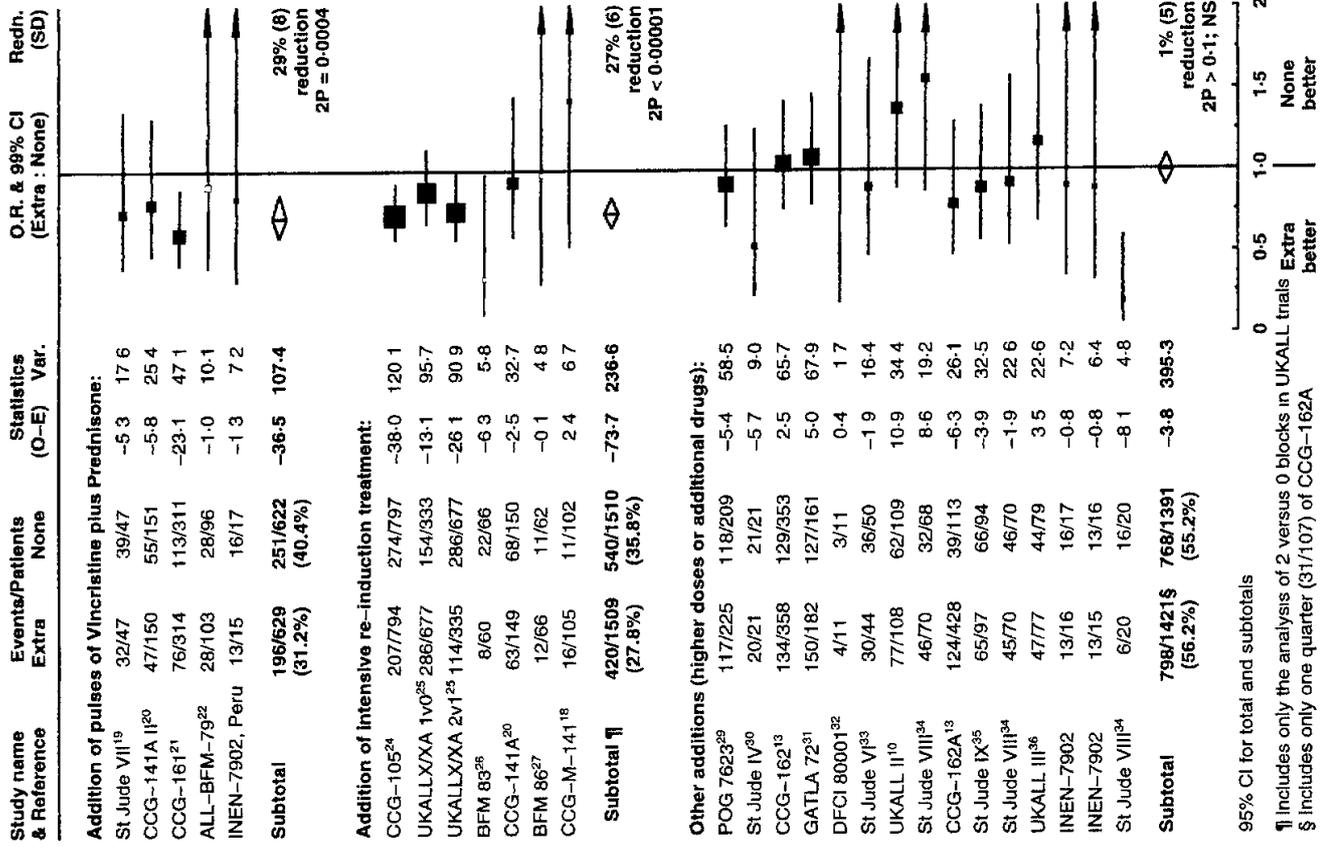
"Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukaemia: overview of 42 trials involving 12000 randomised children".

THE LANCET, vol 347 , June 29, 1996, pp 1783-88

Due domande fondamentali sul possibile beneficio di:

- 1) Intensificazione della terapia di mantenimento con l'aggiunta di farmaci
- 2) Prolungamento della terapia di mantenimento

Studi clinici randomizzati condotti prima del 1987



95% CI for total and subtotals

¶ Includes only the analysis of 2 versus 0 blocks in UKALL trials
\$ Includes only one quarter (31/107) of CCG-162A

Figure 4: Various additional treatments during maintenance chemotherapy in childhood ALL: effects on survival in first remission

The role of pulses

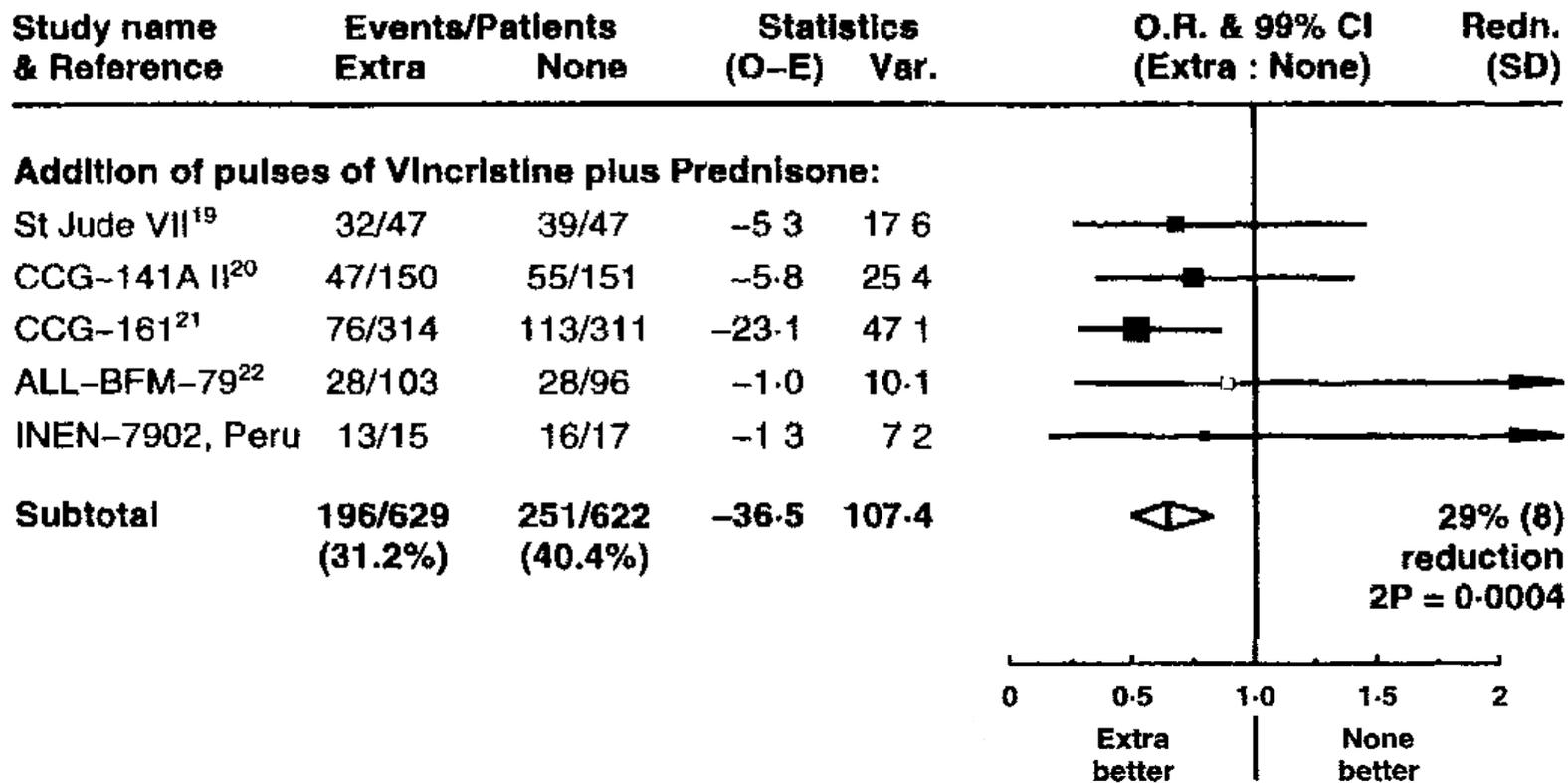
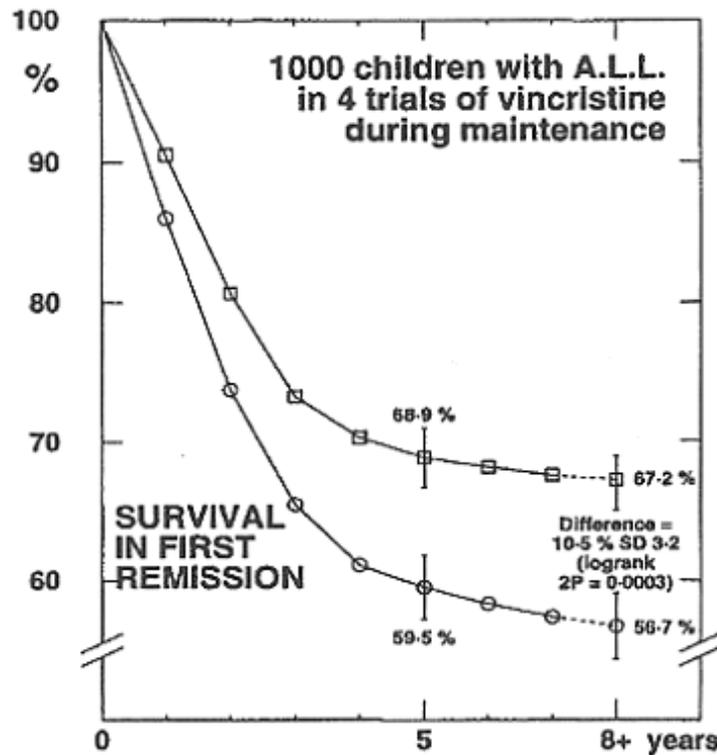


Figure 4: **Various additional treatments during maintenance chemotherapy in childhood ALL: effects on survival in first remission**

Addition of VCR+DXM PULSES

POOLED ESTIMATES of YEARLY SURVIVAL



Childhood ALL
Collaborative Group.
Lancet, 347: 1783-8,
1996

5 randomized studies (1970-80)

Da una meta-analisi può nascere un nuovo studio...

I Pulses di Chemioterapia durante il mantenimento nei moderni protocolli intensivi per la leucemia linfoblastica acuta sono in grado di migliorare l'outcome?

Per la maggioranza delle leucemie infantili il miglioramento atteso è relativamente modesto in termini assoluti ma importante clinicamente

Vari gruppi in Europa, con protocolli di terapia molto simili, avevano interesse in questa domanda ed fecero uno studio, di grandi dimensioni (2700 casi) per mettere in evidenza un eventuale beneficio dei Pulses (+5% EFS)

Disegno della studio

Potenza:

- **90% per $\delta=5%$** (*baseline 79% DFS a 4 anni, 2 interim, $\alpha=0.05$, 2 code*)
- target: **2600 pazienti** randomizzati

Disegno innovativo: strategia PMA*

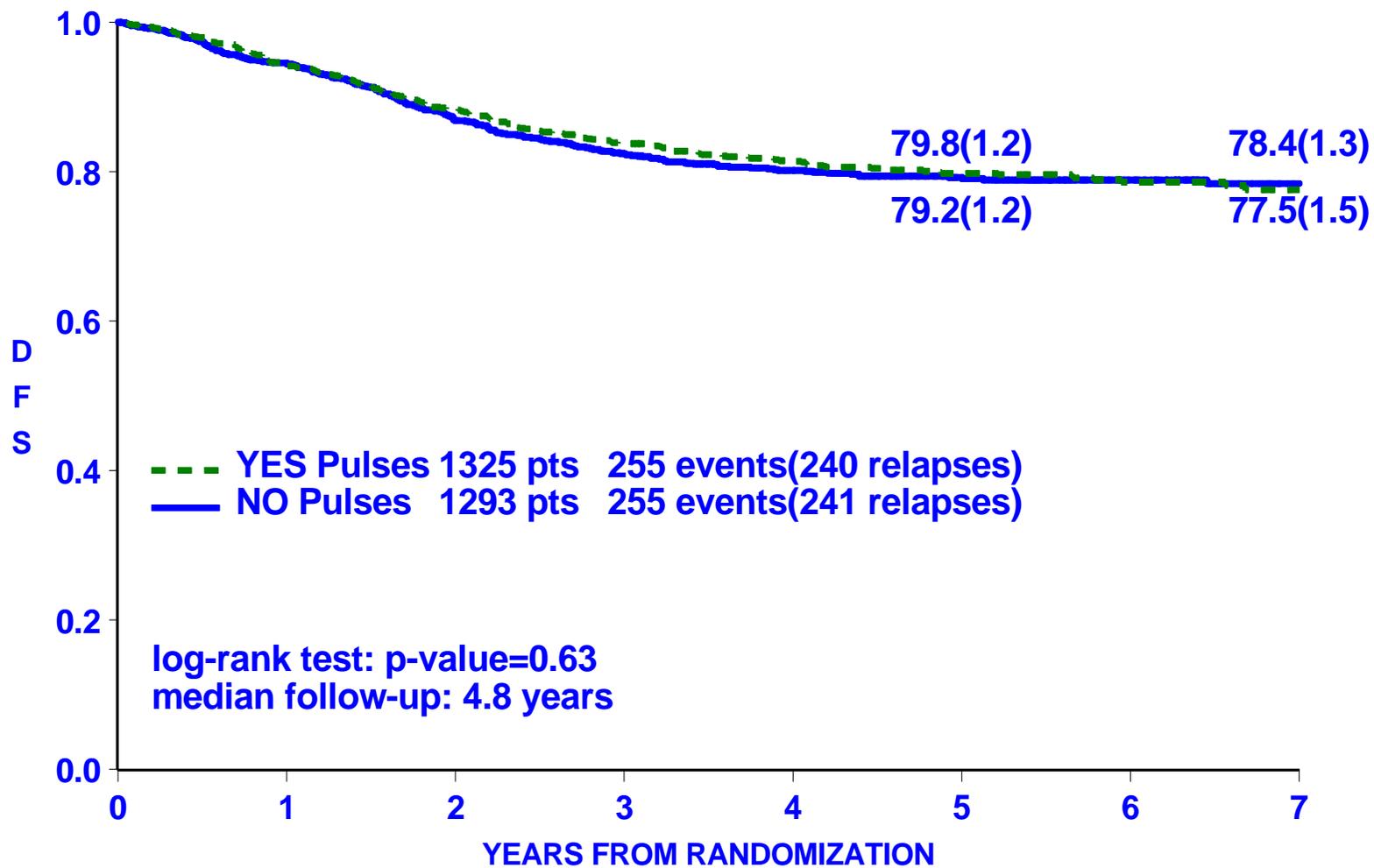
- **stessa domanda randomizzata in protocolli simili**
- controllo: **standard ottimale**
- **6 paesi Europei e 2 America Latina**

Raccolta dati:

- "molti" pazienti, "**poche**" **variabili importanti**,
- "**hard**" **end point**

Analisi: **effetti fissi**

*Valsecchi-Masera, Ann. Of Onc., 1996



Conter, Valsecchi *et al.* Lancet 369:123-31, 2007

Esempio di MA su risultati pubblicati

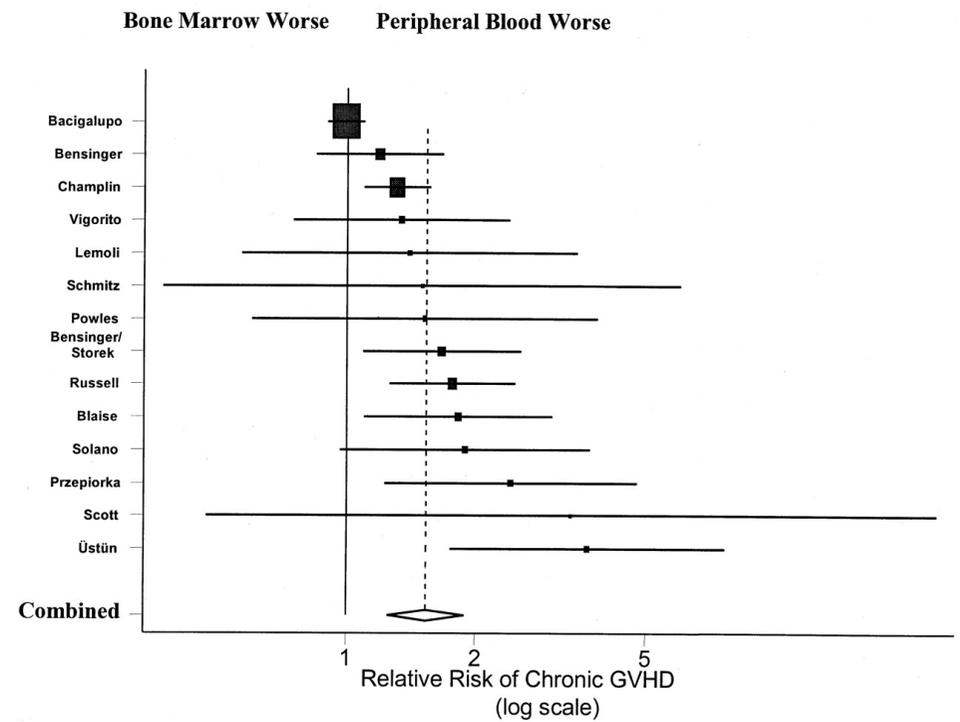
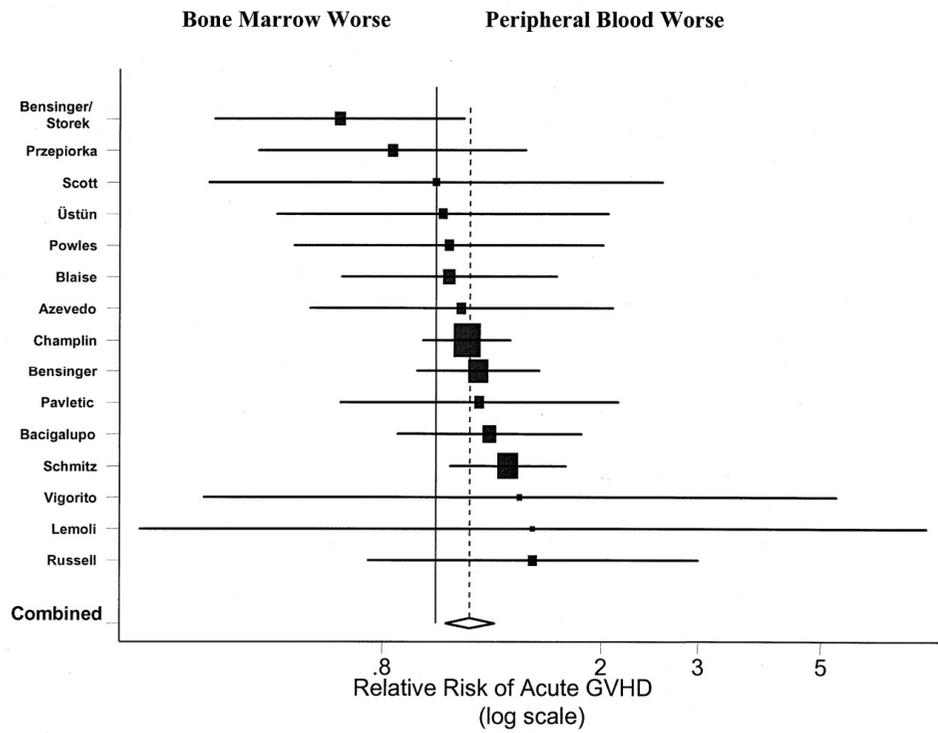
"Acute And Chronic Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Peripheral-Blood Stem-Cell And Bone Marrow Transplantation: A Meta-Analysis".

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, No 16 (August 15), 2001, p.3685-91

Obiettivo: valutare se, nella cura, delle malattie ematologiche, il rischio di GVHD, acuta e cronica, sia più elevato dopo il trapianto di cellule staminali periferiche, piuttosto che dopo il trapianto di midollo osseo da donatore compatibile.

Rivisti 16 studi (randomizzati, di coorte, caso-controllo) con risultati pubblicati a partire dal giugno 2000

The role of type of stem cells on GVHD



MA di dati individuali (Pooled analysis)

Pro:

- ✓ possibilità di effettuare un controllo della qualità dei dati;
(ad es. verifica della bontà del meccanismo di randomizzazione e delle ragioni dell'esclusione dei pazienti dall'analisi);
- ✓ possibilità di aggiornare il follow-up;
- ✓ possibilità di realizzare analisi per sottogruppi o per fattori prognostici

Contro:

- ✓ richiedono più tempo;
- ✓ sono più costose;
- ✓ richiedono cooperazione tra coordinatori dei singoli studi, che non sempre è fattibile.

MA di dati pubblicati



Pro:

- ✓ Relativamente veloci da condurre;
- ✓ Poco costose;

Contro:

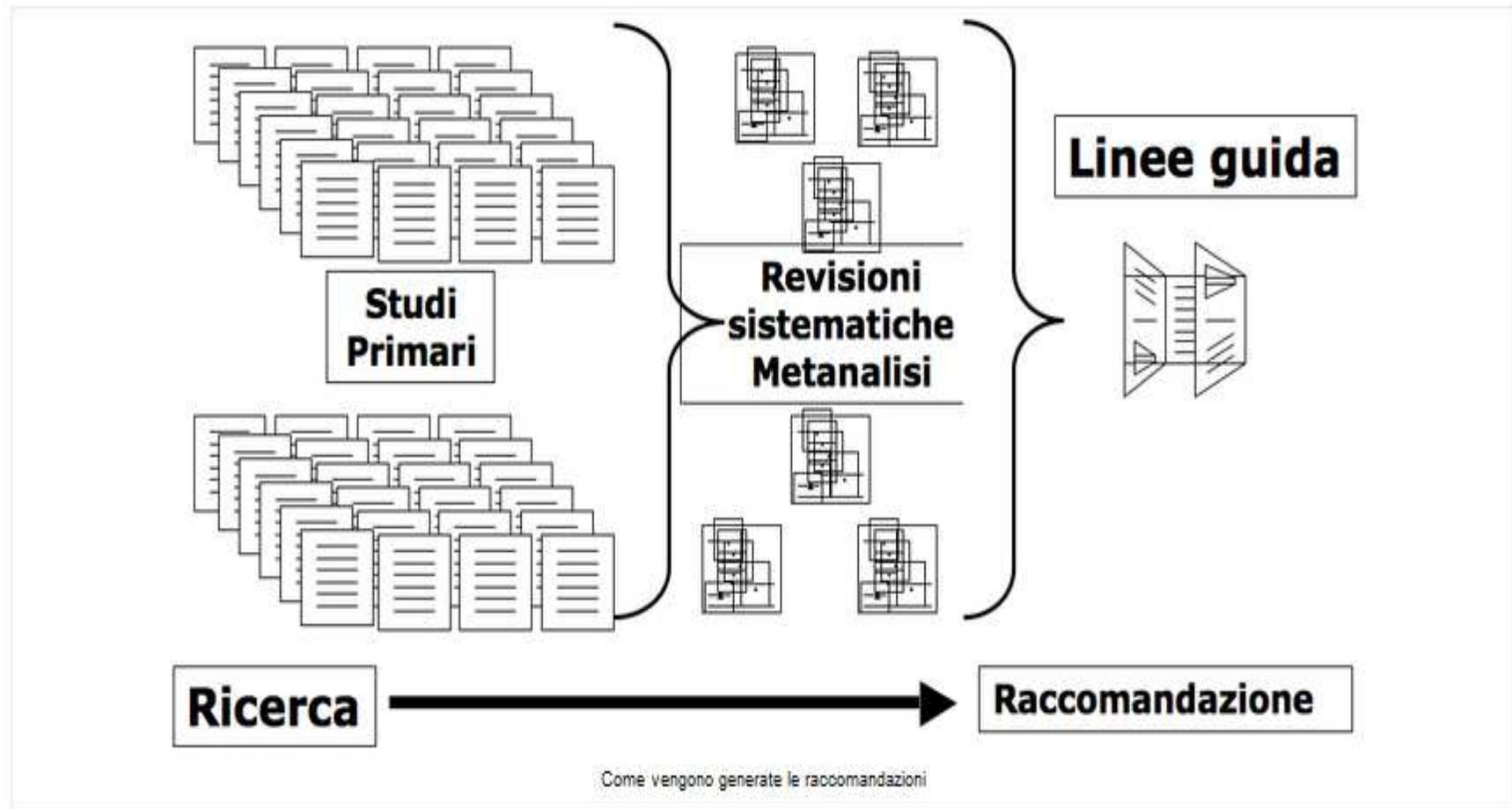
- ✓ Più suscettibili di Publication bias;
- ✓ Eterogeneità degli studi
- ✓ Eterogeneità dei modi di riportare i risultati.

Aspetti critici delle meta-analisi



- Non sono studi sperimentali;
- Dipendono dalla esaustività e dalla qualità della ricerca bibliografica;
- Dipendono dalla qualità degli studi inclusi (ecco il perché della mela e dell'arancia);
- Possono sovrastimare l'effetto a causa del bias di pubblicazione.

...Come vengono generate le linee guida ...



...La Cochrane Collaboration

The screenshot displays the Cochrane Collaboration website. At the top left is the Cochrane logo, a stylized 'C' with a vertical line and a dot, followed by the text "The Cochrane Collaboration" and the tagline "Working together to provide the best evidence for health care". Below this is a navigation menu with buttons for "Home", "About us", "Cochrane Reviews", "News & Events", "Training", and "Multimedia". A search bar is located on the right side of the navigation menu. Below the navigation menu is a breadcrumb trail: "Home > Cochrane Reviews".

The main content area is divided into several sections. On the left is a sidebar titled "Cochrane Reviews" with a list of links: "Browse free summaries", "About The Cochrane Library", "The Cochrane Library (Full-text)", "Top 50 Reviews", "Evidence Aid Project", "Prioritising Cochrane Reviews", "Registering Titles", and "Other Cochrane publications".

The central section is titled "Cochrane Reviews" and contains a paragraph: "Cochrane Reviews are **systematic reviews** of primary research in human health care and health policy. They investigate the effects of interventions (literally meaning to intervene to modify an outcome) for prevention, treatment and rehabilitation. They also assess the accuracy of a diagnostic test for a given condition in a specific patient group and setting." Below this paragraph is another paragraph: "Each systematic review addresses a clearly formulated question; for example: *Can antibiotics help in alleviating the symptoms of a sore throat?* All the existing primary research on a topic that meets certain criteria is searched for and collated, and then assessed using stringent guidelines, to establish whether or not there is conclusive evidence about a specific treatment. The reviews are updated regularly, ensuring that treatment decisions can be based on the most up-to-date and reliable evidence."

On the right side of the main content area, there is a book cover titled "ONE MAN'S MEDICINE: An Autobiography of Professor Archie Cochrane" by Archibald L. Cochrane with Max Blythe. Below the book cover is a search bar with the text "Search site" and a "go" button. Below the search bar is a section titled "Information for..." with a list of links: "Practitioners, providers & policymakers", "Patients", "Authors & researchers", and "Journalists & bloggers". Below this list is a section titled "Did you know?" with a quote: "Every day someone, somewhere searches The Cochrane Library **every second**, reads an abstract **every two seconds** and downloads a full-text article **every three seconds.**"

...

Why are Cochrane Reviews different?

Cochrane Reviews are internationally recognised as the highest standard in [evidence-based health care](#). Narrative reviews of healthcare research have existed for many decades, but are often not systematic. They may have been written by a recognised expert, but no one individual has the time to try to identify and bring together all relevant studies. Of more concern, an individual or company might actively seek to discuss and combine only the research which supports their opinions, prejudices or commercial interests. In contrast, a Cochrane Review circumvents this by using a predefined, rigorous and explicit methodology.

"Users of the medical literature should start paying more attention to the Cochrane Database of Systematic Reviews [the database of Cochrane Reviews in The Cochrane Library], and less attention to some better known competitors"

Richard Horton, Editor of The Lancet, July 2010

...Cochrane Italia



Italian Cochrane Centre



Benvenuto

Italiano [English](#)

Search

Search

Related Resources

Current news at The Cochrane Collaboration

[Cochrane Evidence Aid: resources for post-traumatic stress disorder following natural disaster](#)

[Madrid Colloquium: Registration is now open!](#)

[Benvenuto](#)

[Chi siamo](#)

[Entità Cochrane in Italia](#)

[La Cochrane Collaboration](#)

[La Cochrane Library](#)

[Risorse per i revisori](#)

[Attività e progetti](#)

[Eventi](#)

[Formazione](#)

[Pubblicazioni](#)

[Revisioni e protocolli](#)

[Annual Report](#)

[Newsletter](#)

[Cochrane per i media](#)



Regularly updated evidence-based healthcare databases
User guides Access options

Centro Cochrane Italiano (CCI)

E' la branca italiana della Cochrane Collaboration. Si occupa di ricerca, formazione e iniziative editoriali. Le principali aree di ricerca del CCI riguardano la metodologia delle revisioni sistematiche e il trasferimento dei risultati della ricerca nella pratica clinica.

[Chi siamo](#)

Il Centro è ospitato dall' Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri.

...

La Cochrane Collaboration

[Italiano](#)

Chi è?

La **Cochrane Collaboration** è una iniziativa internazionale no-profit nata con lo scopo di raccogliere, valutare criticamente e diffondere le informazioni relative alla efficacia degli interventi sanitari. Attualmente oltre 28.000 operatori sanitari, ricercatori e rappresentanti di associazioni di pazienti sono impegnati in più di 100 paesi del mondo in questa attività.

Cosa fa?

Produce - utilizzando una metodologia scientifica comune - sintesi (denominati "revisioni sistematiche") sulla efficacia e sicurezza degli interventi sanitari di tipo preventivo, terapeutico e riabilitativo. Questi rapporti vengono diffusi sia attraverso un database elettronico denominato "Cochrane Library", sia via Internet.

Perché ciò che fa è importante?

Anche per l'operatore sanitario che vuole mantenersi aggiornato è impossibile seguire le centinaia di migliaia di articoli scientifici che vengono pubblicati ogni anno. Per di più non tutti i risultati delle ricerche vengono pubblicati sia perché i ricercatori hanno meno interesse a pubblicare i risultati di studi che non hanno dati risultati interessanti, sia perché talvolta gli sponsor degli studi preferiscono che risultati negativi dei propri prodotti (farmaci o altre tecnologie) non vengano resi noti. Ecco perché è necessaria una Authority indipendente che garantisca ai pazienti ed ai cittadini che la reale efficacia e dannosità degli interventi sanitari sia prontamente fatta conoscere.

The Cochrane Library



Prove di efficacia indipendenti e di alta qualità per guidare i processi decisionali in campo sanitario

La Cochrane Library è il principale prodotto della Cochrane Collaboration. Si tratta di un Database che raccoglie tutte le revisioni sistematiche (RS) prodotte dalla Cochrane Collaboration ed i protocolli delle revisioni in corso. Le revisioni sistematiche sono dei veri e propri progetti di ricerca che sintetizzano e valutano criticamente tutte le prove disponibili in letteratura riguardo all'efficacia degli interventi sanitari. Si tratta di un'efficiente e valida fonte di informazione per professionisti impegnati in scelte di governo clinico, utili nell'orientare le attività mediche ed infermieristiche, nell'educazione continua e nell'organizzazione dei servizi. Oltre ai full text delle revisioni e dei protocolli Cochrane la Cochrane Library include:

- Valutazioni e abstracts strutturati di revisioni sistematiche pubblicate sulle maggiori riviste;
- Informazioni bibliografiche su oltre 533.000 studi clinici controllati;
- Un manuale, un glossario ed altre referenze sulla metodologia delle revisioni sistematiche;
- Informazioni sui Gruppi Collaborativi di Revisione ed altre entità della Cochrane Collaboration;
- Riferimenti a Internet per ulteriori informazioni sull'efficacia degli interventi sanitari.