

LA METANALISI

“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”

*Cochrane A.
Effectiveness and efficiency.
Random reflections on health service.
London: Nuffield Provincial Hospital
Trust, 1972.*

- 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 clinica.

- 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.

- 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.



- 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 **metanalisi** rappresenta una tecnica statistica per mettere insieme in maniera formale i risultati numerici provenienti da diversi studi.



METANALISI

- Tecnica che ha lo scopo di analizzare una serie di studi clinici condotti sullo stesso argomento.
- Come in un trial clinico si ricerca un'informazione complessiva a partire dall'osservazione di singoli pazienti e utilizzando uno specifico protocollo con relativi criteri di inclusione e di esclusione dei pazienti, così nella metanalisi si cerca di ottenere un'informazione complessiva a partire dall'analisi di singoli studi clinici ed utilizzando un protocollo basato su criteri di inclusione e di esclusione degli studi (e non dei pazienti).

METANALISI

UTILITA'

La metanalisi risulta utile quando:

- i risultati dei singoli studi sono discordanti;
- gli studi sono effettuati su pochi pazienti e ritenuti scarsamente affidabili (potenza ridotta)

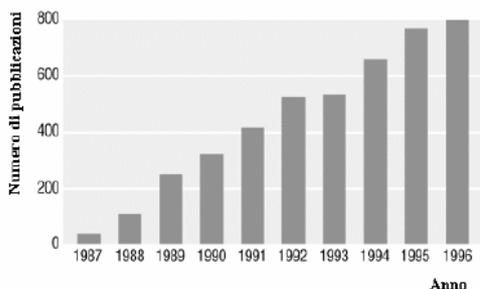
VANTAGGI

- Di conseguenza la metanalisi ha i seguenti vantaggi:
 - quadro riassuntivo di un argomento;
 - dimensione campione più cospicua e di maggiore potenza;
 - possibilità di effettuare analisi di sottogruppi.

SVANTAGGI

- Per contro, la metanalisi presenta i seguenti problemi:
 - publication bias
 - selection bias
 - eterogeneità degli studi

Numero di lavori scientifici riguardanti metanalisi pubblicati tra il 1987 e il 1996



Nella pratica:

- si definisce un **protocollo** che sia quanto più possibile "vicino" ai protocolli dei singoli trials.
- si definiscono **criteri di inclusione e di esclusione**;
- si identifica gli **end-points** (che debbono essere stati valutati nei singoli trials).

- si confronta questo protocollo con il protocolli dei singoli trials.
- inclusione se il trial risponde a tutti i requisiti richiesti;
- esclusione se il trial non risponde anche ad uno solo dei requisiti.

- 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).

L'analisi statistica che caratterizza il processo metanalitico si prefigge almeno tre obiettivi.

1. Il primo è quello di valutare se i risultati degli studi scelti possono essere combinati in modo ragionevole.
2. 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).
3. Da ultimo potrà fornire una misura comune di risultato (ad esempio l'odds ratio) a partire dalla molteplicità dei risultati degli studi primari.

- 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:

	CONTROLLO	SPERIMENTALE
VIVI	A	B
MORTI	C	D

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

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

METANALISI

Pertanto, la metanalisi si differenzia dalle tradizionali revisioni della letteratura per:

- La ricerca sistematica ed esaustiva delle evidenze disponibili (pubblicate e non pubblicate);
- L'esplicitazione dei criteri di inclusione degli studi considerati;
- L'analisi statistica dei risultati degli studi.

Grilli et al., 1995

La metanalisi è una tecnica di analisi statistica che combina i risultati provenienti da studi diversi consentendo una **sintesi quantitativa** dei risultati.

Vantaggi:

- ⇒ consente un riassunto quantitativo dell'evidenza scientifica
- ⇒ minor peso delle valutazioni soggettive rispetto alle tradizionali rassegne
- ⇒ riduzione dell'errore non sistematico, quindi > potenza (> numero di eventi)
- ⇒ consentono analisi sui sottogruppi

Possibili cause di errore sistematico in una metanalisi:

- Selection bias**

- criteri di inclusione degli studi
- ampiezza degli studi: < qualità di studi piccoli
- qualità degli studi (randomizzazione, doppio-cieco, follow-up..)

- Eterogeneità degli studi**

- Publication bias**

- maggior facilità di pubblicazione per studi con risultati positivi
- esclusione di articoli non in lingua inglese
- citation bias
- multiple publication bias

soluzione → registrazione a livello internazionale di tutti i trial in fase di progettazione

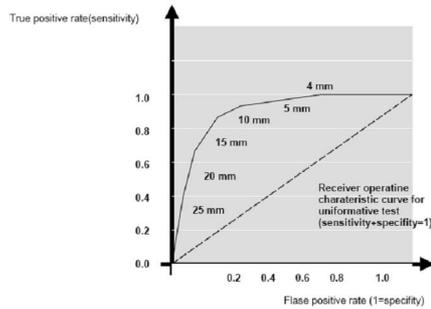
SELECTION BIAS	
Trials con risultati falsamente negativi per ridotta potenza	
Esempio di trials su trombolisi nell'ictus ischemico acuto:	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Fino al 1986 solo 4 trials su 24 avevano evidenziato un effetto positivo mentre era evidente il rischio emorragico. ■ Una metanalisi del 1985 ha evidenziato l'efficacia del trattamento, confermata poi dai mega-trials (GISSI-1, ISIS-2). ■ Ciò ha comportato un ritardo nella applicazione di un trattamento efficace 	

SELECTION BIAS	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Febbraio 1995 Cochrane Library (9 studi per 1350 pts) ■ Dicembre 1995 MAST-I (Lancet) ■ Agosto 1996 Cochrane Library (12 studi per 3120 pts) ■ Marzo 2005 Cochrane Library (20 studi, oltre 6000 pts) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Il trattamento ha una importante efficacia potenziale. ■ Esiste un trade-off tra aumento della mortalità immediata e riduzione della disabilità e impatto sulla sopravvivenza a lungo termine. ■ Mancano quindi dati certi sulla sua effettiva generalizzabilità.

ETEROGENEITÀ	
<ul style="list-style-type: none"> ■ 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). 	

ETEROGENEITÀ	
<p>L' eterogeneità tra studi può derivare da:</p> <ul style="list-style-type: none"> - differenze cliniche conosciute tra gli studi, - differenze metodologiche, od anche da altre caratteristiche non conosciute degli studi. <ul style="list-style-type: none"> ■ 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. 	

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



Se dalla rappresentazione grafica emerge eterogeneità dei risultati dei singoli studi, la meta-analisi non è giustificata.

L'eterogeneità può essere formalmente valutata con un test statistico.

PUBLICATION BIAS

- I trials con risultati negativi hanno minori probabilità di essere pubblicati rispetto a quelli con risultati positivi.
- Il **publication bias** determina una distorsione in senso "ottimistico" dei risultati dei trials che si manifesta nelle metanalisi con sovrastima dell'effetto terapeutico o, meno frequentemente, con risultati falsamente positivi.

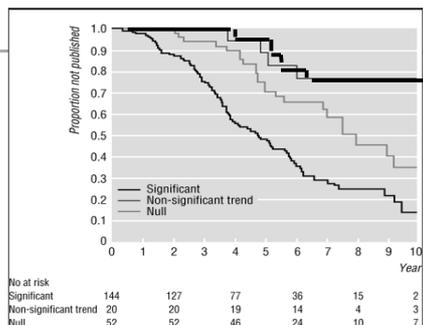
PUBLICATION BIAS

Dimensioni del fenomeno nelle meta-analisi pubblicate

- Possibile sino al 50%
- Molto probabile nel 20%
- Verosimile modifica dei risultati nel 10%

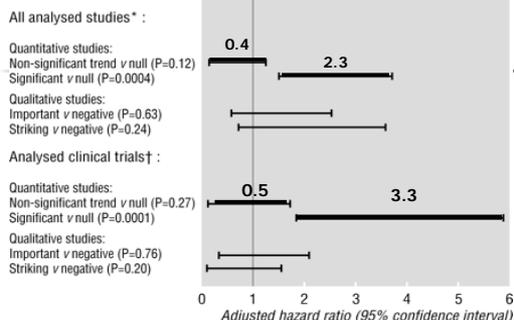
Sutton AJ, et al. BMJ 2000

Ritardo di pubblicazione di trials con esito negativo



Stern & Simes, BMJ 1997; 315:640-5

Publication bias



* Adjusted for research design (observational clinical trial v non-trial experiment) and funding source (external v none)
 † Adjusted for funding source (external v none) and pilot study (pilot v non-pilot study)

Stern & Simes, BMJ 1997; 315:640-5

PUBLICATION BIAS

- **Bias di commissionamento**
- **Etica della ricerca**
- **Conflitti d'interesse**
- **Frodi scientifiche**

If an effective therapy exists, the use of a placebo should be prohibited.

Emanuel EK, et al. N Engl J Med, 2001

Dimostrare la superiorità di nuovi farmaci rispetto ai vecchi (interesse legittimo dal punto di vista dell'industria, ma non necessariamente coincidente con quello della salute pubblica) può essere facilitato dal pianificare trials dove il nuovo farmaco viene confrontato con:

- placebo
- farmaci meno efficaci
- farmaci a dosaggio minore (gioco delle dosi)
- farmaci con maggiori effetti avversi

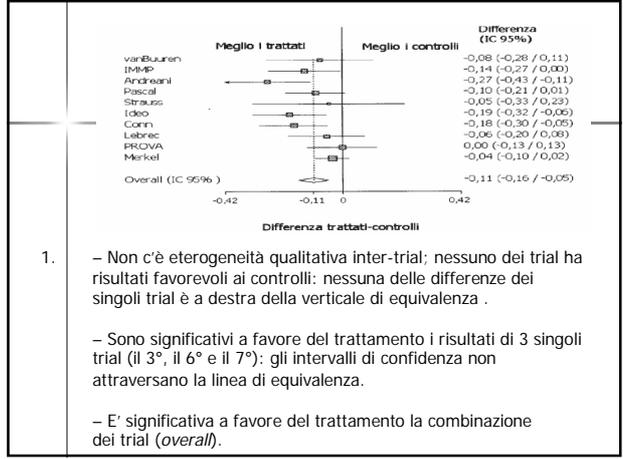
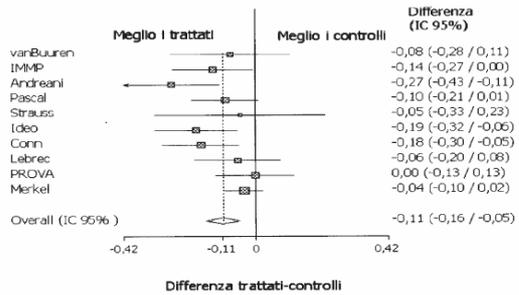
	<p>Attenzione anche ai risultati solo marginalmente positivi!</p>
	<ul style="list-style-type: none"> - l'elevata numerosità delle meta-analisi fa sì che differenze anche modeste tra trattamento sperimentale e controlli raggiungano la significatività statistica. - La minor probabilità di pubblicazione di trials con risultati negativi amplifica il peso dei trial con esito positivo. <p>Attenzione se la metanalisi indica un risultato favorevole di modesta entità del nuovo trattamento derivanti da piccoli trials.</p>

	<p>PUBLICATION BIAS</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bias di commissionamento ■ Etica della ricerca ■ Conflitti d'interesse ■ Frodi scientifiche

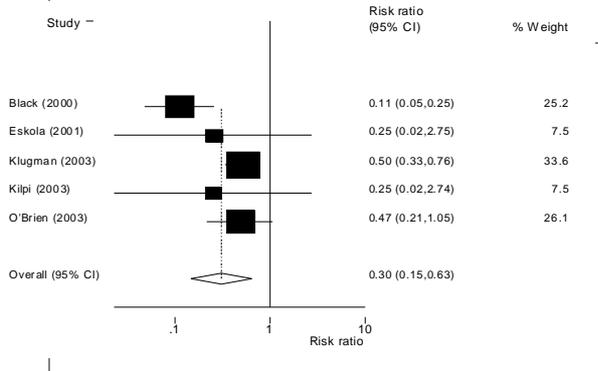
	<p>CONFLITTI D'INTERESSE</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Angell M. Is academic medicine for sale? New Engl J Med 2000;342:1515-1518</i> ■ <i>Bodenheimer T. Uneasy alliance. Clinical investigators and the pharmaceutical industry. New Engl J Med 2000;342:1539-154</i> ■ <i>Fava G. Conflict of Interest and Special Interest Groups. The making of a counter culture. Psychother and Psychosom 2001</i>

	<p>Limiti delle meta-analisi</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Non sono studi sperimentali ■ Dipendono dalla esaustività della ricerca degli studi rilevanti ■ Dipendono dalla qualità degli studi inclusi ■ Sovrastimano l'effetto a causa del publication bias

Beta-bloccanti per la prevenzione delle emorragie da varici esofagee nella cirrosi.
 Differenze fra incidenza di emorragie nei pazienti trattati con beta-bloccanti e nei controlli non trattati [EER – CER].



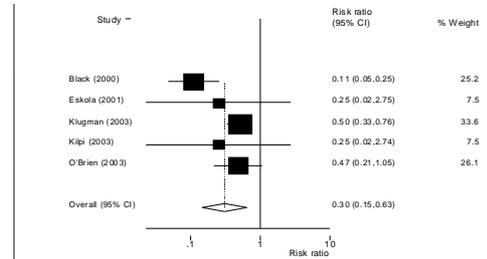
La figura mostra i risultati di una metanalisi. I risultati sono espressi come Odds ratio



Graficamente, la linea verticale indica il punto di pari efficacia fra i trattamenti a confronto (odds ratio = 1).

Le linee orizzontali rappresentano invece l'intervallo di confidenza per ogni singolo studio, mentre il punto centrale rappresenta la stima puntuale dell'odds ratio (il suo spessore è direttamente proporzionale al numero di pazienti nello studio).

Il diamante in basso rappresenta il risultato cumulativo della metanalisi; l'intervallo di confidenza, più ristretto di quello dei singoli studi, indica un minore grado di imprecisione.



Un esempio:

LA VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA E DELL'IMMUNOGENICITA' DELLA VACCINAZIONE PNEUMOCOCCICA NEI NUOVI NATI: UNA META-ANALISI



META-ANALISI

Analisi della letteratura che permette una valutazione *qualitativa* attraverso l'esame della validità di uno studio (disegno, conduzione, presentazione dei dati, analisi statistica, etc.) e *quantitativa* per esprimere le stime complessive attraverso la combinazione dei risultati dei singoli studi utilizzando tecniche statistiche

Glass, 1976

OBIETTIVI

Sintetizzare le evidenze disponibili sull'immunogenicità e sull'efficacia nella riduzione dell'incidenza di polmoniti, otiti medie acute e malattie invasive da *S. pneumoniae* del vaccino coniugato pneumococcico eptavalente nell'età infantile

FASI META-ANALISI

- Definizione criteri inclusione ed esclusione
- Ricerca bibliografica ed identificazione degli studi da includere
- Valutazione della qualità degli studi inclusi
- Estrazione dei dati dagli studi inclusi
- Combinazione statistica dati singoli studi
- Analisi di sensibilità

CRITERI DI INCLUSIONE

- ✓ Primary studies
- ✓ Clinical trials
- ✓ Nuovi nati che hanno ricevuto 4 dosi
- ✓ Outcomes
 - Malattia invasiva da pneumococco
 - Polmonite, conferma radiologica e clinica
 - Otiti medie acute
 - Immunogenicità
- ✓ Informazioni sufficienti per stimare efficacia
- ✓ Analisi "intention to treat" e "per protocol"
- ✓ Lingua inglese
- ✓ Pubblicati entro agosto 2007

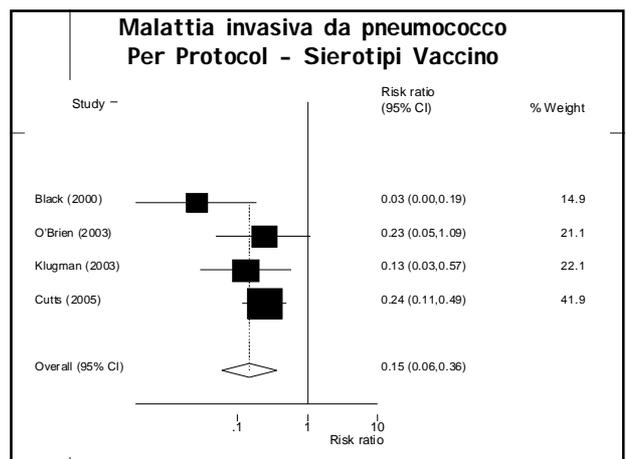
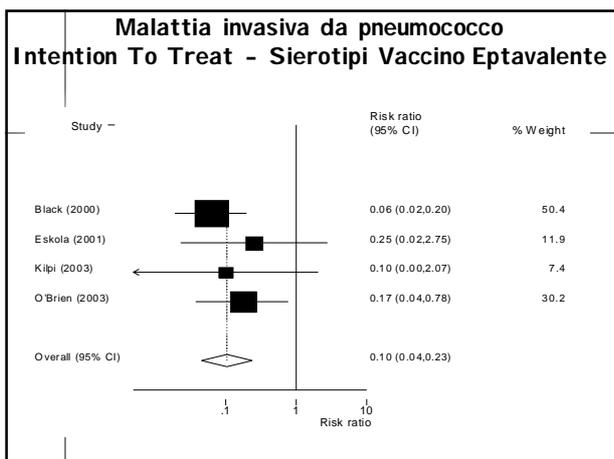
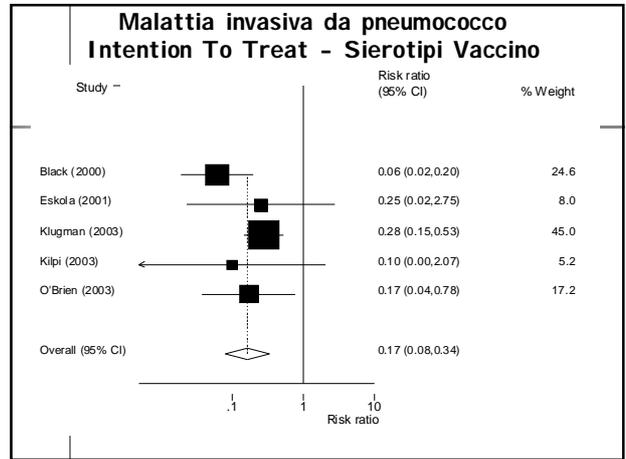
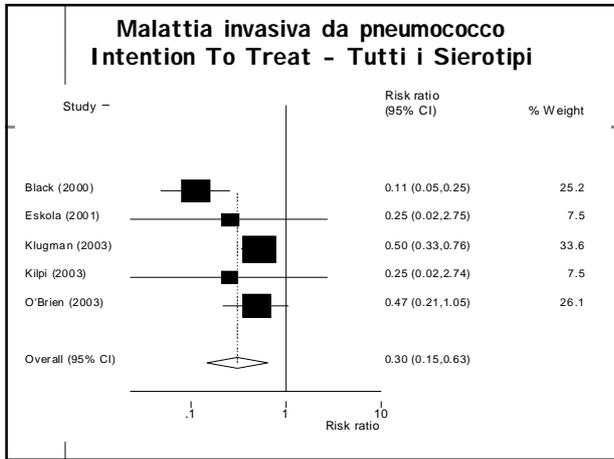
STUDI INCLUSI NELLA META-ANALISI

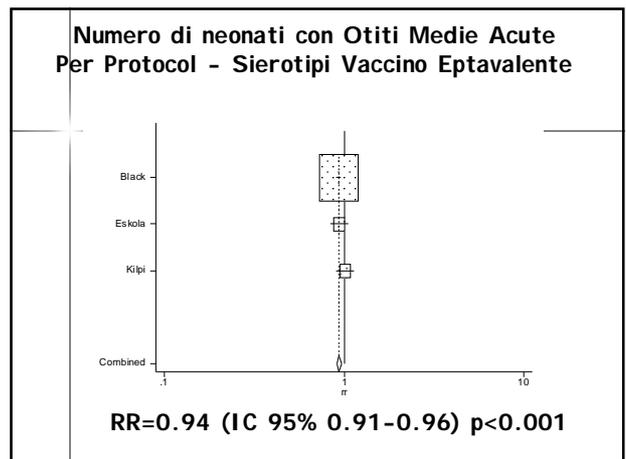
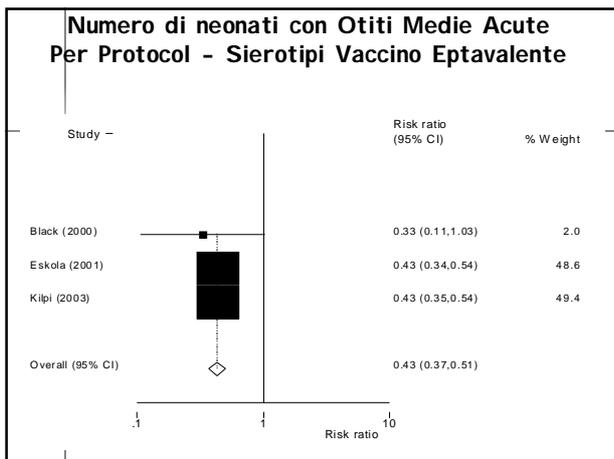
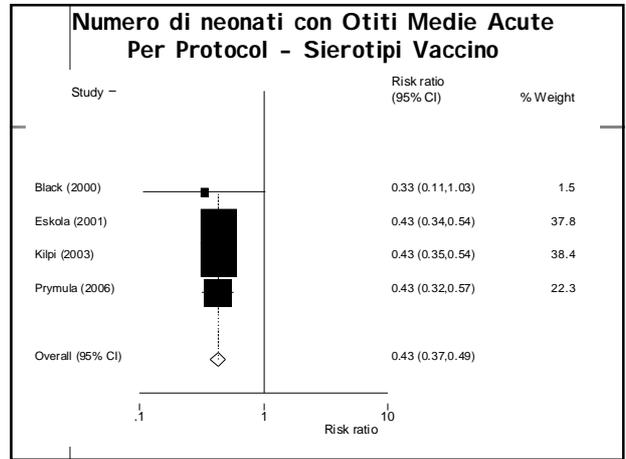
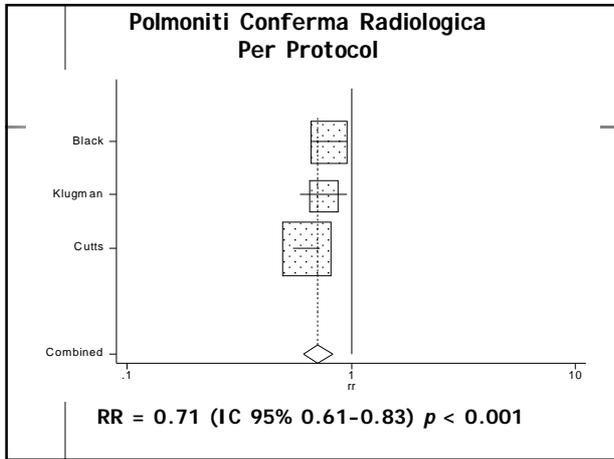
Autori	Età Campione (mesi)	No. gruppo sperimentale	No. gruppo controllo	Schedula (mesi)	Vaccino	Outcomes	Analisi dei dati
Rennels et al.	2-15	106	106	2,4,6,12-15	7	Immunogenicità	--
Black et al.	2-15	18.927	18.942	2,4,6,12-15	7	IPD, Otiti	ITT, PP
Eskola et al.	2-12	831	415,5	2, 4, 6, 12	7	IPD, Otiti	ITT, PP
Black et al.	2-15	18.927	18.942	2,4,6,12-15	7	Polmoniti	ITT, PP
Kilpi et al.	2-12	835	415,5	2, 4, 6, 12	7	IPD, Otiti	ITT
Klugman et al.	2-6	19.922	19.914	2, 4, 7	9	IPD, Polmoniti	ITT, PP
Nachman et al.	56-180 gg	30	15	1 x 3 ogni 2 mesi	7	Immunogenicità	--
O'Brien et al.	2-24	2974	2818	2,4,6,12-15	7	IPD	ITT, PP
Nurkka et al.	-	102	52	2,4,6,12-15	11	Immunogenicità	--
Buttery et al.	7-11 sett.	120	120	2, 3, 4	9	Immunogenicità	--
Cutts et al.	6-51 sett.	8189	8151	2, 5-6	9	IPD, Polmoniti	PP
Eksström et al.	-	102	58	2, 4, 6, 12	7	Immunogenicità	--
Madhi et al.	-	63	64	6,10,14 sett.	9	Immunogenicità	--
Prymula et al.	3-15	2455	2452	3,4,5,12-15	11	Otiti	PP

IPD: Malattia invasiva da Pneumococco; ITT: Intention To Treat; PP: Per Protocol

METODOLOGIA

Descrizione criteri di inclusione ed esclusione dei soggetti	20
Numero e descrizione soggetti eleggibili non inclusi nello studio	0
Dosi e tempi di vaccinazione	100
Pazienti ciechi nei confronti del trattamento	40
Osservatori ciechi nei confronti del trattamento	20
Calcolo dimensione del campione e potenza dello studio	80
Definizione criteri per l'interruzione dello studio	60
Descrizione caratteristiche demografiche e prognostiche nei gruppi	20
Metodi usati per valutare l'efficacia del "blinding"	20
ANALISI E PRESENTAZIONE DEI DATI	
Date inizio e termine dello studio	100
Analisi dei risultati della randomizzazione (comparabilità gruppi)	0
Presentazione tests statistici e <i>p</i>	0
Calcolo intervalli di confidenza	100
Analisi di regressione/correlazione	60
Numero di soggetti usciti dallo studio e relativi motivi	20
Descrizione ed analisi effetti collaterali	80





IMMUNOGENICITÀ (TI TOLO GEOMETRICO MEDIO) DEL VACCINO PNEUMOCOCCICO DOPO LA SOMMINISTRAZIONE DELLA TERZA DOSE					
Sierotipo	No. Studi	Differenza (µg/mL)	IC 95%	Z	P
4	6	2.03	1.55;2.51	8.26	<0.001
6B	6	1.27	1.11;1.44	14.85	<0.001
9V	6	1.75	1.26;2.24	7.02	<0.001
14	6	3.76	2.69;4.82	6.92	<0.001
18C	6	2.25	1.61;2.88	6.91	<0.001
19F	6	3.53	2.24;4.81	5.39	<0.001
23F	6	1.84	1.33;2.34	7.15	<0.001

IMMUNOGENICITÀ (TI TOLO GEOMETRICO MEDIO) DEL VACCINO PNEUMOCOCCICO EPTAVALENTE DOPO LA SOMMINISTRAZIONE DELLA TERZA DOSE					
Sierotipo	No. studi	Differenza (µg/mL)	IC 95%	Z	P
4	3	1.62	1.22;2.02	7.98	<0.001
6B	3	1.56	0.99;2.13	5.35	<0.001
9V	3	1.63	0.66;2.59	3.31	<0.001
14	3	4.68	2.04;7.32	3.48	<0.001
18C	3	2.40	0.86;3.95	3.04	0.001
19F	3	3.23	2.91;3.54	20.17	<0.001
23F	3	1.97	1.72;2.22	15.39	<0.001

IMMUNOGENICITÀ (% SOGGETTI PROTETTI) DOPO LA SOMMINISTRAZIONE DELLA TERZA DOSE DEL VACCINO PNEUMOCOCCICO						
Sierotipo	Cut-off ≥ 0.15 µg/mL		Cut-off ≥ 0.35 µg/mL		Cut-off ≥ 0.5 µg/mL	
	No. Studi	OR (IC 95%)	No. Studi	OR (IC 95%)	No. Studi	OR (IC 95%)
4	34.6 (12.32-97.13)	25.9 (11.39-58.66)	66.9 (13.68-327.12)			
6B	4.5 (3.13-6.35)	10.6 (4.72-23.69)	19.6 (7.85-48.77)			
9V	21.3 (9.42-48.29)	10.5 (6.56-16.71)	65 (9.11-464.18)			
14	7.8 (1.3-47.39)	4.3 (2.46-7.35)	20.9 (9.23-47.31)			
18C	11.4 (2.13-60.76)	22.2 (5.63-87.52)	74.9 (10.74-522.96)			
19F	7.7 (1.06-55.41)	3.3 (1.80-5.87)	45.3 (13.29-154.55)			
23F	14.6 (7.28-29.21)	14.4 (7.88-26.14)	41.3 (12.09-141)			

CONCLUSIONI	
• Efficacia tra 70% e 90% nel ridurre l'insorgenza della malattia invasiva da pneumococco causata da tutti i sierotipi e da quelli contenuti nel vaccino	
• Efficacia tra 6% e 29% nell'evitare l'insorgenza della polmonite, con diagnosi clinica o conferma radiologica	
• Efficacia tra 36% e 57% nell'evitare l'insorgenza di casi di otite acuta confermata dall'esame colturale o dovuta ai sierotipi contenuti nel vaccino	
• Anticorpi specifici con un titolo geometrico medio significativamente più elevato nei vaccinati	
• Protezione significativamente più elevata nei vaccinati indipendentemente dal valore di cut-off utilizzato	

CONCLUSIONI

32 confronti eseguiti

Efficacia protettiva significativa della vaccinazione
Malattia invasiva da pneumococco 8/14
Polmoniti 6/7
Otitis medie acute 8/11

La classica revisione della letteratura può,
pertanto, erroneamente far concludere che
non c'è alcuna efficacia protettiva significativa

CONCLUSIONI

**L'efficacia della vaccinazione deve essere
valutata in modo particolarmente favorevole
in termini di interventi di prevenzione
primaria e conferma le sue potenzialità nella
riduzione del carico di malattia legato alle
infezioni da pneumococco in generale ed alla
malattia invasiva pneumococcica nei nuovi nati**

RESEARCH

Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials

Lisa Rambaut BScPhD, Laura Hopkins MD MSc, Brian Hutton MSc, Dean Fergusson PhD

ABSTRACT

Background: Human papillomavirus (HPV) is now known to be the main cause of cervical cancer, and prophylactic HPV vaccines aimed at preventing genital warts, precancerous cervical lesions and cervical cancer are available. To provide a potential means of disease control, we performed a systematic review of the evidence from randomized controlled trials.

Methods: We conducted a systematic search of the literature to identify all randomized controlled trials of prophylactic HPV vaccination. Reports of systematic reviews, ongoing trials, and grey literature were excluded. We included the following: randomized controlled trials of HPV vaccination in women aged 12–26 years, comparing HPV vaccine and placebo or control vaccine, comparing HPV vaccine and placebo or control vaccine, comparing HPV vaccine and placebo or control vaccine, comparing HPV vaccine and placebo or control vaccine.

Conclusions: Prophylactic HPV vaccination is effective in preventing genital warts, precancerous cervical lesions and cervical cancer. The evidence is strongest for HPV vaccine and placebo or control vaccine, comparing HPV vaccine and placebo or control vaccine.

Introduction and general aims. The majority of adverse events were minor. The incidence of serious adverse events was similar between the vaccine and control groups.

Interpretation: HPV vaccines appear to be safe and prevent early infection with vaccine-type HPV strains, prophylactic HPV vaccination appears to be highly effective in preventing HPV-related and precancerous cervical disease, compared with placebo or control vaccine. Long-term follow-up is needed to determine reductions in cervical cancer incidence and mortality.

Use of random sequence & or blind or double-blind? Evidence from random sequence & or blind or double-blind studies was included in the meta-analysis.

CRD42021046478
Published at www.ccr.ac.uk on Aug. 1, 2020.

Figure 1: Selection of studies for meta-analysis.

