

# La “piramide” dell’EBM



Le metanalisi:  
chi, come, dove, quando, perché  
*ovvero*  
le metanalisi nel loro contesto

*Angelo A. Bignamini*



- le metanalisi sono lo strumento "to introduce order and coherence"
- ma se le metanalisi possono ridurre la variabilità statistica, possono suggerire che esistono *bias* nelle revisioni sistematiche, **NON** possono tuttavia evitare il *bias*:

- Il processo per “mettere in contesto” le metanalisi implica quindi:
  - a. evitare o almeno rilevare il *bias* nelle revisioni sistematiche;
  - b. stimare la variabilità tra studi ed entro studi;
  - c. utilizzare le revisioni sistematiche nella pratica.

# Introduzione

- l'analisi statistica combinata delle informazioni derivanti da revisioni sistematiche (ovvero, la metanalisi) migliora la precisione di stima degli effetti, riducendo la probabilità di falsi negativi. Ciò può permettere l'introduzione/rimozione più tempestiva di tecniche efficaci/pericolose.

# Introduzione

- la revisione sistematica permette analisi esploratorie, p.es. analisi di sottogruppi altrimenti impossibili o prive di significato, che generano nuove domande cui dare risposte sperimentali (**MAI** delle risposte da analisi esploratorie!):

# Introduzione

- la revisione sistematica può dimostrare obiettivamente la mancanza di evidenze adeguate e quindi identificare aree in cui sono necessari ulteriori studi.

# Glossario

- **revisione sistematica** revisione di lavori singoli preparata usando un approccio sistematico per minimizzare i *bias* e gli errori casuali, documentata in una sezione di materiali e metodi.
- **metanalisi** analisi statistica dei risultati provenienti da studi indipendenti, mirata di solito a produrre una stima unica dell'effetto del trattamento. La metanalisi può essere o non essere parte di una revisione sistematica. La revisione sistematica ha senso proprio anche quando combinare dati da studi diversi può essere discutibile o fuorviante (si veda: O'Rourke et al. *J Clin Epidemiol* 1989; **42**: 1021-1024).
- **metanalisi cumulativa** esecuzione ripetuta di una metanalisi ogni volta che si rende disponibile un nuovo studio appropriato (secondo i criteri definiti nei materiali e metodi della revisione sistematica), si veda p.es., la *Antiplatelet Trialists' Collaboration*.

1. Evitare o almeno rilevare  
il *bias*  
nelle revisioni sistematiche

# Principi e procedure delle revisioni sistematiche

- le revisioni sistematiche e le metanalisi sono progetti di ricerca a pieno titolo e come tali devono essere accuratamente pianificate predisponendo un protocollo scritto dettagliato:

# Principi e procedure delle revisioni sistematiche

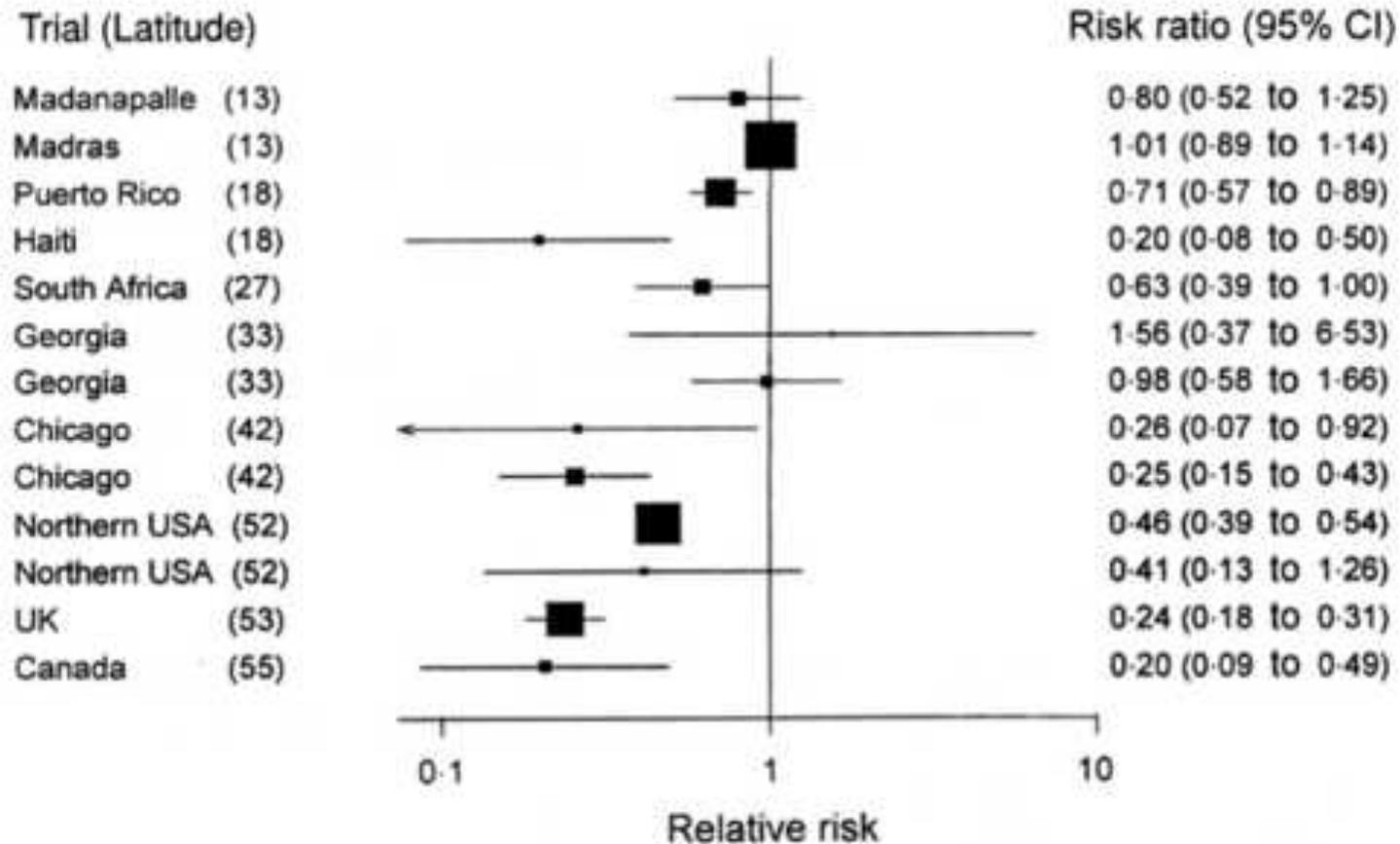
- i punti critici per una revisione sistematica di alta qualità sono:
  - formulazione della domanda da sottoporre a revisione (univoca);
  - definizione a priori dei criteri di inclusione degli studi;
  - ricerca completa e sistematica di tali studi. Si noti che studi non pubblicati e tesi di dottorato possono aiutare a contenere il "bias da pubblicazione". Utili i registri di studi controllati (p.es., <http://www.controlled-trials.com/>);

# Principi e procedure delle revisioni sistematiche

- i punti critici per una revisione sistematica di alta qualità sono:
  - valutazione della loro qualità metodologica con criteri predefiniti. Anche se la questione è in continua evoluzione, l'applicazione omogenea di una tecnica di valutazione (da parte di almeno due *reviewers*) è indispensabile.

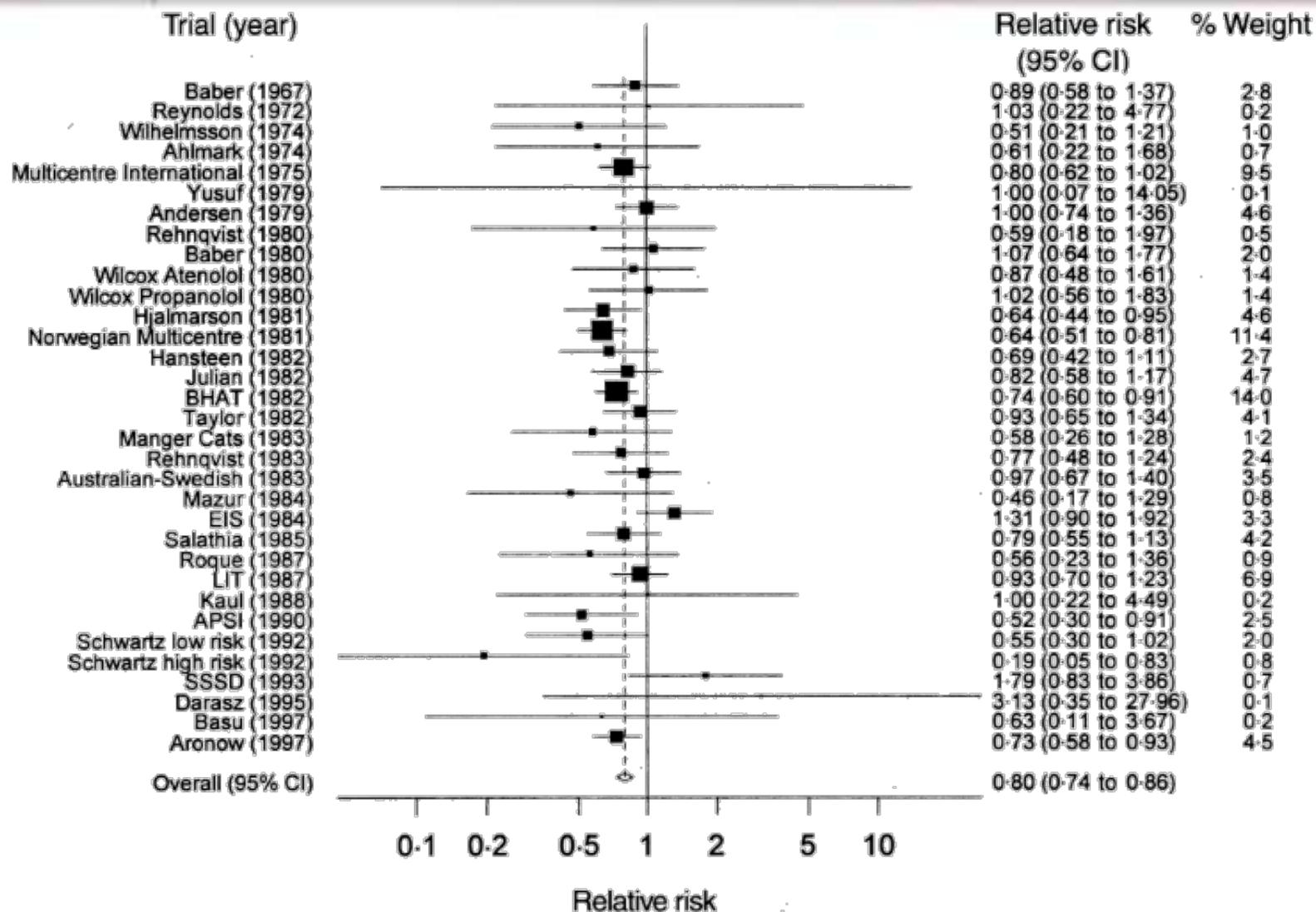
# Principi e procedure delle revisioni sistematiche

- la presentazione grafica dei risultati degli studi individuali su una scala comune (e.g., *forest plot*) permette l'esame qualitativo di eventuali eterogeneità. Per risultati binari la scala è semplice (*odds ratio* per studi retrospettivi, rischio relativo per studi prospettici se esiste un riferimento standard, altrimenti ancora *odds ratio*). Per risultati continui il problema è più complesso e non sempre immediatamente superabile.



Forest plot degli studi sul vaccino antitubercolare in funzione della latitudine alla quale sono stati eseguiti, senza metanalisi. Si osserva una evidente eterogeneità.

adattato da: Colditz GA et al., *JAMA* 1994; 271: 698-702.



Forest plot della mortalità negli studi di prevenzione secondaria post-infarto con beta-bloccanti e risultati della metanalisi. Non si osserva eterogeneità evidente.

adattato da: Freemantle N et al., *BMJ* 1999; 318: 1730-1737,

# Principi e procedure delle revisioni sistematiche

- ci sono diversi metodi statistici per combinare dati in una metanalisi (p.es., usando modelli con effetti fissi o effetti casuali); nessuno è per definizione quello "giusto". Bisogna sempre applicare analisi di sensibilità per valutare la robustezza della stima combinata in relazione a differenti presupposti, metodi e criteri di inclusione e comunque ricercare la potenziale influenza di *bias*;
- nell'interpretare i risultati si deve considerare l'importanza di effetti positivi e negativi in termini in primo luogo assoluti e solo in seconda istanza relativi, nonché l'impatto economico e le implicazioni per le future ricerche.

# Problemi e limiti nel condurre revisioni sistematiche

- il *bias* di pubblicazione può distorcere i risultati perché i risultati statisticamente significativi hanno maggiore probabilità di essere pubblicati e pubblicati prima:

# Problemi e limiti nel condurre revisioni sistematiche

- per ridurre il *bias* in misura maggiore rispetto alle revisioni narrative sono cruciali:
  - la definizione dei criteri di elegibilità degli studi;
  - una ricerca sistematica e completa di tali studi;
  - una valutazione obiettiva o comunque standardizzata della loro qualità metodologica.

# Problemi e limiti: identificazione degli studi

- il punto cruciale di una buona revisione sistematica, e quindi della relativa metanalisi se appropriato, è l'identificazione completa di **TUTTI** gli studi pertinenti;
- la ricerca e identificazione degli studi richiede una strategia combinata digitale e manuale, entrambe eseguite professionalmente;

# Problemi e limiti: identificazione degli studi

- la sequenza di ricerca per identificare gli studi da valutare in revisioni sistematiche include:
  - il *Cochrane Controlled Trials Register*;
  - MEDLINE e EMBASE, tenendo conto dei limiti di questi database;
  - altri database specialistici come necessario (p.es., AMED [medicina non convenzionale], BIOSIS, CINAHL [aspetti infermieristici], etc.);
  - riviste specialistiche in cartaceo (specie i supplementi);
  - *proceedings* di congressi;
  - riferimenti bibliografici dagli articoli *in extenso* recuperati con i metodi precedenti;
  - fonti di studi in corso e/o non pubblicati, p.es. i database dei Ministeri;

# Problemi e limiti: identificazione degli studi

- le procedure di ricerca devono essere progettate accuratamente per la sensibilità; la specificità si ricerca successivamente per eliminazione dall'esame degli studi reperiti, preferibilmente esaminati *in extenso* e preferibilmente da almeno due revisori.

Phase I	1	RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL in PT
	2	CONTROLLED-CLINICAL-TRIAL in PT
	3	RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIALS
	4	RANDOM-ALLOCATION
	5	DOUBLE-BLIND-METHOD
	6	SINGLE-BLIND-METHOD
	7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6
	8	TG=ANIMAL not (TG=HUMAN and TG=ANIMAL)
	9	#7 not #8
Phase II	10	CLINICAL-TRIAL in PT
	11	explode CLINICAL-TRIALS
	12	(clin* near trial*) in TI
	13	(clin* near trial*) in AB
	14	(singl* or doubl* or trebl* or tripl*) near (blind* or mask*)
	15	(#14 in TI) or (#14 in AB)
	16	PLACEBOS
	17	placebo* in TI
	18	placebo* in AB
	19	random* in TI
	20	random* in AB
	21	RESEARCH-DESIGN
	22	#10 or #11 or #12 or #13 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21
	23	TG=ANIMAL not (TG=HUMAN and TG=ANIMAL)
	24	#22 not (#23 or #9)
Phase III	25	TG=COMPARATIVE-STUDY
	26	explode EVALUATION-STUDIES
	27	FOLLOW-UP-STUDIES
	28	PROSPECTIVE-STUDIES
	29	control* or prospectiv* or volunteer*
	30	(#29 in TI) or (#29 in AB)
	31	#25 or #26 or #27 or #28 or #30
	32	TG=ANIMAL not (TG=HUMAN and TG=ANIMAL)
	33	#31 not (#32 or #24 or #9)
	34	#9 or #24 or #33

Esempio di ricerca bibliografica molto sensibile per identificare pubblicazioni di studi randomizzati controllati in MEDLINE.

# Problemi e limiti: qualità degli studi

- studi empirici mostrano che studi di qualità inadeguata possono distorcere i risultati di metanalisi e revisioni sistematiche;
- quindi nelle metanalisi e nelle revisioni sistematiche si deve esaminare di routine l'influenza della qualità degli studi inseriti. La tecnica più affidabile è l'analisi di sensibilità;
- l'uso di punteggi globali da scale di qualità è problematico. I risultati dipendono dalla scelta delle scale e l'interpretazione dei risultati è difficile:

# Problemi e limiti: qualità degli studi

- nelle metanalisi è preferibile esaminare l'influenza di singoli fattori della qualità metodologica piuttosto che "pesare" gli studi per indice di qualità:

# Problemi e limiti: qualità degli studi

- su base teorica ed empirica, gli elementi primari di qualità da valutare sono:
  - cecità rispetto all'allocazione del trattamento:

# Problemi e limiti: qualità degli studi

- su base teorica ed empirica, gli elementi primari di qualità da valutare sono:
  - cecità rispetto alla valutazione dell'esito;
  - gestione dei casi persi al *follow-up* nell'analisi.
- alcune di queste problematiche possono essere superate utilizzando la raccolta centrale dei dati dei singoli pazienti, ma a rischio di introdurre altri problemi. La questione è in discussione.

# Elementi di valutazione della qualità proposti da Jadad

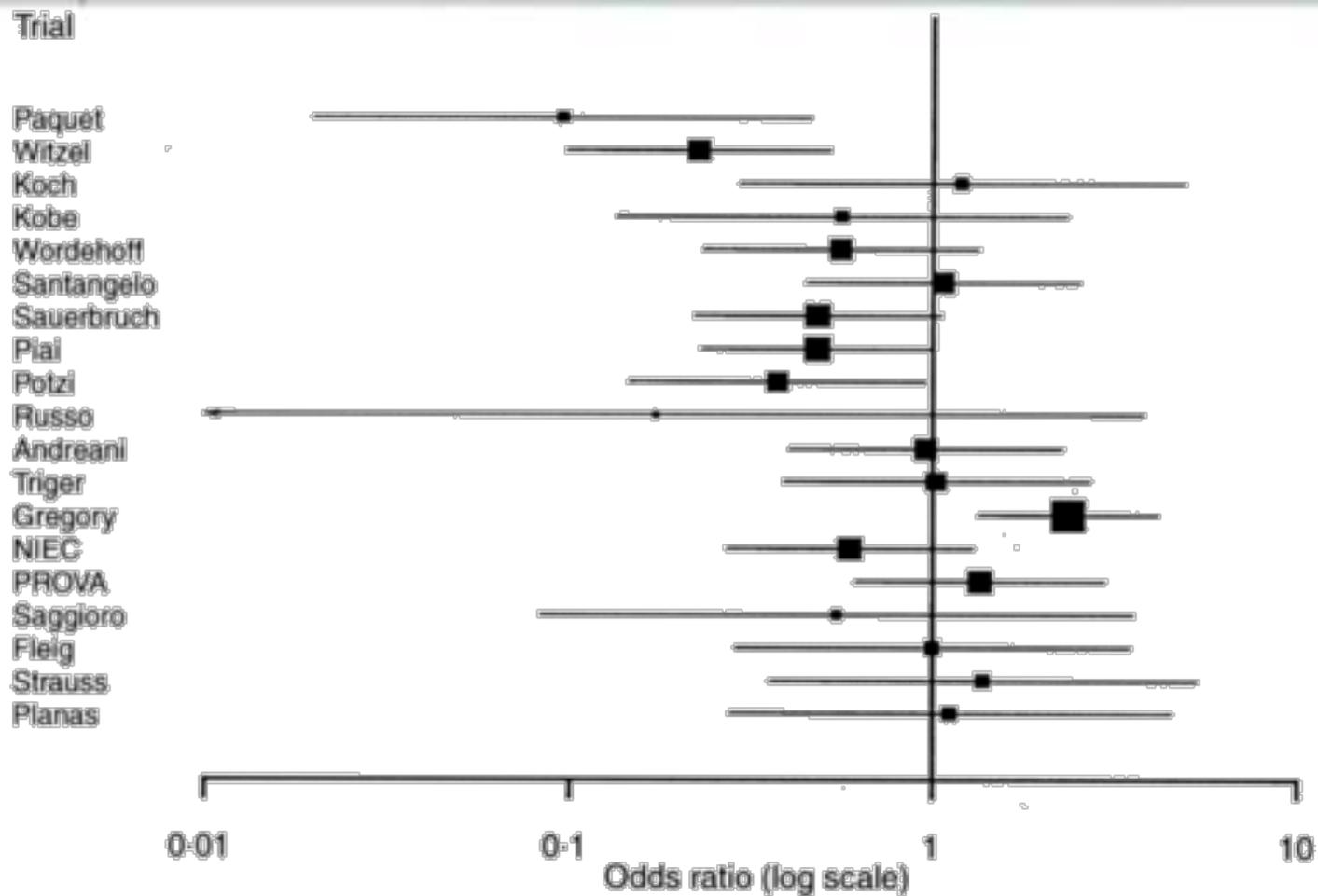
(Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12.)

- **randomizzazione:** descritto come randomizzato?  
sequenze di allocazione generate in modo appropriato?
- **cecità:** descritto come doppio-cieco?  
trattamento di controllo descritto come indistinguibile?
- **perdita di casi:** casi persi descritti per ciascun gruppo con le motivazioni?

## 2. Stimare la variabilità tra studi ed entro studi

# Perché e come esaminare le fonti di eterogeneità

- l'eterogeneità clinica degli studi può facilmente introdurre una certa eterogeneità statistica nei risultati:



Forest plot degli studi sulla scleroterapia endoscopica per ridurre la mortalità nei pazienti con cirrosi e varici esofagee. Gli studi erano eterogenei sotto il profilo clinico (selezione, gravità, tecniche, durata *follow-up*). Questa eterogeneità clinica si riflette in una evidente (e significativa) eterogeneità statistica.

adattata da: Pagliaro L et al., *Ann Intern Med* 1192; **112**: 59-70.

### 3. Utilizzare le revisioni sistematiche nella pratica

# Misure dell'effetto in studi con esito binario

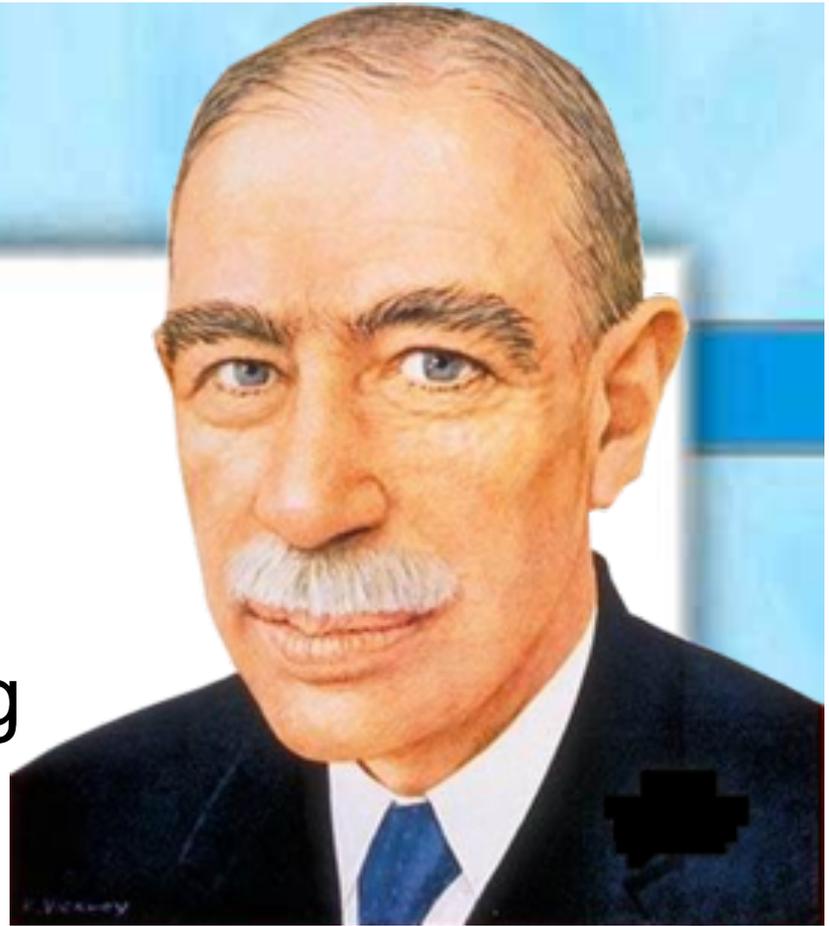
- L'effetto globale in studi con esito binario si può stimare come RD [*risk difference*], RR [*risk ratio*], OR [*odds ratio*], HR [*hazard rate*];
- l'uso dell'una o dell'altra statistica riassuntiva può far variare anche di molto la stima dei benefici attesi nell'applicazione concreta;
- l'uso di RD è più soggetto ad eterogeneità anche importanti rispetto a RR e OR;
- la scelta della statistica da utilizzare dipende anche dall'esame della sua eterogeneità (grafico di L'Abbé);

# Metanalisi in pratica

- La metanalisi di revisioni sistematiche si usa:
  - per sviluppare linee guida;
  - per progettare nuovi studi controllati;
  - per prendere decisioni di politica sanitaria:

There is nothing  
a politician likes so little  
as to be well informed;  
it makes decision making  
so complex and difficult.

*J.M. Keynes*



# Conclusione

Le metanalisi:  
chi, come, dove, quando, perché

# Chi e come

- tutti possono eseguire metanalisi, purché:
  - siano in grado di eseguire correttamente la ricerca, selezione ed estrazione dei dati necessari a una revisione sistematica di qualità;
  - siano in grado di scegliere la tecnica di analisi più adeguata alla situazione specifica;
- *ovvero:*
  - come sempre, il "chi" è un gruppo collaborativo multidisciplinare.

# Dove

- una metanalisi è sempre fattibile:
  - in presenza di revisioni sistematiche adeguatamente eseguite di studi qualitativamente validi;
  - che diano risultati sufficientemente omogenei tra studi all'analisi di sensibilità.

# Quando

- una metanalisi è utile quando esistono discrepanze di risultati tra studi diversi qualitativamente equivalenti, tali da rendere aleatoria una decisione clinica basata su singole prove di fatto;

# Perché

- una metanalisi eseguita come processo conclusivo di una adeguata revisione sistematica permette:
  - di dare indicazioni cliniche utili alle decisioni specifiche nel *setting* specifico;
  - di avere elementi utili a prendere decisioni di politica sanitaria;
  - di pesare in modo quantitativo vantaggi e svantaggi (rischi e benefici) di uno specifico intervento;
- purché si sia in grado di modellare la situazione clinica nella maniera più ristretta possibile a gruppi di pazienti quanto più omogenei possibile.



**Seconda Università degli Studi di Napoli**

**Dipartimento di Medicina Pubblica, Clinica e Preventiva**

**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**

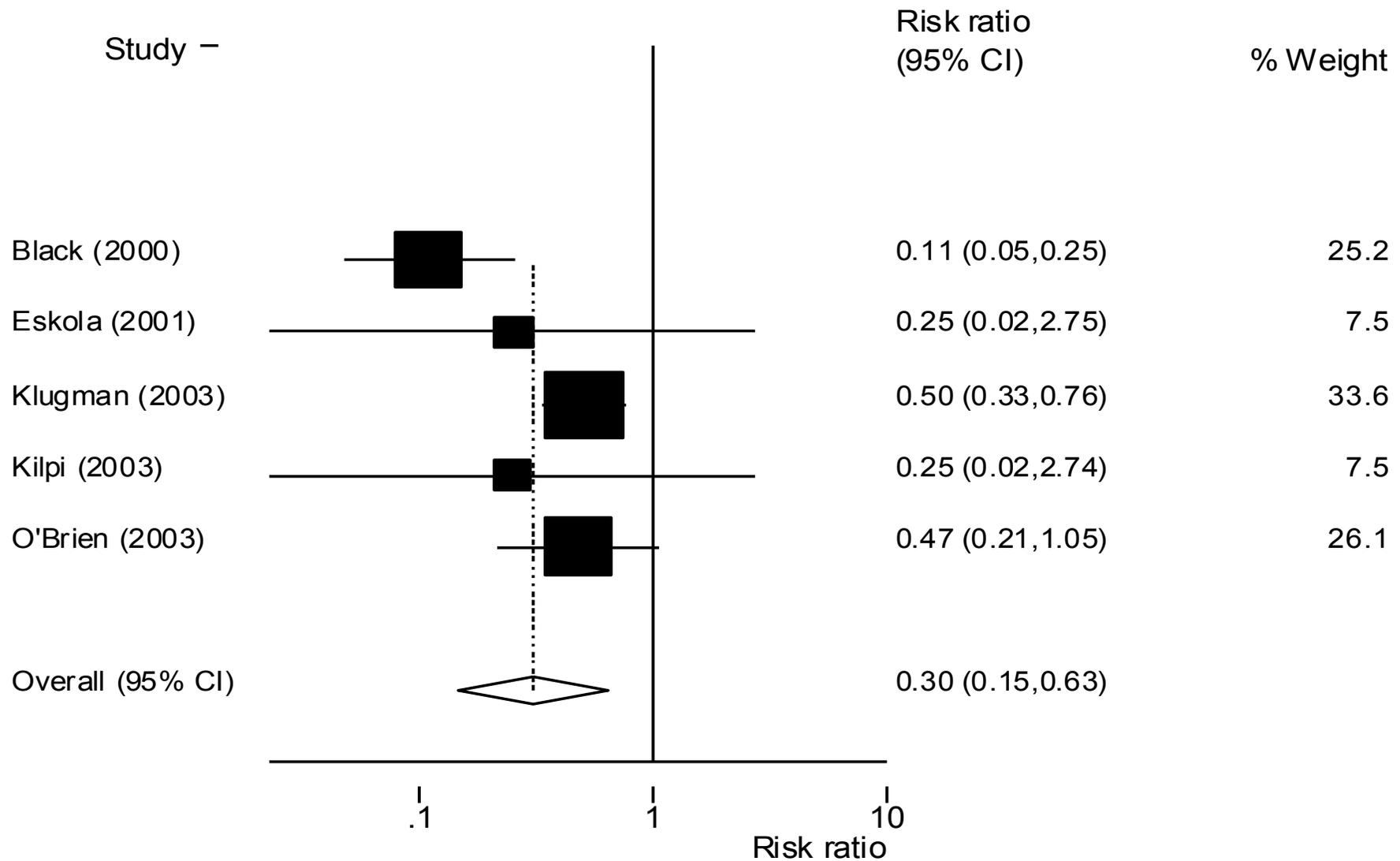
<i>Autori</i>	<i>Età Campione (mesi)</i>	<i>No. gruppo sperimentale</i>	<i>No. gruppo controllo</i>	<i>Schedula (mesi)</i>	<i>Vaccino</i>	<i>Outcomes</i>	<i>Analisi dei dati</i>
Rennels et al.	2-15	106	106	2,4,6,12-15	7	Immunogenicità	--
Black et al.	2-15	18.927	18.942	2,4,6,12-15	7	IPD, Otiti	ITT, PP
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
Ekström 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

<b>METODOLOGIA</b>	
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
<b>ANALISI E PRESENTAZIONE DEI DATI</b>	
Date inizio e termine dello studio	100
Analisi dei risultati della randomizzazione (comparabilità gruppi)	0
Presentazione tests statistici e $p$	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

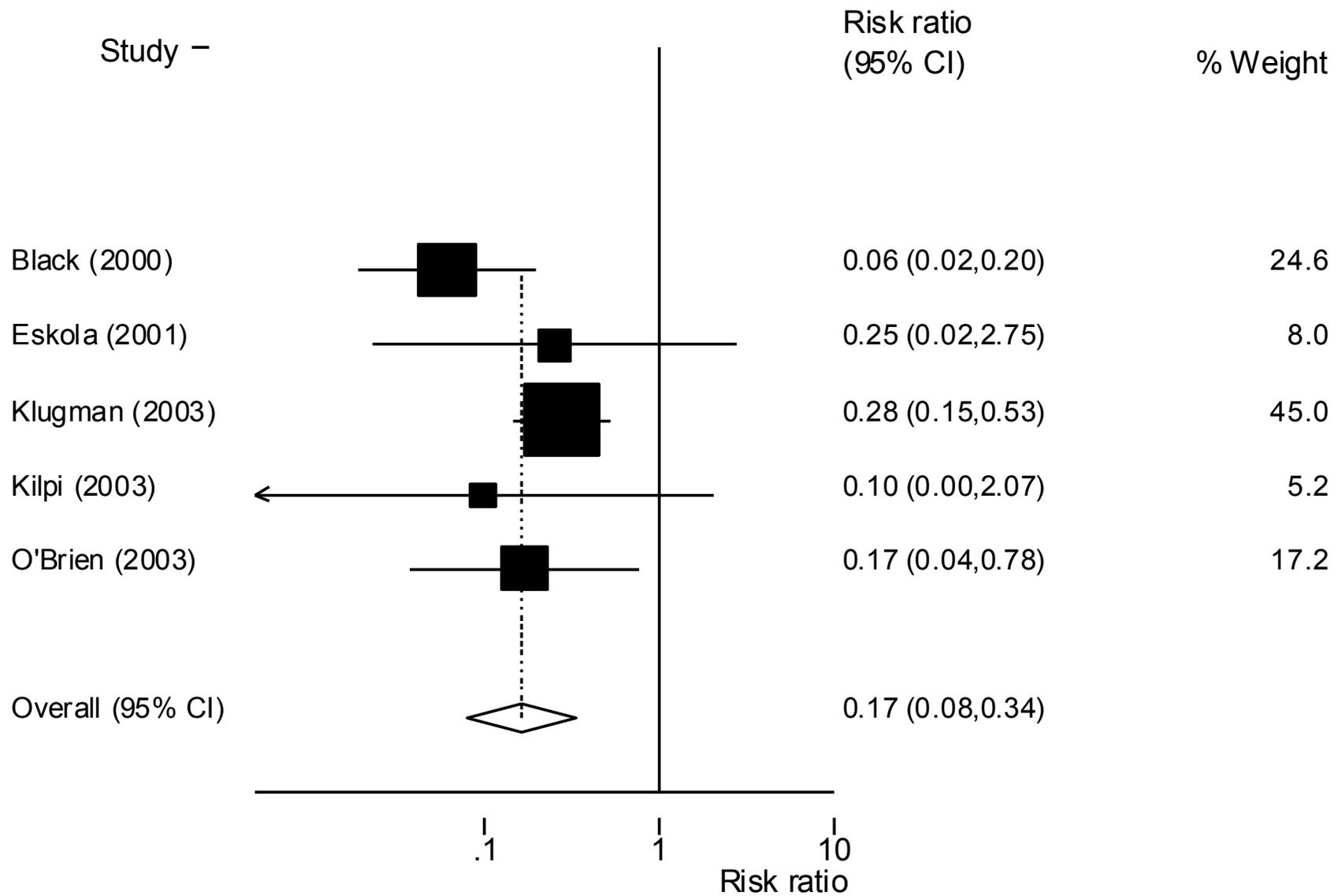
# Malattia invasiva da pneumococco

## Intention To Treat - Tutti i Sierotipi



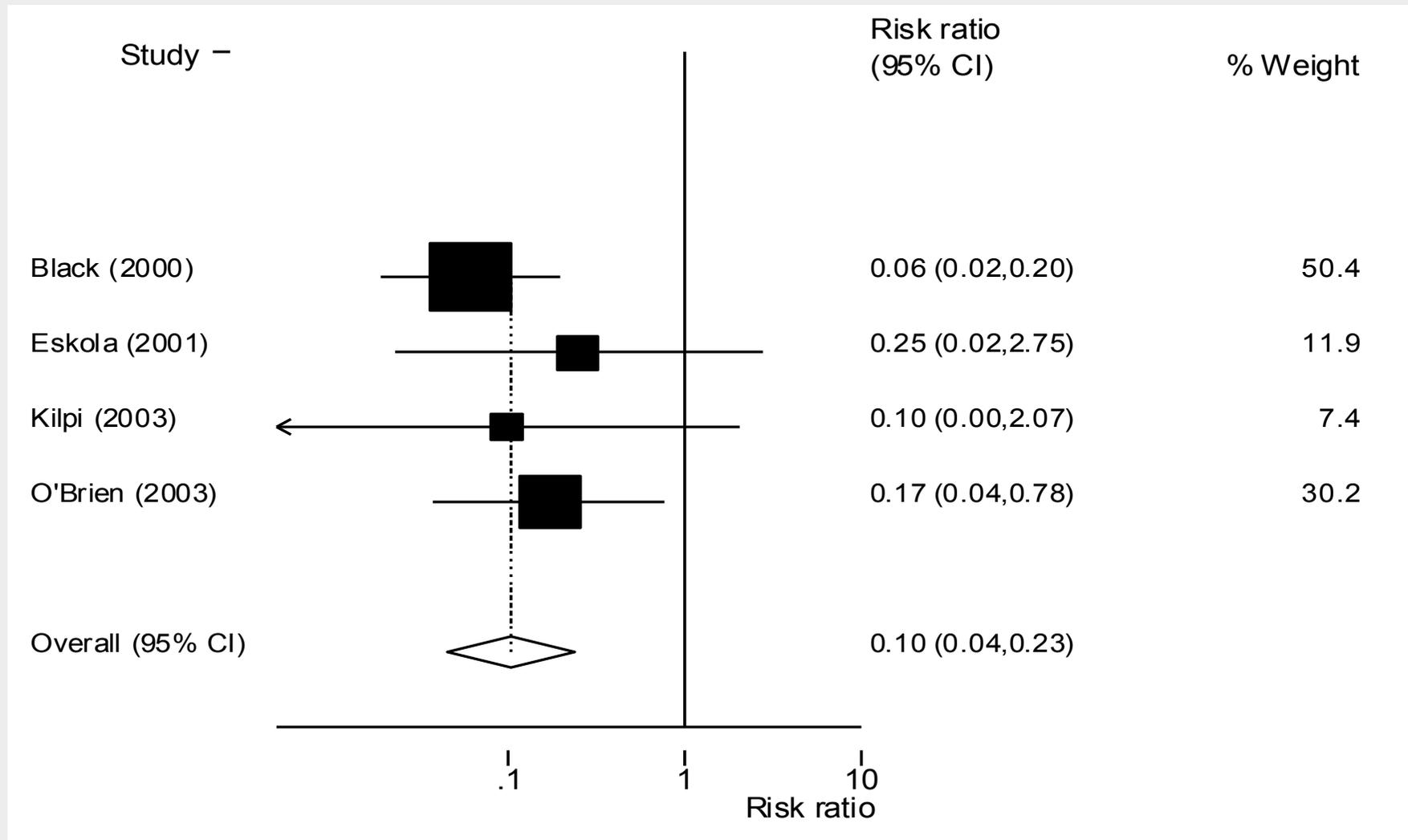
# Malattia invasiva da pneumococco

## Intention To Treat - Sierotipi Vaccino

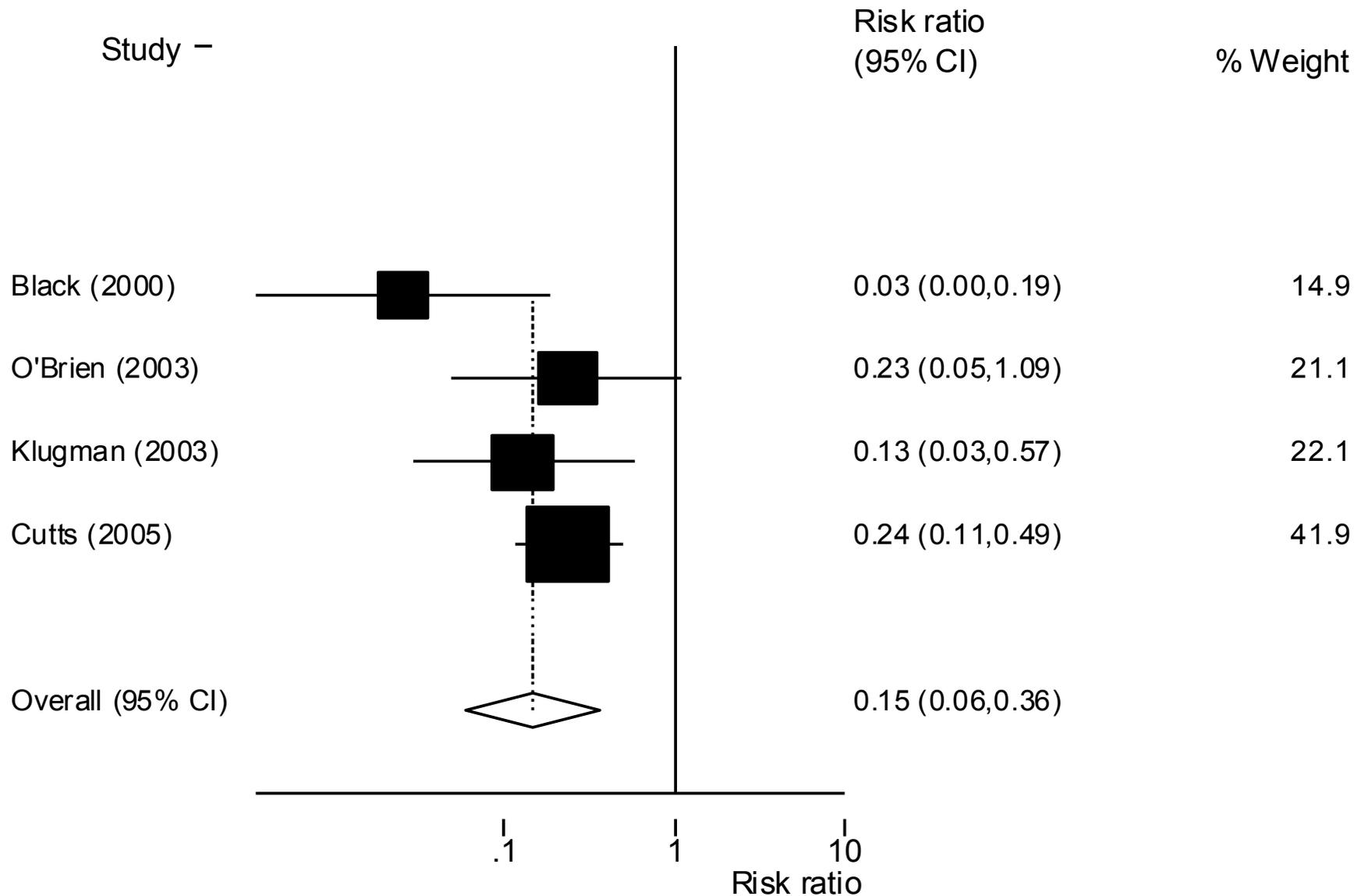


# Malattia invasiva da pneumococco

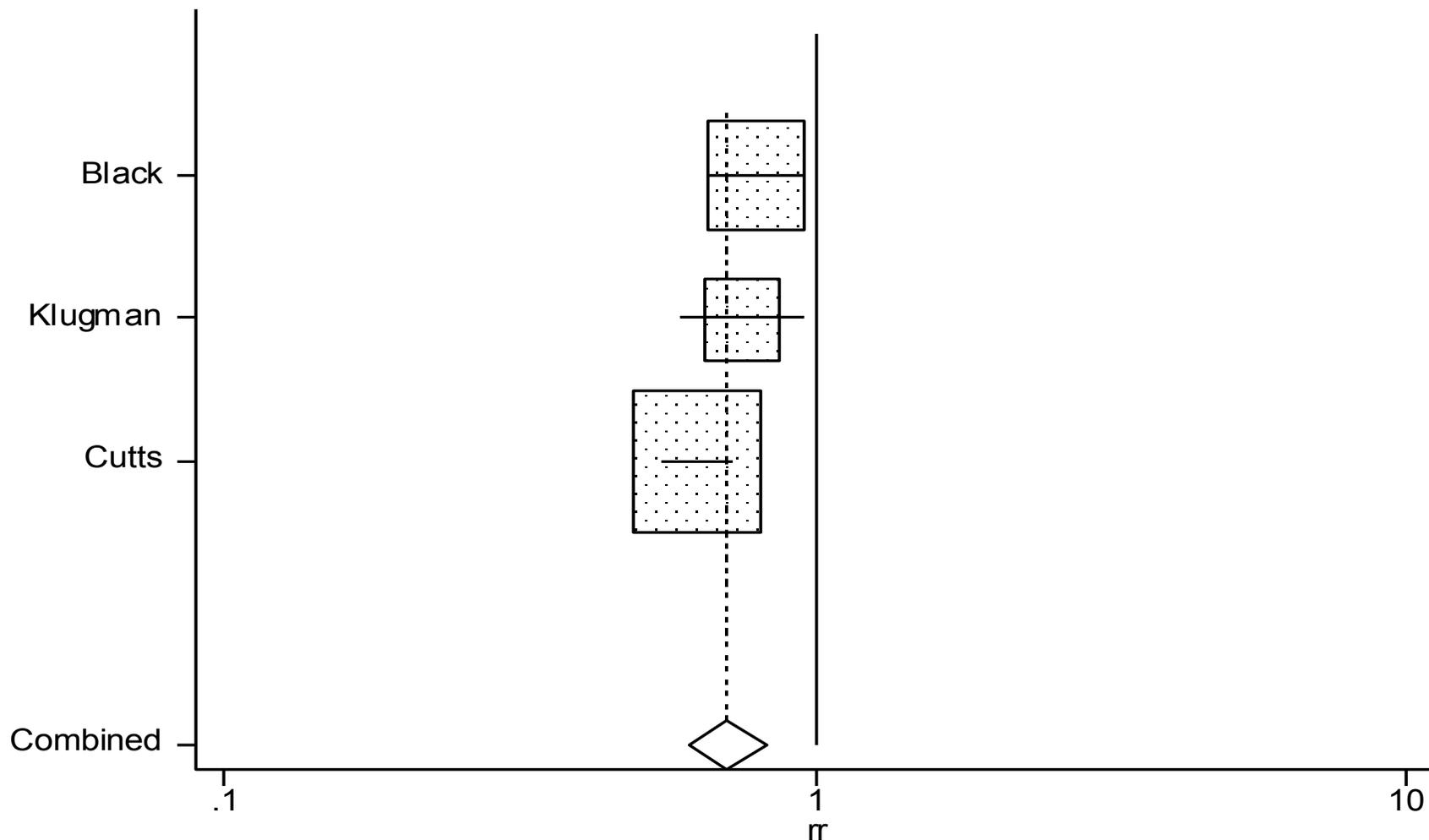
## Intention To Treat - Sierotipi Vaccino Eptavalente



# Malattia invasiva da pneumococco Per Protocol - Sierotipi Vaccino

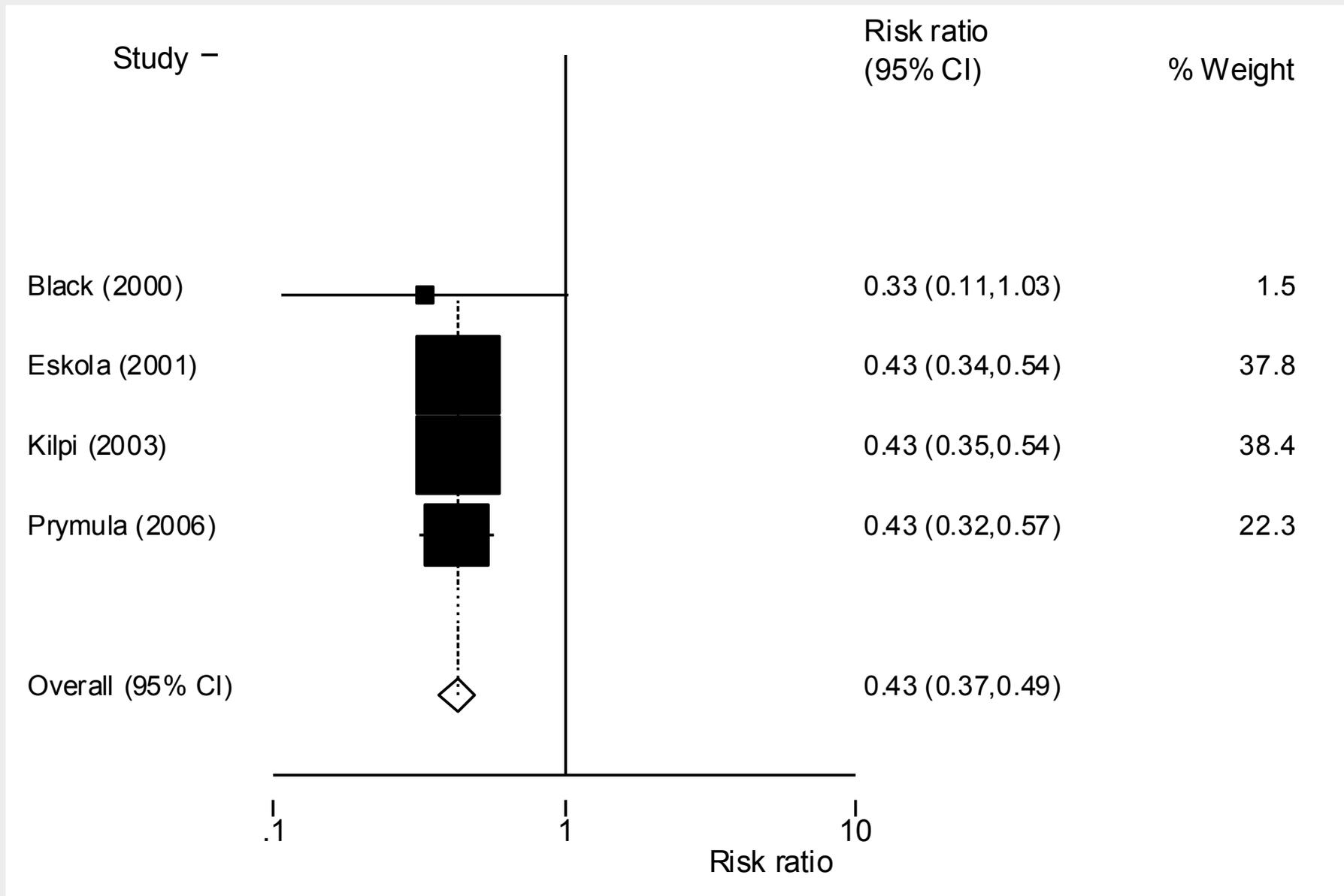


# Polmoniti Conferma Radiologica Per Protocol

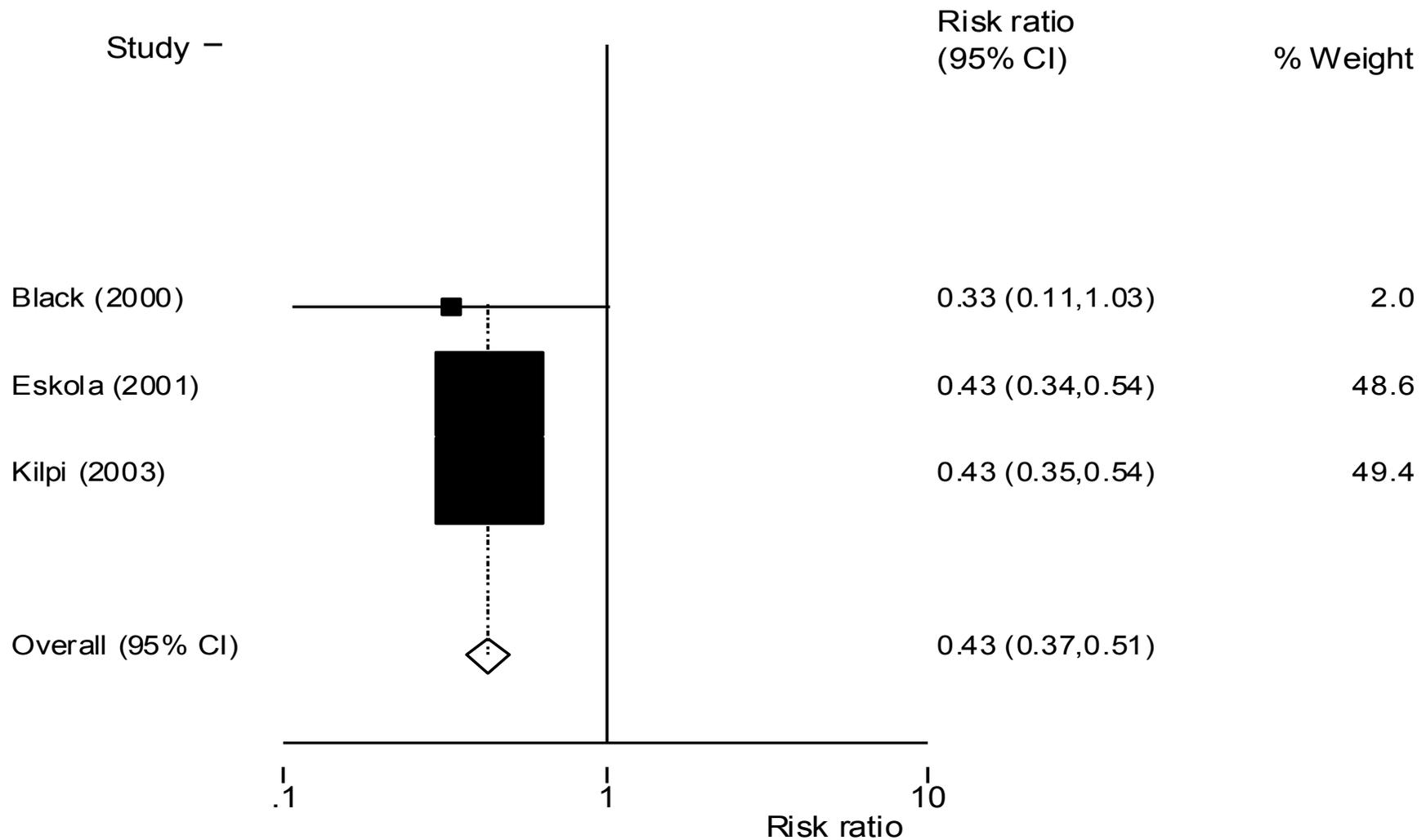


**RR = 0.71 (IC 95% 0.61-0.83)  $p < 0.001$**

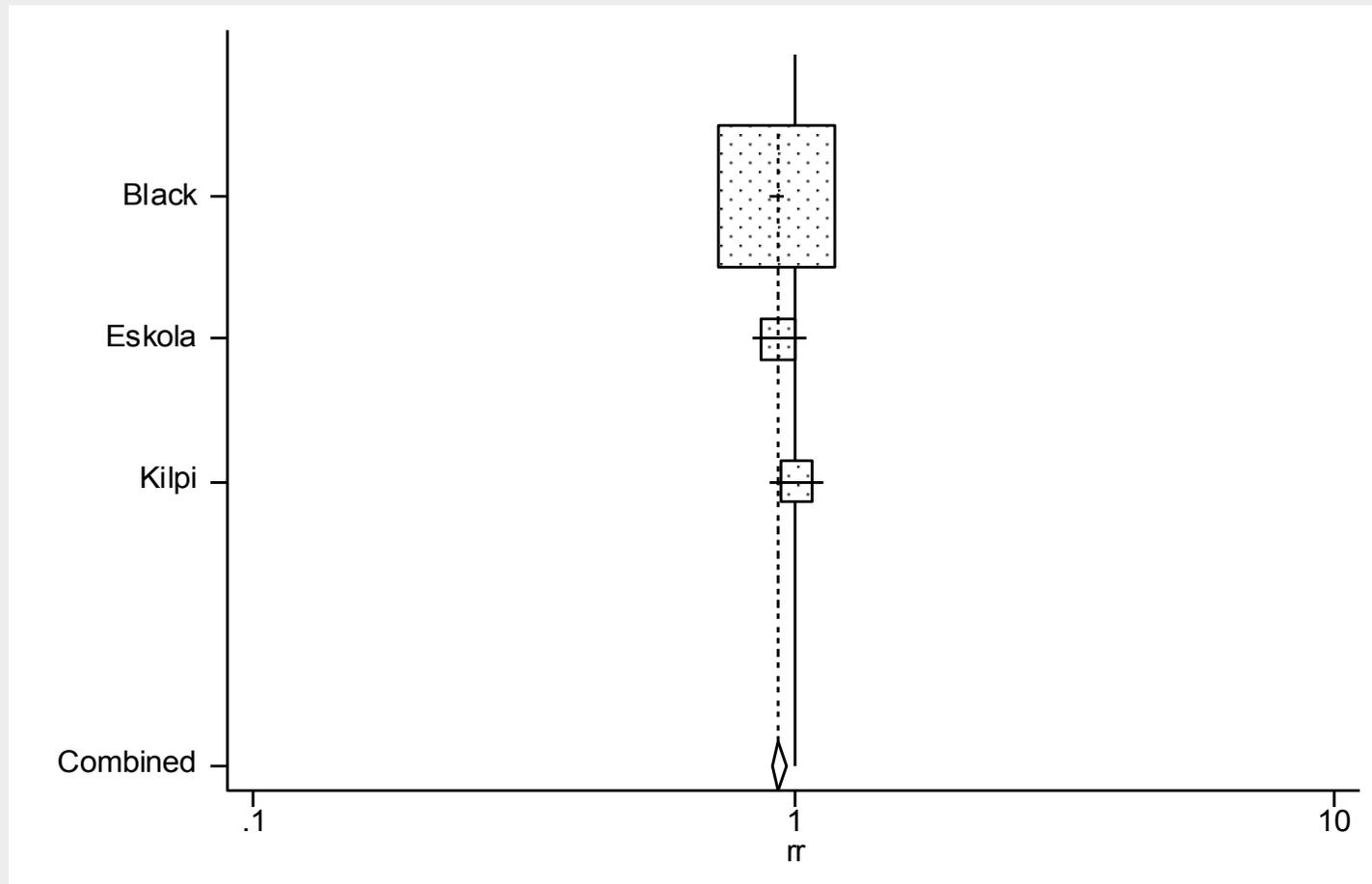
# Numero di neonati con Otiti Medie Acute Per Protocol - Sierotipi Vaccino



# Numero di neonati con Otiti Medie Acute Per Protocol - Sierotipi Vaccino Eptavalente



# Numero di neonati con Otitis Medie Acute Per Protocol - Sierotipi Vaccino Eptavalente



**RR=0.94 (IC 95% 0.91-0.96) p<0.001**