

LA METANALISI

Franco Merletti
Unità di Epidemiologia dei Tumori
Università di Torino

“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.*

Revisione della letteratura

Meta analisi da risultati pubblicati

Pooled-analysis da dati originali

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).**

Nella pratica:

- **si definisce un protocollo che sia quanto più possibile “vicino” ai protocolli dei singoli trials.**
 - **si definisce 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.**

Metanalisi

Una revisione sistematica e quantitativa delle evidenze relative ad un determinato problema clinico

La metanalisi si differenzia dalle tradizionali revisioni della letteratura per:

- 1. La ricerca sistematica ed esaustiva delle evidenze disponibili (pubblicate e non pubblicate)**
- 2. L'esplicitazione dei criteri di inclusione degli studi considerati**
- 3. 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

trials con risultati falsamente negativi per ridotta potenza

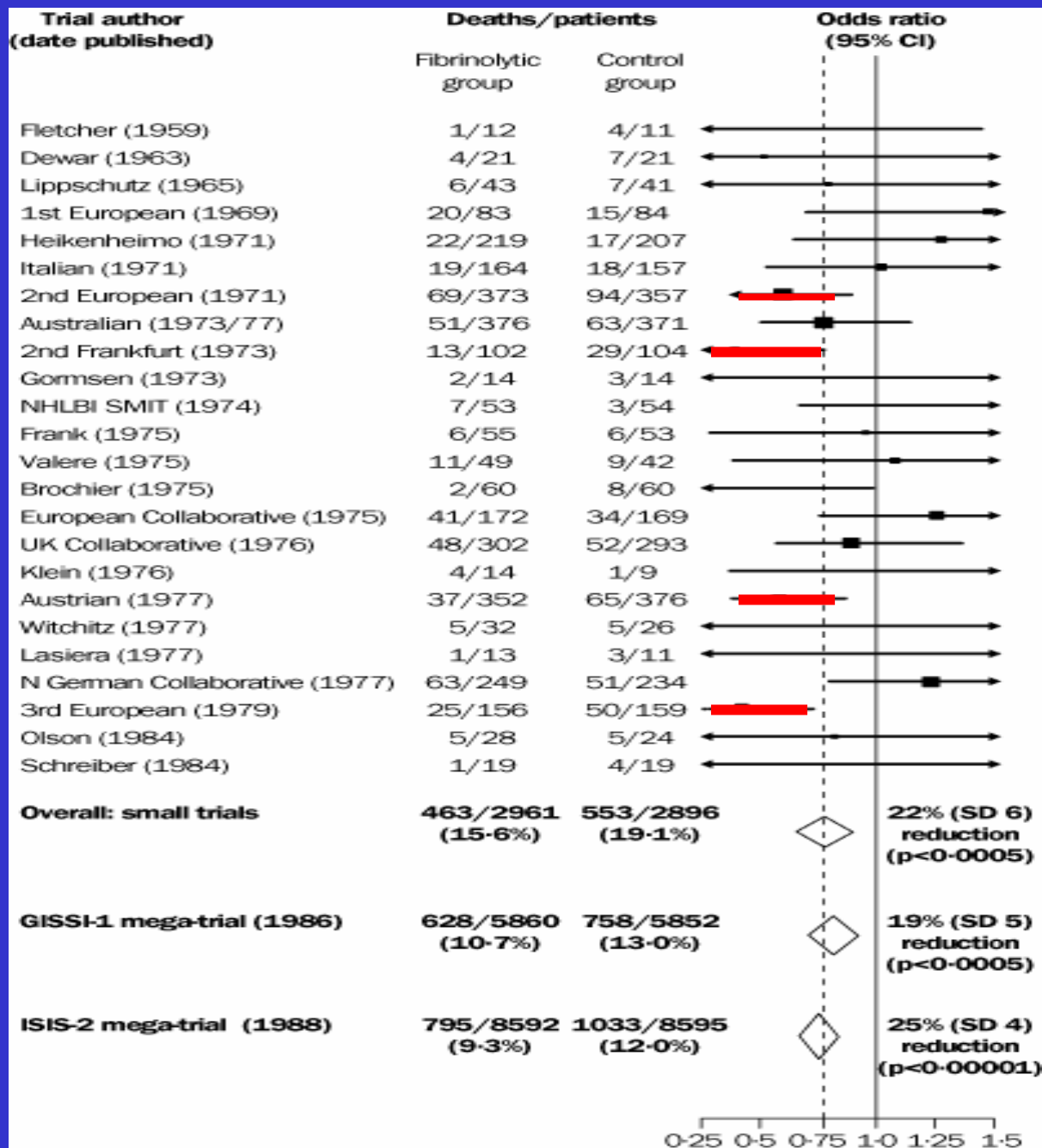
Esempio di trials su terapia fibrinolitica nell'IMA

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)



ritardo nella applicazione di un trattamento efficace



Collins & McMahon, Lancet 2001;357:373-80

l'analisi dei sottogruppi può mettere in evidenza differenze nell'efficacia del trattamento puramente dovute al caso

Esempio:

Studio SOLVD a CONSENSUS II evidenziavano minor effetto protettivo degli ACE-inibitori in pazienti con scompenso cardiaco trattati con aspirina

→ eterogeneità reale o casuale?

Metanalisi recente su 12.000 pazienti non ha evidenziato alcuna eterogeneità nei sottogruppi

Flather et al., Lancet 2000; 355:1575-81

- “i risultati di alcune metanalisi sono stati contraddetti da studi successivi screditando così la tecnica”
- attenzione alle possibili distorsioni (errore sistematico)
- Esempio: metanalisi di piccoli trials evidenziava effetto positivo di magnesio e.v in IMA

risultati smentiti da ISIS-4

ISIS-4, Lancet 1995;345:669-85

Possibili cause di errore sistematico in una metanalisi:

Selection bias

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

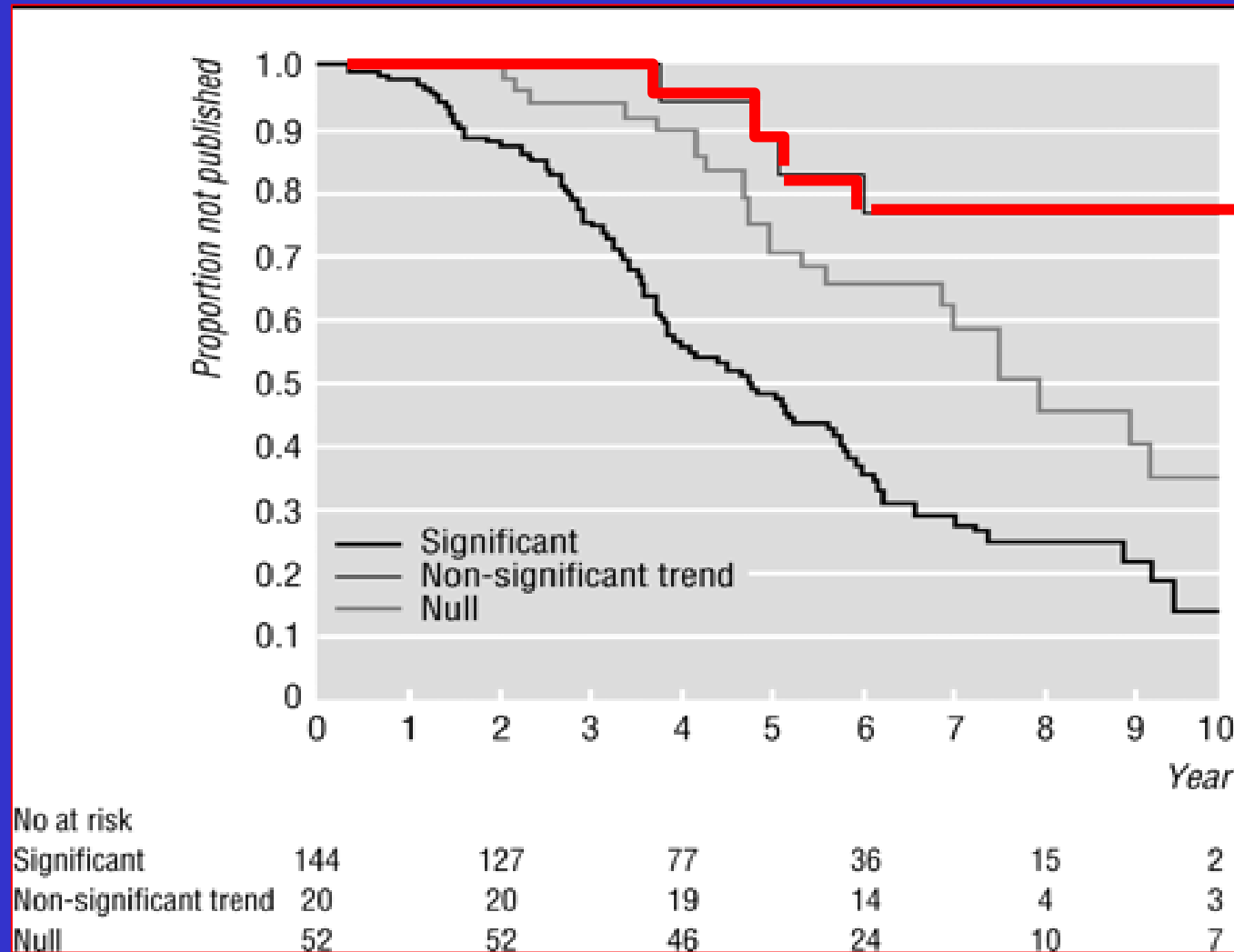
Eterogeneità degli studi

Publication bias

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

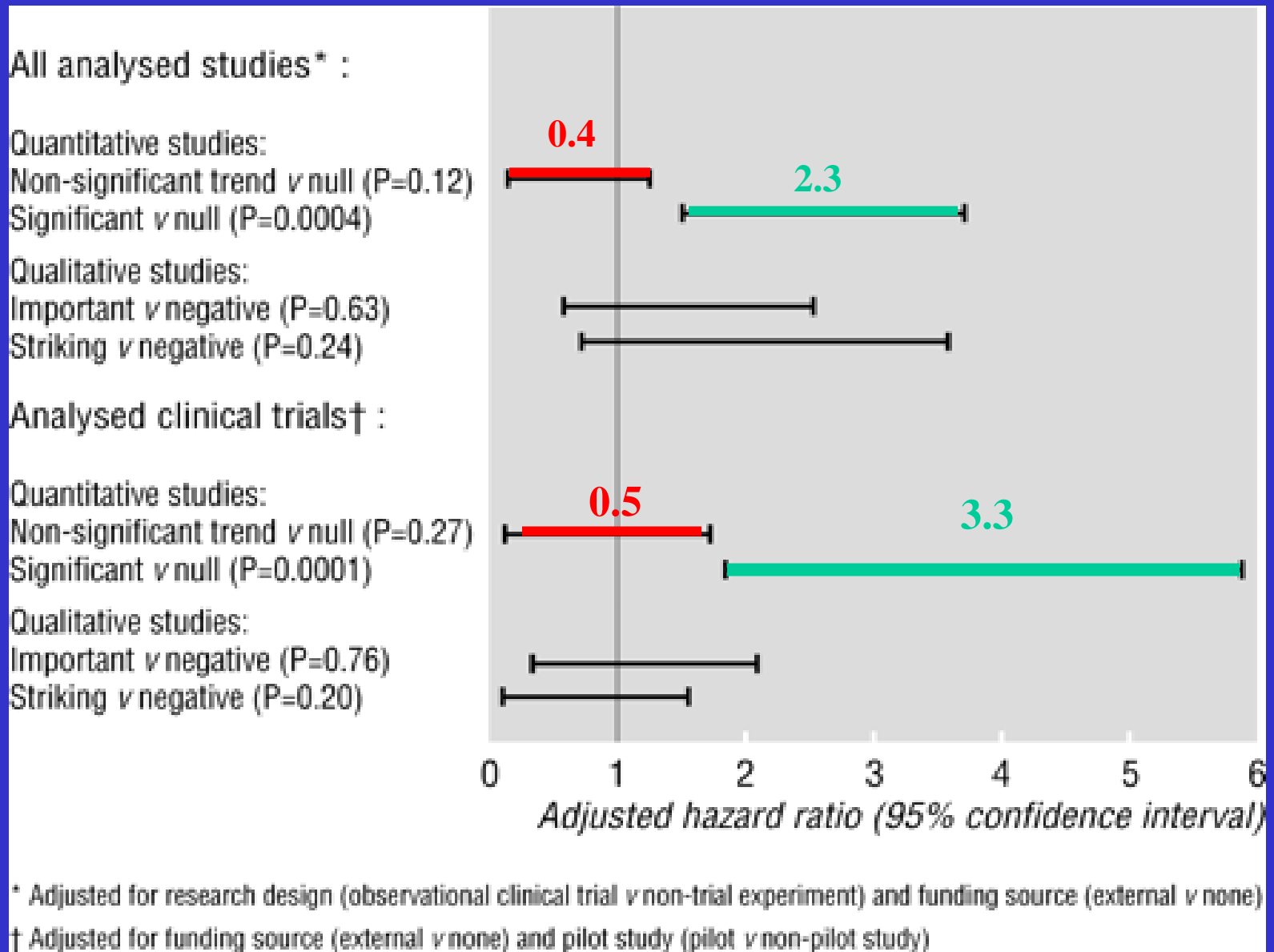
soluzione → registrazione a livello internazionale di tutti i trial in fase di progettazione

Ritardo di pubblicazione di trials con esito negativo



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

Publication bias



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

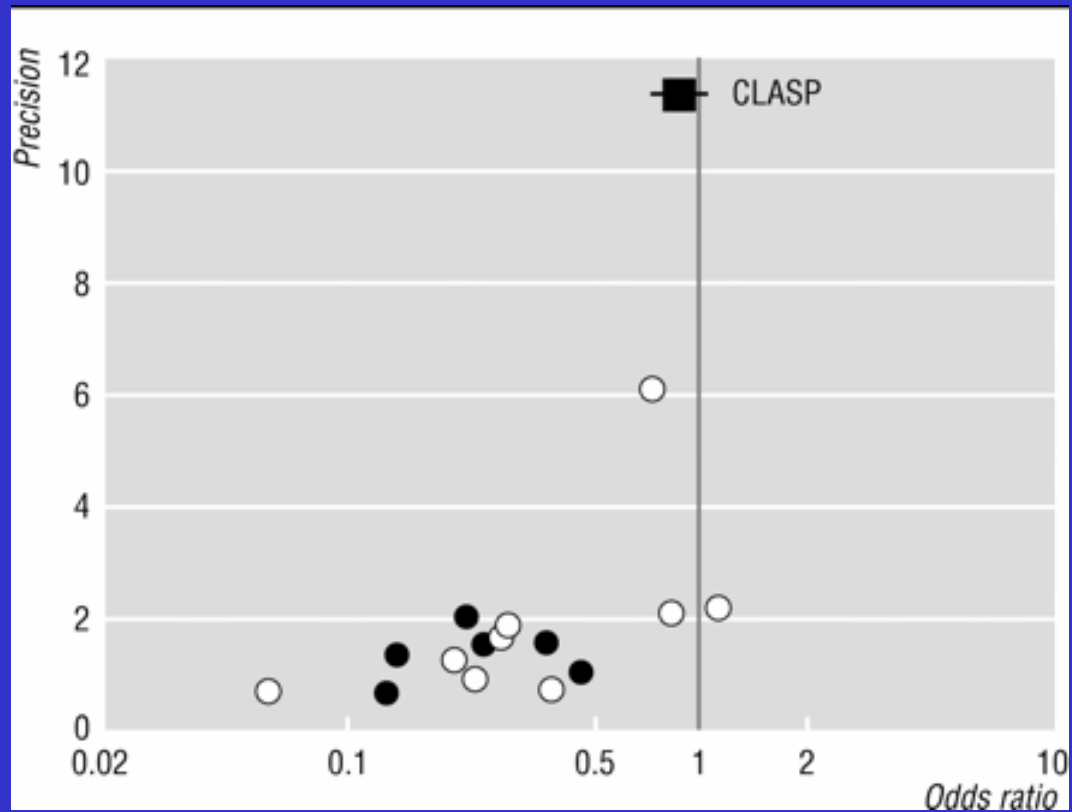
Attenzione a risultati solo marginalmente positivi

- 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

Attenzione se la metanalisi indica un risultato favorevole di modesta entità del nuovo trattamento derivanti da piccoli trials

**PUBLICATION BIAS: STUDI POSITIVI E STATISTICAMENTE
SIGNIFICATIVI HANNO MAGGIORI PROBABILITA' DI
ESSERE PUBBLICATI**

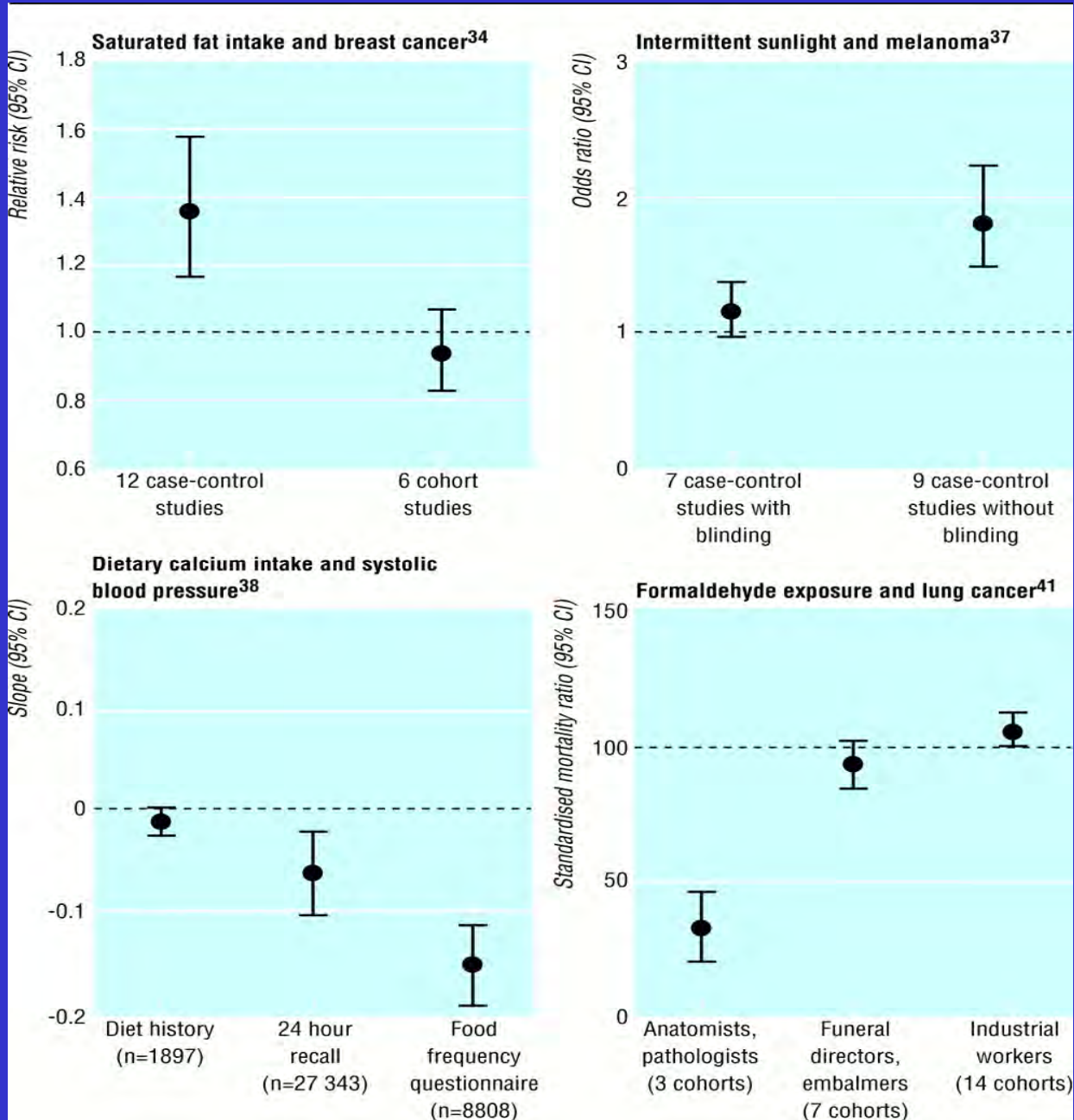
**FUNNEL PLOT: SULLE ORDINATE LA DIMENSIONE DELLO
STUDIO
SULLE ASCISSE LA STIMA DELL'EFFETTO**



Egger et al., BMJ 1997; 315:629-34

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



Limiti delle meta-analisi

- **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**

Relazione tra conclusioni dell'articolo e collegamento degli autori con l'industria del tabacco in 106 articoli

collegamento all'industria

		SI	NO
Relazione	SI	2	65
	NO	29	10

$$\chi^2 = 60.69$$

Barnes & Bero, JAMA 1998; 279: 1566-70

Stelfox et al.

**CONFLICT OF INTEREST IN THE DEBATE OVER CALCIUM -
CHANNEL ANTAGONISTS**

Henry Thomas Stelfox, M.D., Grace Chua, M.D., Keith O'Rourke,
M.B.A., and Allan S. Detsky, M.D., Ph.D.

NEJM 1998; 338: 101-6

Relazione finanziaria con l'industria di diverse tipologie di autore
(proporzioni di autori)

	“Supportive” (n=24)	“Neutral” (n=15)	“critical” (n=30)
Finanziamento	67	33	20
Onorario per oratori	71	27	13
Aggiornamento	46	20	7
Ricerca	79	33	17

Stalfox et al., NEJM 1998; 338: 101-6