

LE META-ANALISI

**Graziella D'Arrigo, Fabio Provenzano, Claudia Torino, Carmine Zoccali,
Giovanni Tripepi**

CNR-IBIM, Unità di Ricerca di Epidemiologia Clinica e Fisiopatologia delle Malattie Renali e dell'Iperensione Arteriosa, Reggio Calabria

INTRODUZIONE

La meta-analisi è una tecnica statistica che ha l'obiettivo di analizzare più studi condotti su uno stesso argomento al fine di ottenere una sintesi quantitativa dei risultati. Come un *trial* clinico esamina l'effetto di una specifica terapia in pazienti arruolati sulla base di specifici criteri di inclusione, così una meta-analisi quantifica l'effetto combinato (*typical effect*) di un trattamento aggregando i risultati di più *trial* clinici relativi al medesimo farmaco e identificati sulla base di predefiniti criteri di inclusione. Le meta-analisi si differenziano dalle revisioni della letteratura in quanto queste ultime hanno l'obiettivo di produrre una sintesi *qualitativa* delle evidenze disponibili (revisioni narrative o *narrative review*) mentre le meta-analisi forniscono una sintesi *quantitativa* dei dati.

La necessità di effettuare una meta-analisi dipende dal fatto che gli studi clinici effettuati su uno specifico argomento sono generalmente più di uno, con numerosità differente e con risultati non sempre convergenti. Inoltre, aggregando più studi, la stima dell'effetto di un certo trattamento ottenuta con la meta-analisi ha una precisione maggiore (cioè un intervallo di confidenza più stretto) (1) rispetto a quella dei singoli studi. Alla base delle meta-analisi vi è l'assunzione che le differenze osservate tra i singoli studi non riflettono una reale diversità ma sono l'espressione di oscillazioni casuali (*random variation*).

FASI DELLA META-ANALISI

Le meta-analisi possono essere applicate sia a studi osservazionali (2) che a studi di intervento (3). Le meta-analisi dei *trials* clinici sono senz'altro le più frequenti. Per effettuare una meta-analisi è necessario prima di tutto definire i criteri di inclusione degli studi identificando il disegno sperimentale (osservazionale o di intervento), il tipo di pazienti e gli indicatori di risultato (i cosiddetti *outcome*). Se, per esempio, l'obiettivo è quello di effettuare una meta-analisi di studi relativi all'efficacia di un nuovo farmaco anti-ipertensivo nel ridurre l'incidenza degli eventi cardiovascolari nei nefropatici, il meta-analista deve necessariamente escludere dall'analisi quegli studi che, pur avendo testato lo stesso tipo di farmaco in pazienti affetti da malattie renali, si sono limitati a esaminare l'efficacia del trattamento per ridurre la pressione arteriosa ma non gli eventi cardiovascolari. Una volta definiti i criteri di inclusione, si esegue la ricerca bibliografica interrogando, con apposite parole chiave (*key words*), i maggiori *database* della letteratura biomedica, da *Pubmed* a *EMBASE* alla *Cochrane library*. Affinché una meta-analisi sia valida, è necessario includere tutti gli studi effettuati su uno specifico argomento. Un problema che potrebbe generarsi nella fase di raccolta delle informazioni da parte del meta-analista è il cosiddetto

KEY WORDS:

Meta-analysis

PAROLE CHIAVE:

Meta-analisi

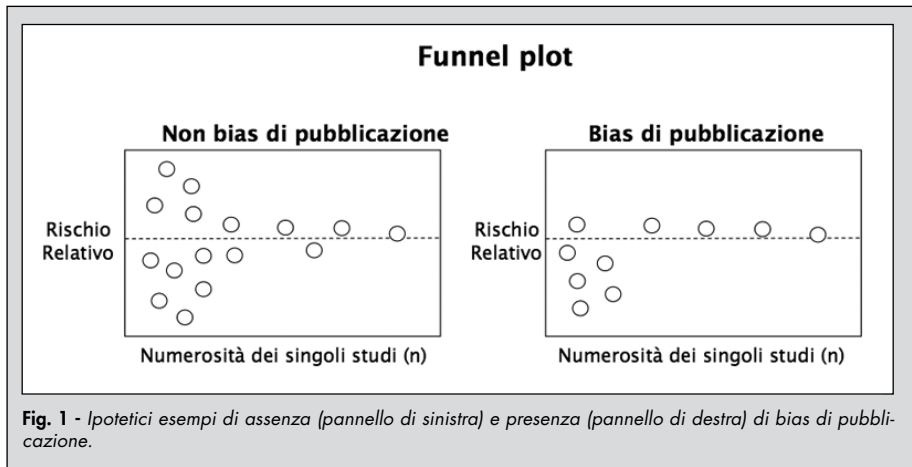


Fig. 1 - Ipotetici esempi di assenza (pannello di sinistra) e presenza (pannello di destra) di bias di pubblicazione.

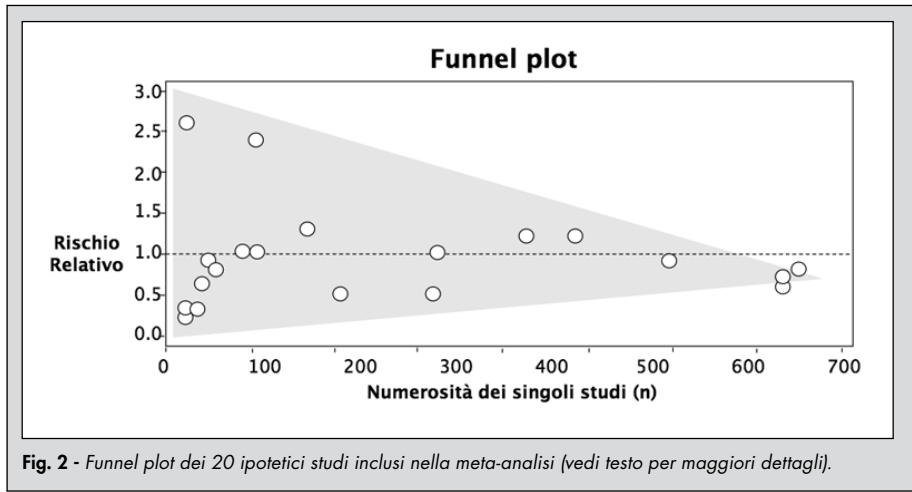


Fig. 2 - Funnel plot dei 20 ipotetici studi inclusi nella meta-analisi (vedi testo per maggiori dettagli).

bias di pubblicazione (4). Questo tipo di *bias* deriva dal fatto che gli editori delle riviste scientifiche pubblicano più frequentemente studi positivi (cioè statisticamente significativi) piuttosto che studi negativi e dal fatto che gli Autori scrivono e sottopongono più frequentemente studi che dimostrano effetti significativi di un certo trattamento mentre, talora, non pubblicano studi i cui risultati sono negativi o deludenti.

Il metodo più utilizzato per verificare la presenza del *bias di pubblicazione* è il *funnel plot*. Questo grafico riporta sull'asse delle ordinate la misura di effetto (per esempio, il rischio relativo o l'*odds ratio*) e sull'asse delle ascisse la dimensione del campione dei singoli studi inclusi nella meta-analisi. Quando il grafico che descrive il rapporto tra l'effetto e la dimensione del campione assume una forma a imbuto (*funnel*), allora il *bias di pubblicazione* è improbabile (Fig. 1, pannello di sinistra). Viceversa, se il numero degli studi di piccole dimensioni che riportano un non significativo effetto è minore rispetto a quello degli studi che dimostrano un effetto benefico del farmaco (Fig. 1, pannello di destra), allora il *bias di pubblicazione* è possibile. In altri termini, un grafico del secondo tipo suggerisce che gli editori e/o gli Autori dei lavori pubblicano più frequentemente studi positivi che studi negativi.

ESEMPIO

Consideriamo una meta-analisi di 20 ipotetici studi relativi all'efficacia di un nuovo farmaco anti-ipertensivo nel ridurre l'incidenza degli eventi cardiovascolari nei pazienti con malattie renali croniche. Nella Tabella I, la prima colonna riporta il numero progressivo degli studi (assegnato arbitrariamente dal ricercatore), la seconda colonna il numero di pazienti inclusi nei *trial* e nelle colonne successive, separatamente nel braccio attivo e di controllo dei singoli studi, il numero di pazienti con e senza eventi cardiovascolari. Per ogni studio incluso nella meta-analisi è necessario prima di tutto calcolare il rischio relativo (e l'intervallo di confidenza al 95%) associato al trattamento, cioè il rapporto tra la proporzione di pazienti che presentano l'evento nei trattati e la proporzione di pazienti che presentano l'evento nei non trattati (1). Successivamente, si costruisce il *funnel plot*, cioè un grafico (Fig. 2) che mette in rapporto il rischio relativo del trattamento osservato nei singoli studi e la corrispondente dimensione dei *trial*. Poiché il grafico assume la classica forma a imbuto (Fig. 2), il *bias di pubblicazione* può essere ragionevolmente escluso. Una volta accertata l'assenza del *bias di pubblicazione*, si costruisce il *forest plot* (Fig. 3), cioè un grafico in cui vengono semplicemente riportati, per ogni studio incluso nella meta-analisi, i valori relativi al rischio relativo e all'intervallo di confidenza al 95%. Dall'analisi del *forest plot* è possibile notare che solo in 4 studi su 20 l'effetto della terapia è statisticamente significativo, in quanto l'intervallo di confidenza del rischio relativo non include l'unità (Fig. 3). Inoltre, indipendentemente dalla significatività statistica, in 12 studi su 20 la terapia si associa a una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari che oscilla dal 10% (studio n. 12) al 77% (studio n. 1) mentre, nei rimanenti 8 studi, l'effetto o è pressoché assente (studi n. 5, n. 10 e n. 11) oppure la proporzione di eventi nei trattati è superiore rispetto a quella osservata nei controlli (studi n. 3, 4, 8, 13 e 14). Un importante aspetto da valutare in una meta-analisi è l'eterogeneità tra gli studi inclusi nella meta-analisi. L'eterogeneità clinica si riferisce al fatto che gli studi clinici sono stati condotti in maniera diversa e non sono, perciò, assimilabili tra loro. L'effetto dell'eterogeneità clinica sul risultato di una meta-analisi può essere testato attraverso un'analisi di sensibilità. L'eterogeneità statistica indica quanto è probabile che i risultati dei singoli studi inclusi nella meta-analisi siano distribuiti in maniera omogenea ed è strettamente dipendente dall'effetto osservato nei singoli studi e dalla loro dimensione. L'indice che viene comunemente utilizzato per stimare l'eterogeneità è il **test Q di Cochran**. Nel nostro esempio, il test Q è al limite della significatività statistica ($P=0.06$), indicando che l'eterogeneità statistica tra i singoli studi non può essere rigettata con ragionevole certezza.

Dopo avere escluso il *bias di pubblicazione* e testato l'eterogeneità, è possibile calcolare l'effetto medio del trattamento nei vari studi attraverso la formula di **Mantel-Haenszel**:

$$RR_{MH} = \frac{\sum_{i=1}^k a_i(c_i+d_i)/T_i}{\sum_{i=1}^k c_i(a_i+b_i)/T_i}$$

dove

a_i = numero di pazienti con eventi nei trattati dello studio i -esimo

c_i = numero di pazienti con eventi nei controlli dello studio i -esimo

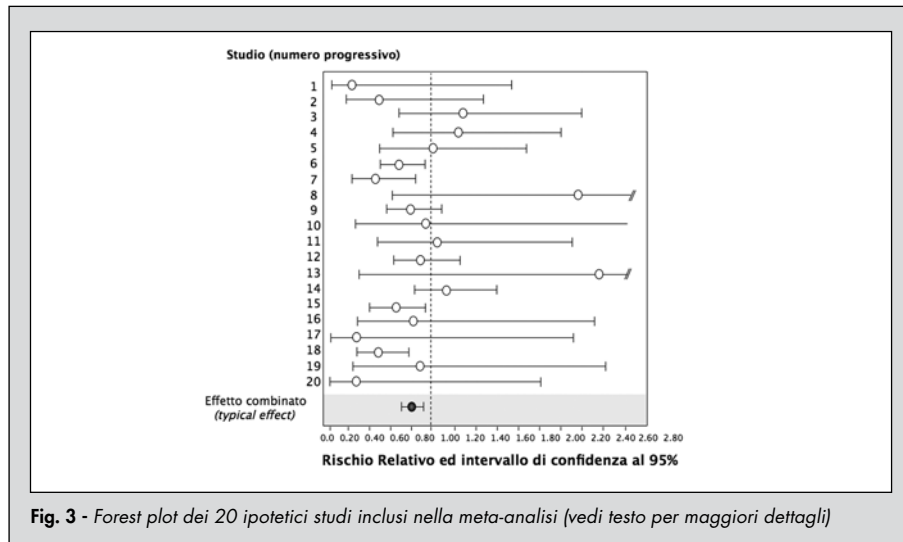
b_i = numero di pazienti senza eventi nei trattati dello studio i -esimo
 d_i = numero di pazienti senza eventi nei controlli dello studio i -esimo
 T_i = numero totale di pazienti (trattati + non trattati) inclusi nello studio i -esimo

Applicando la formula di **Mantel-Haenszel** agli studi riportati nella Tabella I otteniamo un rischio relativo combinato (*typical effect*) di 0.80, con un intervallo di confidenza al 95% che oscilla da 0.71 a 0.91 (Fig. 2). Pertanto, il risultato della meta-analisi indica che il trattamento si associa a una riduzione del rischio del 20% e che, nel 95% dei casi, questo effetto può oscillare dal 9% al 29%. Per ottenere questa stima abbiamo utilizzato il *fixed-effect model*, un modello statistico che assume che gli studi inclusi nella meta-analisi abbiano lo stesso *effect size* (che, pertanto, è fisso). Tuttavia, poiché il test di eterogeneità è al limite della significatività statistica, è importante applicare alla meta-analisi il *random-effect model*, un modello statistico che assume che gli *effect sizes* considerati nella meta-analisi sono fra loro differenti, sia a causa della varianza *within-group* sia a causa della reale variabilità (*between-study variance*) che esiste tra i parametri. Questo modello, pertanto, assume che non ci sia un unico vero *effect size*, ma che gli *effect sizes* varino nei vari campioni e negli studi. Applicando il *random-effect model* otteniamo un rischio relativo di 0.81 (intervallo di confidenza al 95%: 0.69-0.97) che conferma l'effetto benefico del farmaco anti-ipertensivo nella riduzione degli eventi cardiovascolari nei nefropatici.

Per la stima dell'effetto combinato, oltre al test di **Mantel-Haenszel**, è possibile applicare il metodo dell'inverso della varianza (*inverse variance*)

TABELLA I - NUMERO DI EVENTI CARDIOVASCOLARI PER BRACCIO DI TRATTAMENTO (ATTIVO VERSUS CONTROLLO) IN UN'IPOTETICA SERIE DI 20 TRIALS CLINICI RANDOMIZZATI RELATIVI ALL'EFFICACIA DI UN NUOVO FARMACO ANTI-IPERTENSIVO PER RIDURRE L'INCIDENZA DEGLI EVENTI CARDIOVASCOLARI NEI NEFROPATICI

Numero progressivo degli studi	Dimensione del trial (N)	Trattati		Controlli	
		Con eventi	Senza eventi	Con eventi	Senza eventi
1	23	1	11	4	7
2	42	4	17	7	14
3	167	20	63	15	69
4	426	22	197	17	190
5	321	19	145	18	139
6	730	69	304	94	263
7	206	13	89	29	75
8	107	7	46	3	51
9	747	51	325	63	308
10	108	6	49	6	47
11	91	11	38	9	33
12	595	48	254	52	241
13	23	4	10	1	8
14	483	63	186	51	183
15	728	37	315	63	313
16	58	5	27	5	21
17	24	1	12	3	8
18	315	25	131	50	109
19	52	5	23	5	19
20	38	1	18	4	15



method). Attraverso questo metodo, il valore combinato dell'effetto del trattamento nei singoli studi viene computato come una media pesata. I pesi sono rappresentati dall'inverso della varianza. Pertanto, studi di maggiori dimensioni e con minore variabilità hanno un peso maggiore nella meta-analisi rispetto agli studi relativamente più piccoli.

Nel nostro caso, l'applicazione del metodo dell'inverso della varianza produce un rischio relativo combinato di 0.81 (IC al 95%: 0.72-0.91) secondo il modello degli effetti fissi e di 0.82 (IC al 95%: 0.69-0.97) secondo il modello degli effetti *random*, confermando i risultati ottenuti con il metodo di **Mantel-Haenszel**.

CONCLUSIONI

La meta-analisi è una tecnica statistica che ha l'obiettivo di analizzare più studi condotti su un medesimo argomento, al fine di ottenere una sintesi *quantitativa* dei risultati (effetto combinato o *typical effect*). L'assenza del *bias di pubblicazione* (da verificare attraverso il *funnel plot*) e la corretta applicazione di specifici metodi analitici (il metodo di Mantel-Haenszel e quello dell'inverso della varianza) sono pre-requisiti fondamentali per ottenere validi risultati.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Giovanni Tripepi, Statistician, MSc (Epidemiology)
 CNR-IBIM, Istituto di Biomedicina
 Epidemiologia Clinica e Fisiopatologia
 delle Malattie Renali e dell'Ipertensione Arteriosa
 Via Vallone Petrarà 55/57
 89124 Reggio Calabria
 e-mail: gtripepi@ibim.cnr.it

BIBLIOGRAFIA

1. Provenzano F, Tripepi G, Zoccali C. How to measure effects in clinical research. *G Ital Nefrol* 2010; 27: 296-300.
2. Stel VS, Zoccali C, Dekker FW, Jager KJ. The randomized controlled trial. *Nephron Clin Pract* 2009; 113: c337-42.
3. Grootendorst DC, Jager KJ, Zoccali C, Dekker FW. Observational studies are complementary to randomized controlled trials. *Nephron Clin Pract* 2010; 114: c173-7.
4. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Selection bias and information bias in clinical research. *Nephron Clin Pract* 2010; 115: c94-9.