- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.188 Fri, 11 Jul 2025, 02:13:35

L'ANGOLO DELLA STATISTICA

Interpretare una meta-analisi

Alcuni elementi di metodologia

Catherine Klersy,[1] Angela Pistorio[2]

G Ital Aritmol Cardiostim 2004;1:27-33

[1]Servizio di Biometria ed Epidemiologia Clinica, Direzione Scientifica, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

[2]Servizio di Epidemiologia e Biostatistica IRCCS Istituto "G. Gaslini", Genova

Negli ultimi 50 anni si è assistito a un'esplosione dell'informazione biomedica con aumento delle riviste mediche e degli articoli in esse pubblicate. Questo è ben illustrato dalla Figura 1, che riporta l'incremento progressivo degli articoli archiviati in Pubmed nei 30 anni dal 1971 al 2000.

Per un determinato quesito scientifico esistono numerosi lavori, a volte con risultati divergenti, a volte riportanti casistiche di piccole dimensioni, e non tutti di qualità comparabile. Una recente revisione meta-analitica, pubblicata su *Lancet*,[1] sul confronto dei calcioantagonisti con altri farmaci nel trattamento dell'ipertensione arteriosa ha identificato 2406 articoli con la ricerca iniziale basata su poche parole chiave! Da tutto ciò nasce l'esigenza di sintetizzare le informazioni messe a disposizione del medico e del ricercatore. Questo si propone la meta-analisi.

Definizioni

Olkin[2] riporta 2 definizioni di meta-analisi, una riportata dal *New York Times* (7 gennaio 1994), l'altra dalla *National Library of Medicine*, che recitano rispettivamente:

"La meta-analisi ha come scopo il raccogliere più informazioni da dati esistenti combinando insieme i risultati di studi più piccoli e applicando una o più tecniche statistiche. I benefici o i pericoli che potrebbero non essere rilevabili in studi di piccole dimensioni possono esserlo in una meta-analisi che utilizza dati da migliaia di pazienti."

"È un metodo quantitativo per combinare i risultati di studi indipendenti (in genere tratti dalla letteratura pubblicata) in misure di sintesi e conclusioni che possono essere utilizzate per valutare l'efficacia terapeutica, pianificare nuovi studi, ecc., con applicazione principalmente nelle aree della ricerca e della medicina."

La meta-analisi può quindi essere definita, secondo una duplice ottica analitica e sintetica, come una tecnica *quantitativa* rigorosa ed esplicita, adatta a valutare le informazioni provenienti dalle ricerche effettuate in precedenza (punto di vista analitico) al fine di assemblare i risultati di studi diversi in un unico risultato (punto di vista sintetico). Si tratta quindi di una revi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.188 Fri, 11 Jul 2025, 02:13:35

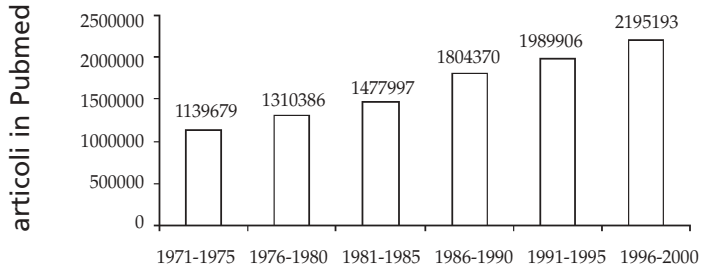

FIGURA 1 Distribuzione delle pubblicazioni archiviate in Pubmed per quinquenni dal 1971 al 2000.
Si osserva un progressivo incremento negli anni.

sione sistematica e quantitativa della letteratura e va distinta dalle revisioni qualitative in cui i risultati dei diversi lavori pubblicati sono riportati ma non sintetizzati in un'unica misura di effetto.[3] La meta-analisi è nota soprattutto come tecnica di sintesi degli studi clinici controllati, ma è stata sviluppata anche per la sintesi di studi osservazionali in epidemiologia.

Di per sé, la meta-analisi può essere considerata come uno *studio epidemiologico osservazionale* e come ogni studio epidemiologico richiede la stesura di un protocollo che dettagli le fasi dell'indagine, in questo caso della meta-analisi. In particolare, il protocollo definisce gli obiettivi dello studio, la loro quantizzazione, il materiale e i metodi utilizzati. In una situazione ideale, la meta-analisi della letteratura dovrebbe basarsi sui dati individuali dei singoli pazienti inclusi nei diversi studi per costruire una misura di sintesi affidabile e precisa. In realtà, spesso i diversi autori sono poco disposti a condividere i dati e il processo di recupero delle informazioni è particolarmente indaginoso. Di conseguenza, la maggior parte delle meta-analisi riportate in letteratura si basa sui dati aggregati presentati nei singoli articoli.

Fasi di una meta-analisi

Così come il CONSORT Statement presenta le linee guida per riportare i risultati e valutare la qualità degli studi clinici controllati (e di conseguenza programmarli),[4] anche per gli studi meta-analitici esistono delle linee guida, risultanti da un consenso di esperti, e note sotto il nome di QUORUM Statement (Quality of reporting meta-analysis);[5] queste comprendono una checklist per programmare e riportare una meta-analisi e un modello di diagramma di flusso per descrivere l'inclusione degli studi nella meta-analisi. Si rimanda all'articolo stesso per la ricca bibliografia. Sia il CONSORT Statement (documento con checklist) sia il QUORUM Statement (checklist e diagramma di flusso) possono essere scaricati liberamente dai siti *http://www.thelancet.com* e *http://www.consort-statement.org*.

Le fasi dello studio dovrebbero essere chiaramente rilevabili dalla lettura di un lavoro meta-analitico: nel titolo e nell'introduzione, ma in particolare nei materiali e metodi, dove si caratterizza in dettaglio la metodologia utilizzata prima di riportare i risultati e di discuterli. Le fasi comprendono:

1. Formulazione del quesito scientifico

L'identificazione e la formulazione del quesito scientifico cui si vuole rispondere dovrebbero essere evidenti già dal titolo e venire meglio esplicitate nell'introduzione: ad esempio, "La terapia A è più efficace della terapia B nel ridurre la mortalità?" oppure "L'intervento preventivo è efficace nel ridurre l'incidenza di malattia?". Il quesito scientifico è definito in modo efficace ad esempio nel già citato articolo di Pahor.[1]

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.188 Fri, 11 Jul 2025, 02:13:35

2. Scelta dell'outcome e di un'adeguata misura in relazione al quesito formulato

La scelta dell'outcome appare già dall'introduzione ma dev'essere specificata nella sezione dei materiali e metodi. La situazione più semplice vede un solo end-point con una sola misura di outcome. Più comunemente sono valutati più end-point, divisi in primari e secondari, e le relative diverse misure di outcome. Per end-point di tipo binario – come presenza/assenza di malattia, di morte o di altro outcome – si utilizzeranno misure di effetto globale ("pooled"), come l'odds ratio (OR), il rischio relativo (RR), l'hazard ratio (HR) o la differenza di rischio (RD) – calcolate a partire dai singoli studi o dai dati individuali se disponibili. Per end-point di tipo continuo (differenza media, differenza media standardizzata) sarà calcolata una media pesata globale, corrispondente all'effetto medio del trattamento pesato per la variabilità dei singoli studi. Per ognuna delle stime viene anche calcolato un intervallo di confidenza, generalmente del 95%.

3. Criteri di inclusione/esclusione degli studi

I criteri di inclusione/esclusione dei diversi studi pubblicati devono essere descritti in maniera chiara nella sezione dei materiali e dei metodi in modo da garantire la riproducibilità del processo di inclusione dello studio stesso nella meta-analisi, eventualmente attraverso l'utilizzo di griglie predefinite. In genere sono presi in considerazione:

- il disegno dello studio: studio osservazionale o studio sperimentale (studio clinico controllato);
- l'anno di pubblicazione e l'anno di effettuazione dello studio: in genere non coincidono, soprattutto per gli studi di lunga durata;
- la lingua: si tende a privilegiare la letteratura anglosassone, più diffusa, anche se la non conoscenza di altre lingue non dovrebbe rappresentare un criterio di esclusione degli studi;
- la dimensione del campione: studi troppo piccoli sono in genere di qualità insufficiente;
- la durata del follow-up: va definita una durata minima che permetta di rispondere al quesito posto;
- la similarità dei trattamenti in ognuno dei gruppi considerati;
- la similarità delle caratteristiche della popolazione e dei fattori di esposizione;
- la completezza delle informazioni;
- solo gli studi pubblicati (?).

Una considerazione a parte merita quest'ultimo punto che è all'origine del *bias di pubblicazione*: è noto che studi che dimostrino un'efficacia del trattamento tendano a essere pubblicati con maggiore facilità rispetto ai cosiddetti studi negativi. Di conseguenza, le meta-analisi che includono solo gli studi pubblicati tendono a sovrastimare l'effetto, introducendo un errore sistematico (bias) a favore dell'efficacia dei trattamenti. Inoltre, se il bias di pubblicazione è presente e tutti gli studi hanno una stessa direzione di effetto (come probabile), le stime prodotte con la meta-analisi saranno viziate, ma precise, e quindi erroneamente convincenti. Esistono diverse possibili soluzioni a questo problema che va sempre preso in considerazione e valutato negli studi meta-analitici. Tali soluzioni possono essere:

- la pubblicazione di tutti i lavori metodologicamente corretti, anche quelli non dimostrativi di efficacia;
- il reperimento e l'inclusione nelle meta-analisi di studi anche non pubblicati (banche dati di clinical trials, comunicazioni a congressi);
- gli approcci statistici o quasi statistici volti a correggere il bias.

4. Ricerca bibliografica e reperimento della stessa

La ricerca bibliografica si può avvalere di banche dati di letteratura pubblicata, come Medline, EMBASE, banche dati di clinical trials come la National Library of Medicine Clinical Trials Database, la Cochrane Collaboration Library and Controlled Trials Register o ancora banche dati specifiche (ad es., AIDSLINE); può inoltre utilizzare gli elenchi bibliografici degli articoli stessi o ancora comunicazioni personali. La strategia di ricerca va riportata in dettaglio nella sezione materiali e metodi per essere riproducibile.

5. Valutazione della qualità degli studi

Prima di includere uno studio in una meta-analisi ne va valutata la qualità sulla base della chiarezza dell'esposizione, della sua validità interna (correttezza metodologica) e della sua validità esterna (generalizzabilità dei risultati). Gli studi clinici di buona qualità dovrebbero seguire le norme del CONSORT statement. Si ricordi che uno studio mal condotto dà luogo a con-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.188 Fri, 11 Jul 2025, 02:13:35

clusioni fuorvianti. Esistono diversi metodi per verificare la qualità, basati su analisi di componenti, su checklists, su scale di valutazione. L'informazione sulla qualità può quindi essere incorporata nella meta-analisi includendo solo studi che superino un certo punteggio, utilizzando il punteggio di qualità come peso nelle analisi successive o visualizzando i punteggi dei singoli studi graficamente. I criteri utilizzati per valutare la qualità vanno anch'essi riportati in materiali e metodi

6. Estrazione dei dati

La modalità di estrazione dei dati va anche dettagliata nei metodi: va indicato da chi e come è stata completata. L'estrazione dei dati è una parte cruciale e appare utile sviluppare schede di raccolta dati ad hoc, con una guida alla compilazione che abbia regole precise, e infine istruire le persone che dovranno estrarre i dati.

7. Scelta della metodologia statistica

Il capitolo di analisi statistica deve prendere in considerazione 3 aspetti diversi.

– La stima dell'*eterogeneità* degli studi sia clinica sia statistica. Le fonti di *eterogeneità clinica* andrebbero individuate a priori e ricercate negli studi per essere successivamente interpretate. Possono essere legate alla diversità del disegno dello studio (diversi criteri di eleggibilità, diversi luoghi e tempi dell'indagine, ecc.) o alle diverse modalità nella rilevazione dell'esposizione o dell'outcome o alle caratteristiche della popolazione. Studi eterogenei meritano una descrizione separata dell'outcome in quanto non misurano lo stesso fenomeno. Tuttavia, l'eterogeneità clinica può essere anche un vantaggio: osservare un effetto in modo consistente in popolazioni o condizioni diverse è segno della robustezza dell'effetto stesso. L'*eterogeneità statistica* può invece essere valutata in maniera empirica, sia osservando sul grafico dei risultati un effetto divergente in uno degli studi inclusi nella meta-analisi, sia mediante test di significatività statistica che vanno a valutare l'ipotesi zero che la differenza tra trials sia legata al caso.
– ***La scelta del modello statistico*** per la stima dell'effetto globale e del suo intervallo di confidenza (modello a *effetti fissi* e modello a *effetti casuali*). Non esiste un consenso su quale sia il modello migliore. In assenza di eterogeneità statistica, la scelta è irrilevante. Solo la necessità di essere più conservativi potrebbe far scegliere il modello a effetti casuali, in quanto produce stime di effetto con intervalli di confidenza più larghi. In presenza di eterogeneità statistica, si preferisce il modello ad effetti casuali.
– Un'*analisi di sensibilità* per valutare la robustezza delle conclusioni: un qualche studio incluso nella meta-analisi può avere una particolare influenza. Ciò è valutato eliminando uno alla volta tutti gli studi e ricalcolando la stima globale di effetto. Alcuni sottogruppi predefiniti possono essere di rilevanza particolare: stime globali di effetto vengono ricalcolate per ognuno di questi, valutando anche se l'effetto del trattamento è diverso nei sottogruppi (presenza di interazione fra sottogruppo e trattamento).

8. Risultati e loro interpretazione

Il QUORUM Statement fornisce un modello di diagramma di flusso per descrivere l'inclusione degli studi: è il primo passo da compiere. Le principali caratteristiche di ogni studio vanno descritte e quindi viene fornita la sintesi quantitativa, con informazioni dettagliate che permettano di ricostruire le misure di effetto. Spesso le misure di outcome derivanti dagli studi meta-analitici vengono rappresentate graficamente in un diagramma in cui la misura di effetto per ogni studio clinico è rappresentata da un quadratino, la cui dimensione è proporzionale al peso attribuito allo studio stesso; ogni quadratino è attraversato da una linea orizzontale corrispondente all'intervallo di confidenza; la misura di sintesi meta-analitica è invece rappresentata da un rombo, il cui punto mediano corrisponde alla stima globale dell'effetto e la cui larghezza corrisponde al relativo intervallo di confidenza. Una linea verticale indica il punto di non effetto e divide il grafico a metà: da una parte prevale il primo trattamento e dall'altra prevale il secondo. Gli intervalli di confidenza che attraversano la linea verticale di non effetto indicano studi che non hanno raggiunto la significatività statistica (Figura 2).

Come in tutti i lavori scientifici, anche in uno studio meta-analitico le considerazioni relative alla validità dello studio, alle sue implicazioni cliniche e ai suoi limiti, inclusi bias di pubblicazione e fonti di eterogeneità, trovano posto in discussione.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.188 Fri, 11 Jul 2025, 02:13:35

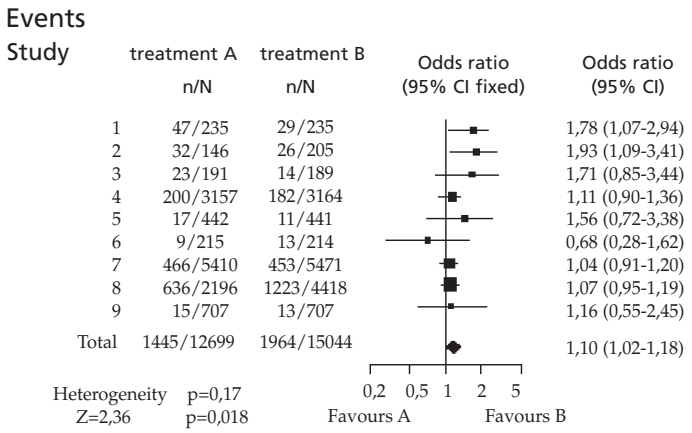

FIGURA 2 Esempio di grafico di sintesi meta-analitica. Sono riportate le informazioni per il calcolo delle misure di effetto come numero di eventi/numero di casi per ognuno dei 9 studi e in totale, le stime come odds ratio (individuale e globale su tutti gli studi) e relativo intervallo di confidenza, il test di significatività per l'eterogeneità e il test di significatività per il trattamento globale su tutti gli studi. Per una descrizione dettagliata del grafico vedi testo (modificata da Pahor M, et al.[1]).

Interpretazione di una meta-analisi

Le fasi descritte brevemente in precedenza insieme alle linee guida del QUORUM Statement dovrebbero consentire anche a un lettore non esperto di interpretare uno studio meta-analitico, apprezzandone la validità metodologica. La Tabella I illustra un esempio di lettura strutturata su 2 articoli recenti della letteratura e ne evidenzia i diversi elementi.

Il primo articolo confronta l'efficacia della terapia farmacologica e del defibrillatore impiantabile nel prevenire eventi aritmici e morte:[6] è una meta-analisi clas-

TABELLA I Fasi di uno studio meta-analitico: analisi di 2 articoli della letteratura

Fase	J Am Coll Cardiol 2003 (defibrillator)[6]	BMJ 2004 (exercise)[7]
1a. Formulazione del quesito scientifico nel titolo 1b. Formulazione del quesito scientifico nell'introduzione	Identificato come meta-analisi Non chiaro gruppo di confronto Confronto efficacia trattamento farmacologico con ICD in pz a rischio di morte improvvisa aritmica in termini di mortalità	Identificato come meta-analisi Non chiaro gruppo di confronto Confronto efficacia esercizio e trattamento abituale in pz con scompenso cardiaco cronico da disfunzione ventricolare sinistra in termini di mortalità
2. Scelta dell'outcome e di un'adeguata misura in relazione al quesito formulato	Mortalità totale, aritmica e non aritmica RR e RD con i rispettivi intervalli di confidenza (dati aggregati)	Tempo alla morte Tempo alla prima ospedalizzazione HR e intervallo di confidenza (dati individuali)

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.188 Fri, 11 Jul 2025, 02:13:35

TABELLA I Fasi di uno studio meta-analitico: analisi di 2 articoli della letteratura *(continuazione)*

Fase	J Am Coll Cardiol 2003 (defibrillator)[6]	BMJ 2004 (exercise)[7]
3a. Criteri di inclusione/ esclusione degli studi	Disegno Caratteristiche cliniche della popolazione Tipo di trattamento Outcome (almeno uno di quelli specificati in 2) Lingua: nessuna limitazione	Disegno Caratteristiche cliniche della popolazione Tipo e durata del trattamento Lingua: non precisata
3b. Bias di pubblicazione	Non valutato	Valutato graficamente (funnel plot) e formalmente mediante test statistici
4. Ricerca bibliografica e reperimento della stessa	Elenco di parole chiave: fornito Banche dati: Medline 1966-2002; EMBASE 1980-2002; Cochrane Library and Controlled Trials Register Bibliografia degli studi pertinenti	Elenco di parole chiave: non fornito Banche dati: Medline dal 1990 Comunicazioni personali Abstract Bibliografia degli studi pertinenti
5. Valutazione della qualità degli studi	Elenco di criteri da soddisfare: mascheramento della randomizzazione, follow-up completo; valutazione in cieco o obiettiva dell'outcome Nessuna tecnica formale di scoring utilizzata	Elenco di criteri da soddisfare: modalità trattamento; durata follow-up minima Nessuna tecnica formale di scoring utilizzata
6. Estrazione dei dati	4 revisori indipendenti + 2 arbitri	Descritta in dettaglio la raccolta dei dati individuali
7. Scelta della metodologia statistica	Eterogeneità clinica: analisi per sottogruppi prespecificata Eterogeneità statistica: test statistico Modello ad effetti fissi in assenza di eterogeneità, ad effetti casuali in presenza Analisi di sensibilità: effettuata	Eterogeneità clinica: analisi per sottogruppi prespecificata; valutazione interazione Eterogeneità statistica: non considerata Modello di Cox e altre tecniche di analisi della sopravvivenza Analisi di sensibilità: non effettuata
8. Report dei risultati e loro interpretazione	Flow-chart Tabella riassuntiva dei singoli studi Stime sintetiche e grafici per gli outcome definiti Discussione: benefici generali; valutazione sottogruppi; limiti	Flow-chart Tabella riassuntiva dei singoli studi Stime sintetiche e grafici per l'analisi per sottogruppo Discussione: benefici generali; valutazione sottogruppi; limiti

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.188 Fri, 11 Jul 2025, 02:13:35

sica, che utilizza le informazioni aggregate per calcolare una misura di effetto sintetica. Il secondo articolo valuta l'efficacia dell'esercizio nello scompenso cardiaco cronico rispetto al trattamento abituale nel prevenire morte e ospedalizzazione.[7] La misura di effetto sintetica viene calcolata dai dati individuali dei singoli pazienti inclusi negli studi. Entrambi gli articoli si attengono sostanzialmente alle linee guida proposte nel QUORUM Statement, anche se con alcune lacune e non sempre con un dettaglio sufficiente da consentire di riprodurre lo studio.

Conclusioni

La meta-analisi rappresenta una tecnica di analisi della letteratura, la cui metodologia è ben definita, che fornisce una misura sintetica di efficacia (ad es., un trattamento rispetto a un altro) considerando quanto disponibile su un determinato argomento. Tuttavia i risultati ottenuti saranno validi e generalizzabili solo se la letteratura utilizzata è di buona qualità, le fonti di eterogeneità sono in qualche modo spiegabili, e sono ben definiti il quesito scientifico e la misura di outcome. Ma soprattutto, il meta-analista deve essere profondamente esperto della materia oggetto di studio e dei metodi da utilizzare, rendendo utile se non necessaria la collaborazione fra diverse professionalità.

Bibliografia

1. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, Cavazzini C, Furberg CD. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2000;356:1949-1954.
2. Olkin I. Statistical and theoretical considerations in meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1995;48:133-146.
3. Petitti DB. *Meta-analysis, decision analysis and cost-effectiveness analysis*. Oxford University Press, Oxford 1994.
4. Moher D, Schulz KF, Altman DG, for the CONSORT Group. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001;357:1191-1194.
5. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF for the QUORUM Group. Improving the quality of reports of Meta-analysis of randomized controlled trials: the QUORUM Statement. Quality of Reporting of Meta-analysis. *Lancet* 1999;354:1896-7900.
6. Lee DS, Green LD, Liu PP, Dorian P, Newman DM, Curry Grant F, Tu JV, Alter DA. Effectiveness of implantable defibrillators for preventing arrhythmic events and death. A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1573-1582.
7. ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004;328:189-190.

Indirizzo per la corrispondenza

Catherine Klersy
Servizio di Biometria ed Epidemiologia Clinica
IRCCS Policlinico S. Matteo
27100 Pavia
E-mail: klersy@smatteo.pv.it