



PLASMA
ITALIA



CENTRO
NAZIONALE
SANGUE

Istituto Superiore di Sanità



L'approccio meta-analitico

Carlo Mengoli

Collaboratore, Centro nazionale sangue
Istituto Superiore di Sanità, Roma

Roma, 21 gennaio 2020

Conflitto di interessi

Il sottoscritto, in qualità di Relatore,

dichiara che

- nell'esercizio della sua funzione e per l'evento in oggetto, **NON È** in alcun modo portatore di interessi commerciali propri o di terzi;
- dichiara inoltre che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali **non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare** le sue funzioni al fine di trarne vantaggio.



Cos'è la meta-analisi?

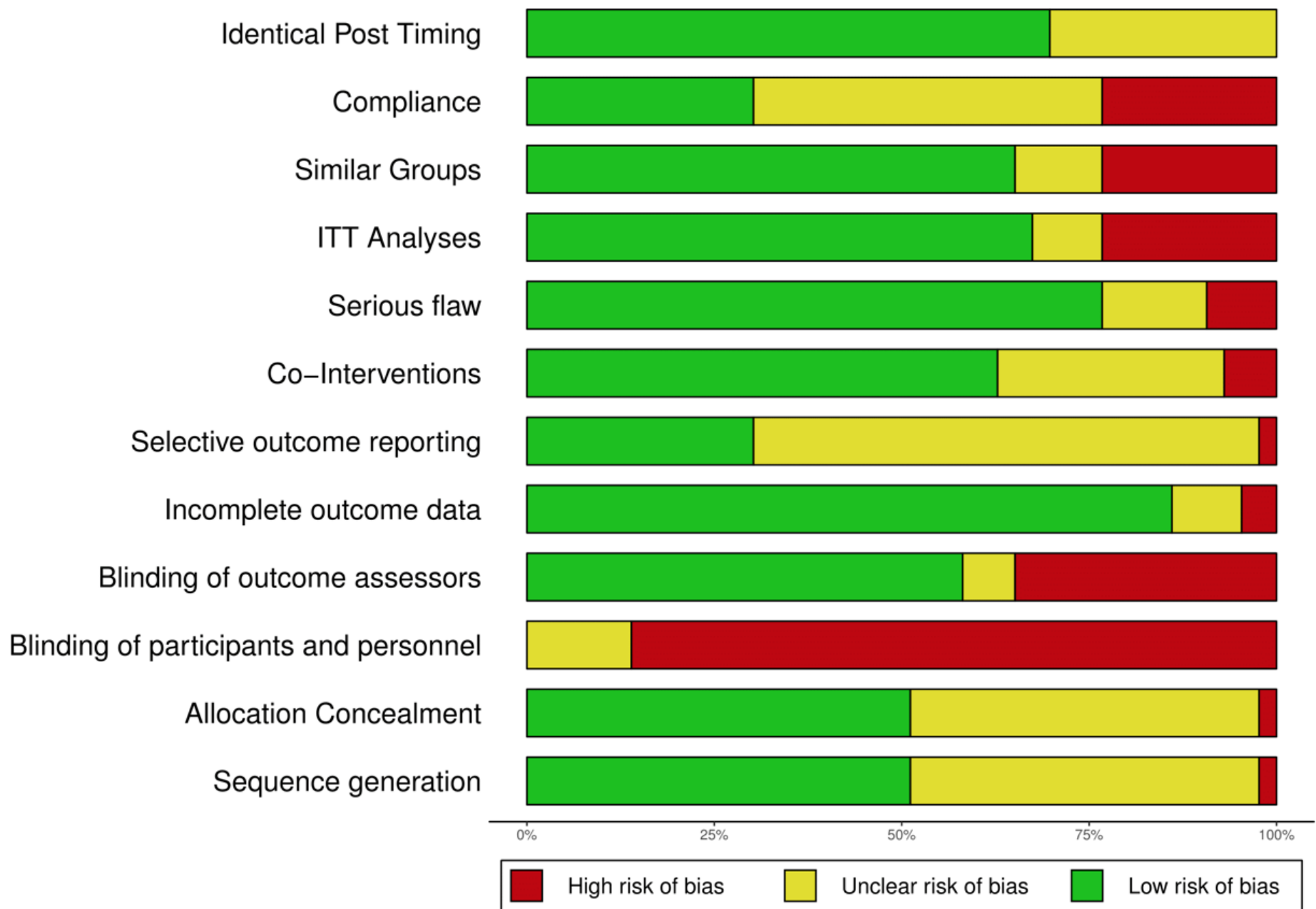
- La differenza principale fra la **racsegna narrativa** e la **meta-analisi** è che questa calcola esplicitamente un effetto **quantitativo** (*effect size, ES*)
- *ES* è la **misura** (θ_i) di un fenomeno che dà risposta ad un quesito di interesse, corredato della varianza campionaria (v_i), ambedue ricavati da studi originali
- Il risultato è un *ES* medio con un intervallo di **confidenza** esprimente l'area di **incertezza** che circonda il valore centrale



Criteri

- La rassegna meta-analitica inizia con la formulazione dei **quesiti** di ricerca
- Gli studi pubblicati devono contenere la **risposta** ai quesiti
- **Criteri** dettagliati di **inclusione** ed esclusione devono essere esplicitamente formulati, e successivamente applicati, agli studi
- La **qualità** metodologica degli studi inclusi deve essere riportata
 - *Risk of bias assessment (RevMan, Cochrane Collaboration)*
- I lavori **originali** inclusi devono fornire **informazione** quantitativa sugli effetti causali (*effect sizes*)





Procedura

- Inizia con l'**estrazione** degli *effect sizes* da sottoporre ad analisi
- Passi successivi sono
 - calcolo dei **risultati**
 - **interpretazione** dei risultati
 - valutazione della **generalizzabilità**
 - proiezione sull'impatto nella **pratica**
- Segue la preparazione di un **rapporto** finalizzato alla disseminazione conoscitiva dei reperti

Distribuzione di *ES*

- La distribuzione del dato fornito dagli studi originali è sintetizzata da due parametri di distribuzione,
 - un valore **centrale**, in particolare, **media** campionaria di ES, se si tratta di variabile continua, e
 - un indice di **dispersione**, in particolare, **varianza** campionaria di ES, o **errore standard della media** (SE)
- I **pesi** sono ricavati dall'indice di dispersione, che, come si è detto, misura **l'incertezza** che circonda il dato



Outcomes, indici e misure degli effetti

- Se il dato rilevante (*outcome*) è **continuo**, l'indice **comparativo** che esprime l'effetto è la **differenza** fra le medie, o la differenza standardizzata fra le medie
 - Se l'indice è **descrittivo**, non comparativo (studi non controllati): media
- Se i dati sono **binari**, effetto: *odds ratio*, *risk ratio*, *risk difference*; il rischio può essere espresso come incidenza cumulativa o come *incidence rate*
 - Effetto non comparativo: proporzione, prevalenza (come *odds/logit*) o *incidence rate* (associata all'esposizione, tempo-persona)
- Altri indici: singole correlazioni



Aggregazione meta-analitica, *Fixed Effect*

Se θ_{pool} è l'effetto osservato in $i = 1, \dots, k$ studi indipendenti e w_i è il peso di ogni studio, l'effetto complessivo stimato è:

$$\theta_{pool} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i \theta_i}{\sum_{i=1}^k w_i}$$

Il peso di ogni singolo studio è così calcolato, secondo il metodo della varianza inversa:

$$w_i = \frac{1}{v_i}$$

La varianza complessiva è:

$$var(\theta_{pool}) = \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i}$$



Inferenza per associazione ed eterogeneità

$$z_{assoc} = \frac{\theta_{pool}}{SE_{pool}}$$

z_{assoc} esprime lo **scarto standardizzato** del risultato dall'ipotesi nulla = (nessuna differenza fra braccio sperimentale e braccio di controllo); da z_{assoc} si ricava la significatività dell'effetto (P)

$$Q = \sum w_i (\theta_i - \theta_{pool})^2$$

Q indica **eterogeneità**; ha una distribuzione chi-quadrato con k-1 gradi di libertà, ove k è il numero degli studi. Se $P < 0.10$, l'eterogeneità è dimostrata.

I^2 di Higgins e Thompson

$$I^2 = \max\left(0, \frac{Q - (K - 1)}{Q}\right)$$

I^2 *inconsistency index* si interpreta come la proporzione di variabilità dovuta all'eterogeneità fra gli studi piuttosto che all'errore campionario.

Random effects e τ^2

La varianza fra gli studi è calcolata come tau quadro, τ^2 , per lo più col metodo di DerSimonian-Laird:

$$\tau^2 = \frac{Q - (k - 1)}{\sum w_i - \frac{\sum w_i^2}{\sum w_i}}$$

Optando per l'approccio *random effects*, τ^2 viene **aggiunta** alla varianza a livello studio, v_i .

Così si incrementa la stima della **varianza** generale e si ampliano gli intervalli di **confidenza** (CI).

La distribuzione dei pesi è **modificata**, i **piccoli** studi sono favoriti.

Omogeneità ed eterogeneità

La mancata omogeneità solleva problemi di interpretazione del risultato.

Spesso viene gestita adottando un modello *random effects* (RE), oppure...

... si rinuncia alla sintesi quantitativa, o...

... si rinuncia alla generalizzazione del risultato.

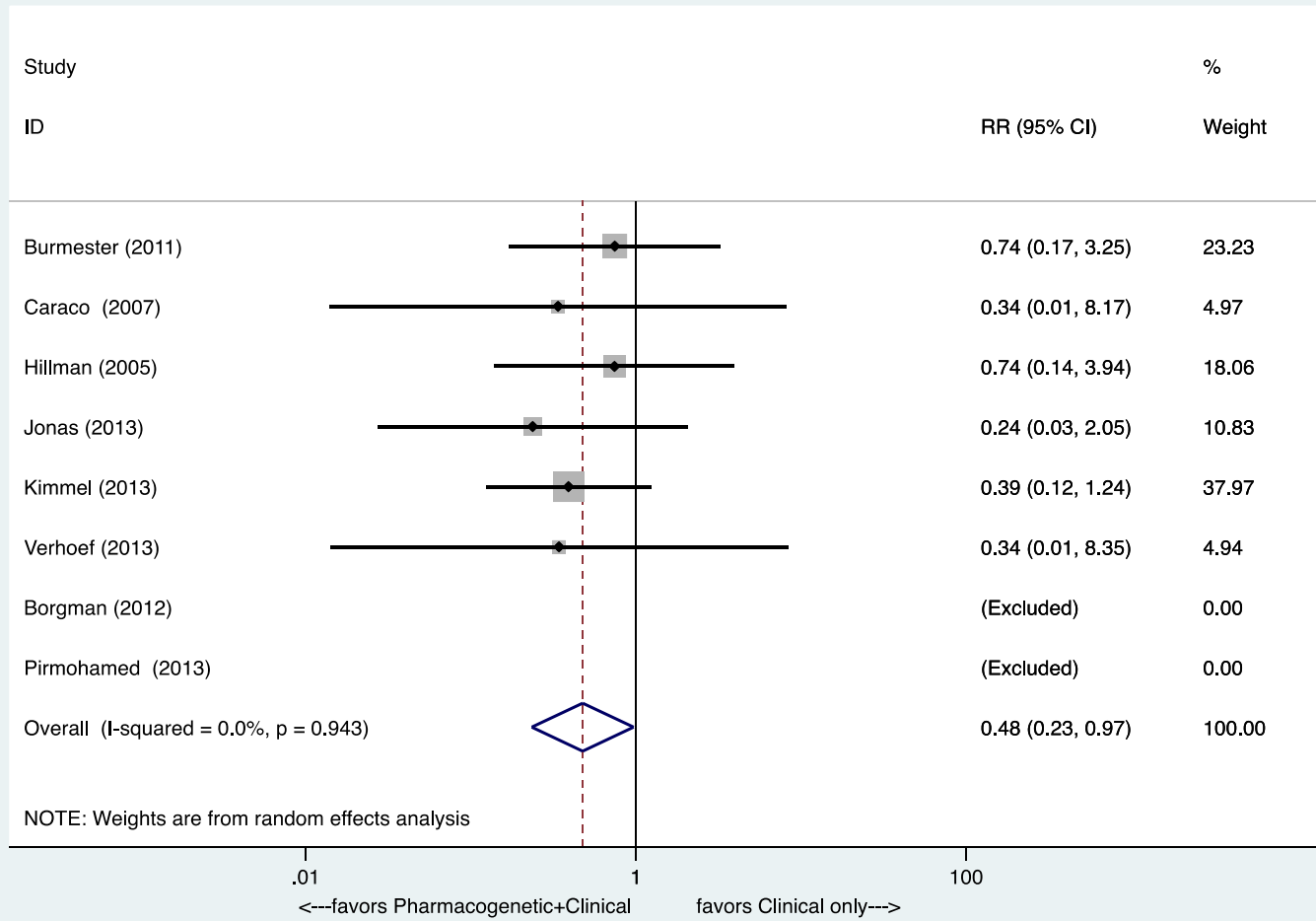


FE vs RE

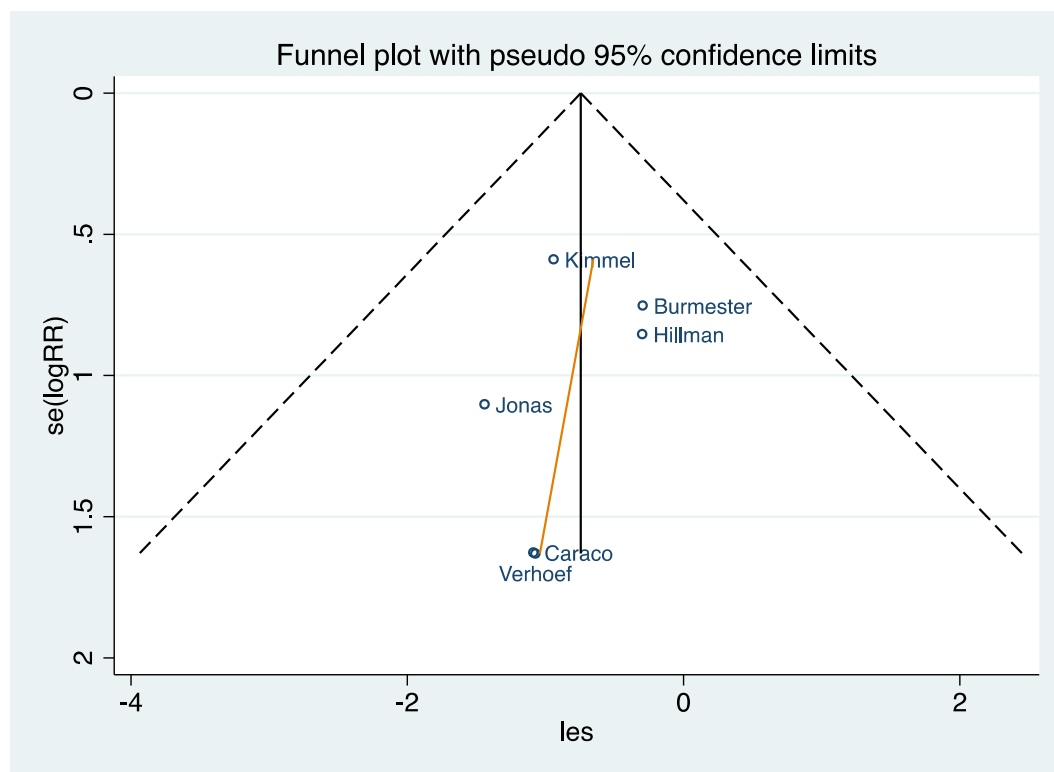
- Se c'è omogeneità, si ammette che esista **una** sola popolazione target, altrimenti la popolazione studiata è assimilabile ad un **mix** di sottopopolazioni che divergono variamente
- I modelli *fixed effects* (FE) forniscono inferenza condizionata, attinente ai soli studi **inclusi** nella meta-analisi, mentre i RE si propongono di generalizzare l'inferenza **oltre** questi limiti
- Se un modello FE è applicato a studi ove $\tau^2 > \text{zero}$, **SE** e **CI** sono probabilmente sottostimati.
- I RE privilegiano la conferma che deriva dalla **molteplicità**
- I RE privilegiano i **piccoli** studi, con potenziale rischio di *publication bias*



Summary Results: Forest Plot



Publication Bias: stima visiva con il Funnel Plot



Ampliamenti e Sviluppi

- **Meta-regressione**
- Meta-analisi cumulativa con spending curves
- **Network meta-analisi**
- **Meta-analisi multivariata**
- **SEM meta-analisi**

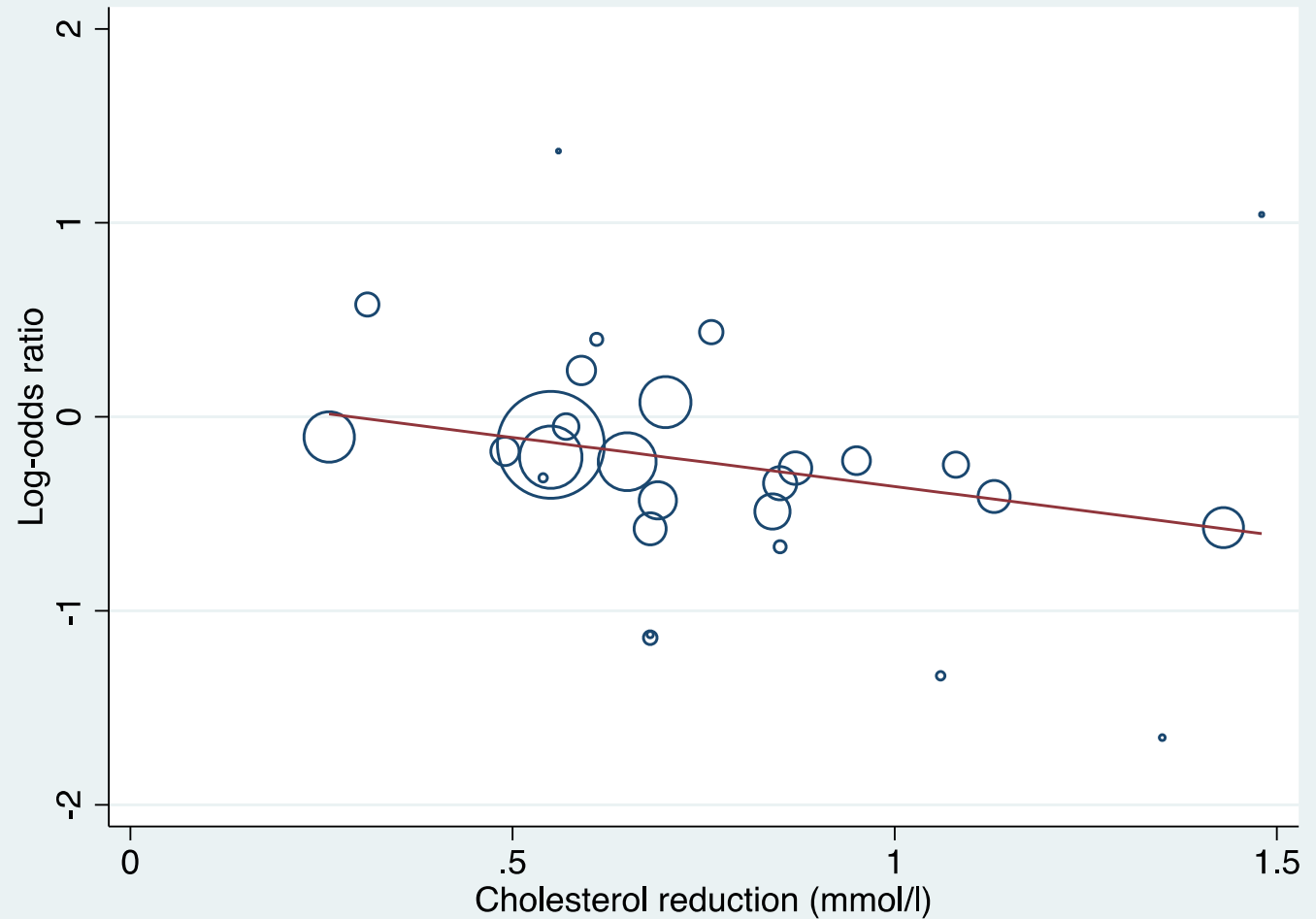


Meta-regressione

Thompson, S. G., and S. Sharp. 1999.

Outcome event: death from IHD od nonfatal myocardial infarction.

Intervention: cholesterol lowering treatments.

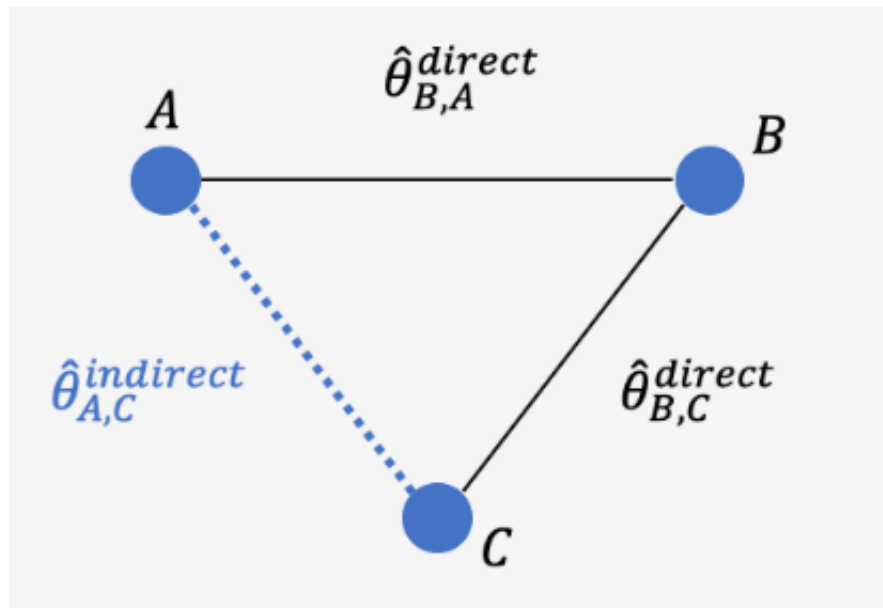
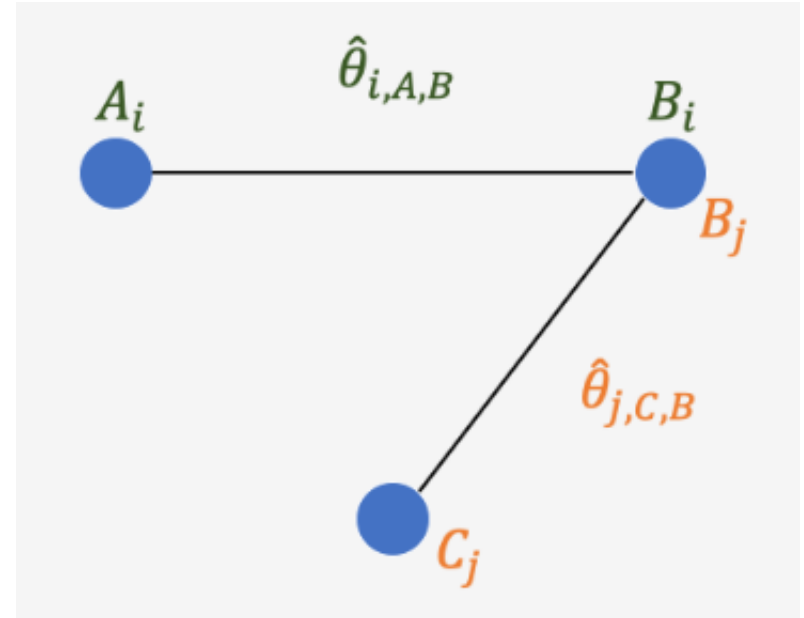
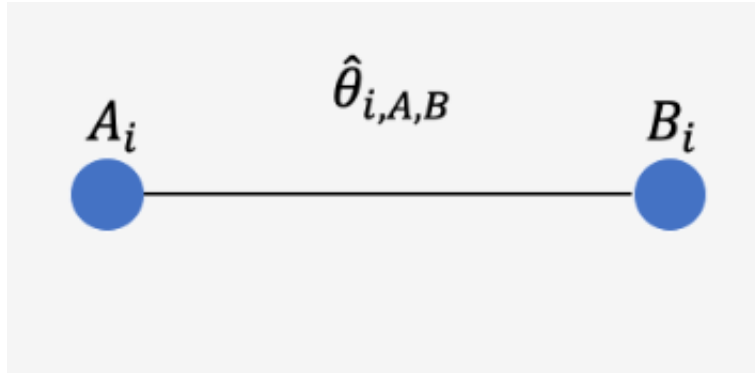


Network / Multiple-treatment meta-analysis

- A volte interessa sapere se un **intervento** (trattamento) è più o meno **efficace** di un **altro** nelle medesime condizioni
- Spesso troviamo pochi studi, o anche nessuno, ove due trattamenti di interesse siano confrontati **direttamente**
- Possiamo ripiegare su confronti **indiretti** se tali interventi siano stati studiati separatamente usando lo **stesso** gruppo di **controllo**
- Il procedimento consente di **integrare** multipli interventi in un intreccio (**network**) di confronti diretti e indiretti
- Vi sono tuttavia intuibili aspetti aggiuntivi di eterogeneità o «**inconsistenza**», peraltro quantificabili

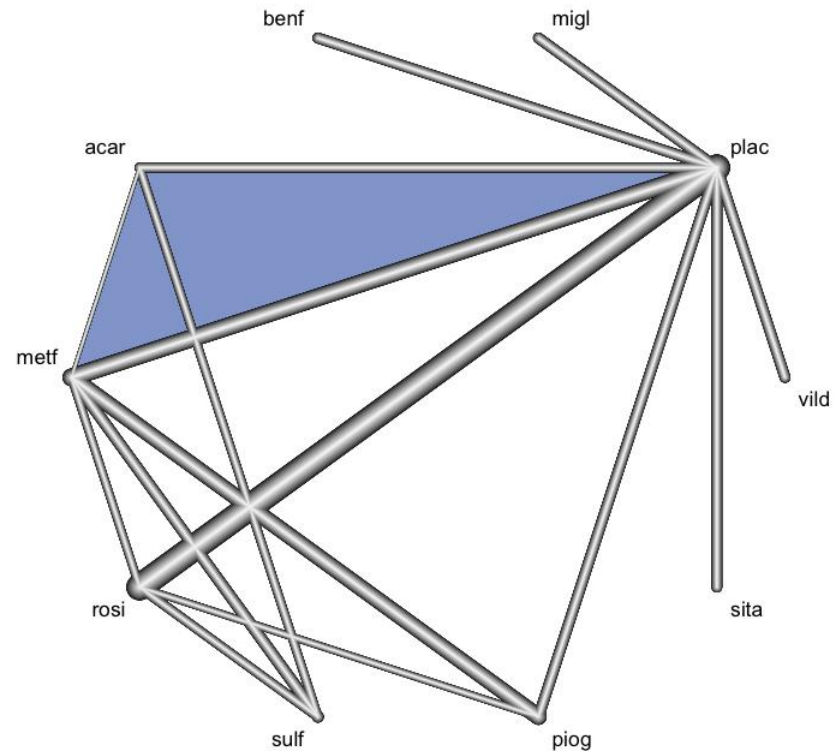


Confronti come *networks*



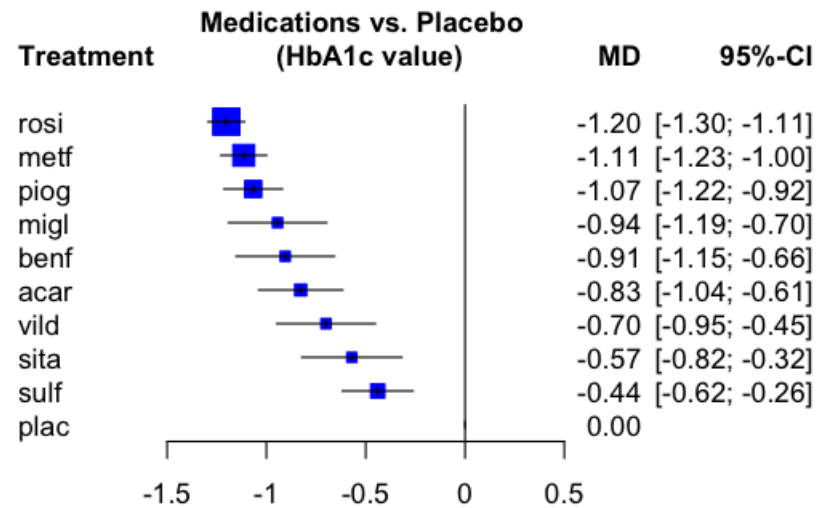
Network: efficacia di ipoglicemizzanti orali

acar = Acarbose
benf = Benfluorex
metf = Metformin
migl = Miglitol
piog = Pioglitazone
plac = Placebo
rosi = Rosiglitazone
sita = Sitagliptin
sulf = Sulfonilurea
vild = Vildagliptin



Senn S, Gavini F, Magrez D, Scheen A (2013): Issues in performing a network meta-analysis. *Statistical Methods in Medical Research*, **22**, 169–89. In: Harrer M et al., 2019.

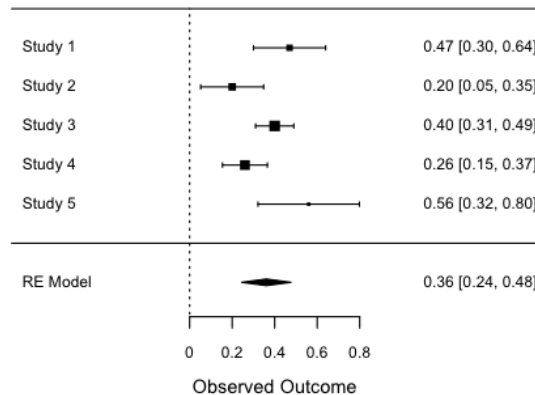
Graduatoria finale



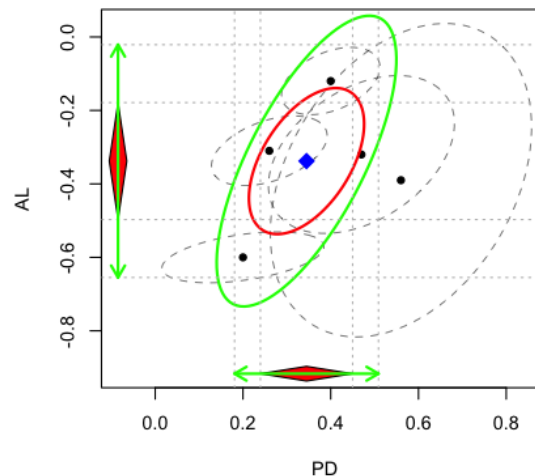
Analisi Multivariata

Berkey et al. (1998).
Surgical and non-surgical treatments for periodontal disease.
The 2 estimated outcomes are average improvements (surgical minus non-surgical, in mm) in probing depth (PD) and attachment level (AL).

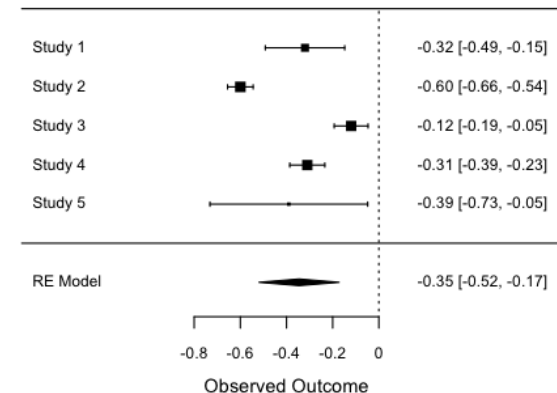
Forest plot of PD



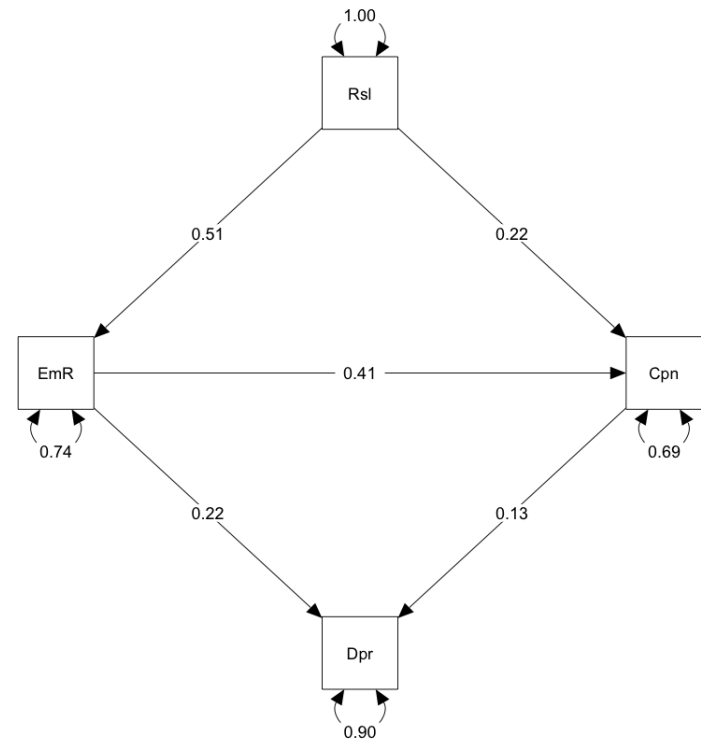
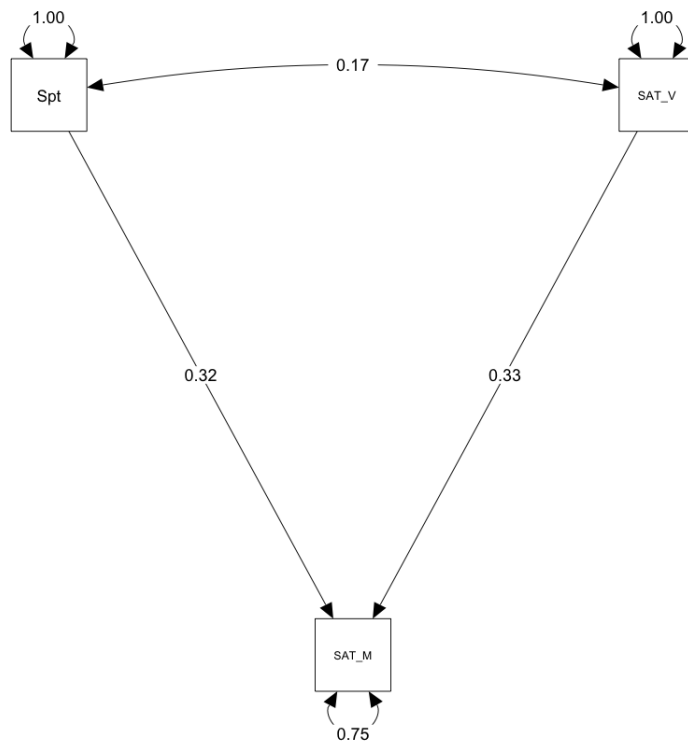
Multivariate meta-analysis



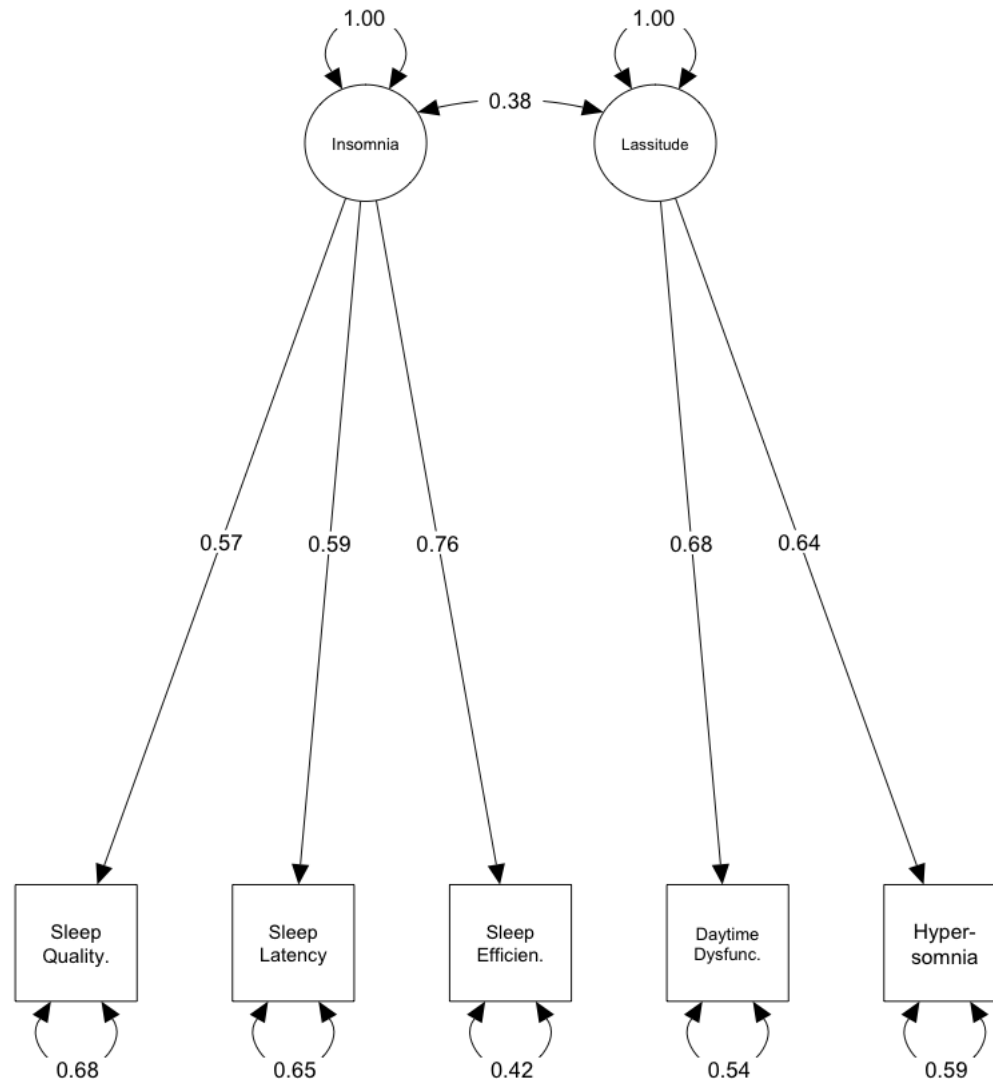
Forest plot of AL



SEM Meta-Analisi su variabili osservate (manifeste)



SEM Meta-Analisi con variabili latenti e manifeste



Riferimenti bibliografici

- Becker, B. J., & Schram, C. M. (1994). Examining explanatory models through research synthesis. In H. Cooper & L. V. Hedges (Eds.), *The handbook of research synthesis* (pp. 357-381). New York: Russell Sage Foundation.
- Cheung, Mike W.-L.. Meta-Analysis (p. 90). 2015 John Wiley & Sons, Ltd. Kindle Edition.
- Fletcher, David, and Mustafa Sarkar. 2013. "Psychological Resilience: A Review and Critique of Definitions, Concepts, and Theory." *European Psychologist* 18 (1). Hogrefe Publishing: 12.
- Franchini M, Mengoli C, Cruciani M, Bonfanti C, Mannucci PM. Effects on bleeding complications of pharmacogenetic testing for initial dosing of vitamin K antagonists: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014 Sep;12(9):1480-7.
- Harrer, M., Cuijpers, P., Furukawa, T.A, & Ebert, D. D. (2019). Doing Meta-Analysis in R: A Hand-on Guide. https://bookdown.org/MathiasHarrer/Doing_Meta_Analysis_in_R/.
- Senn S, Gavini F, Magrez D, Scheen A (2013): Issues in performing a network meta-analysis. *Statistical Methods in Medical Research*, **22**, 169–89
- Thompson, S. G., and S. Sharp. 1999. Explaining heterogeneity in meta-analysis: A comparison of methods. *Statistics in Medicine* 18: 2693–2708.





SAVE THE DATE
WORLD BLOOD DONOR DAY
GLOBAL EVENT
Rome
13 and 14 June 2020

CENTRO
NAZIONALE
SANGUE

Istituto Superiore di Sanità



*Grazie per
l'attenzione!*

