



Con il Patrocinio di



*CORSO*  
**CONFRONTI  
INDIRETTI E  
NETWORK  
META-ANALYSIS**

Coordinatore:

**Dr.ssa Stefania Gori**



**NEGRAR  
24/25 Novembre  
2017**

Centro Formazione  
Ospedale Sacro Cuore  
Don Calabria

# Revisioni sistematiche e meta-analisi: breve introduzione

Negrar, 24 novembre 2017

Ivan Moschetti

# Revisione sistematica

- Una revisione sistematica è una **sintesi** della letteratura biomedica che utilizza **metodi espliciti** per la **ricerca** sistematica, la **valutazione** critica e la sintesi della letteratura mondiale su un argomento **specifico**.

The Concept of a Systematic Review



# Cosa è una RS?

- Una revisione che è stata realizzata attraverso un approccio **scientifico rigoroso**, per ridurre gli errori sistematici e casuali, in un modo documentato nei materiali e metodi.
- Una revisione sistematica **può includere, o meno, una metanalisi**: un'analisi statistica dei risultati degli studi indipendenti che ha, generalmente, come obiettivo di produrre una singola stima numerica dell'effetto del trattamento.

*Chalmers I and Altman DG, 1995*

# Revisioni narrative **VS** Revisioni Sistematiche

- Le Revisioni tradizionali, obiettivi molto ampi, basate su una ricerca non sistematica delle evidenze disponibili per reperibilità, accessibilità linguistica, sintonia con le idee dell'autore
- Nelle Revisioni Sistematiche, protocollo che definisce un preciso obiettivo e descrive fonti e metodi utilizzati per ricercare, selezionare e sintetizzare gli studi primari

# Revisione tradizionale

- Paragonabile al **capitolo** di un libro
- **Non esplicita** il metodo di **selezione, sintesi** ed **interpretazione** delle evidenze
- Complicato fare una valutazione critica  
riproducibile
- Obiettivi molto **ampi**
- Spesso fatte su commissione (conflitto Int.)

**Perché sono utili le RS?**

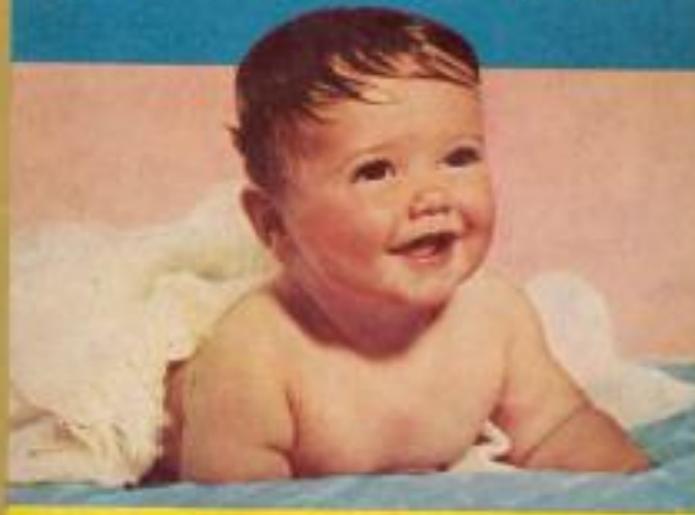
50c



EE-148

DR. BENJAMIN SPOCK

# BABY AND CHILD CARE



The Complete Book FORGET NOTHING

The most widely recommended handbook for parents ever published—  
Authoritative, illustrated, indexed

Over 19,000,000 copies sold

**Benjamin McLane Spock** (New Haven, 2 maggio 1903 – La Jolla, 15 marzo 1998) - pediatra statunitense

- fama con la pubblicazione del libro: ***Common Sense Book of Baby and Child Care.***

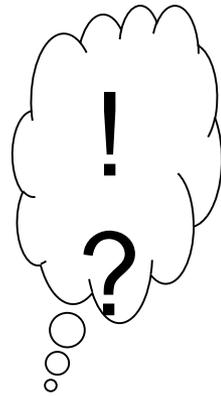
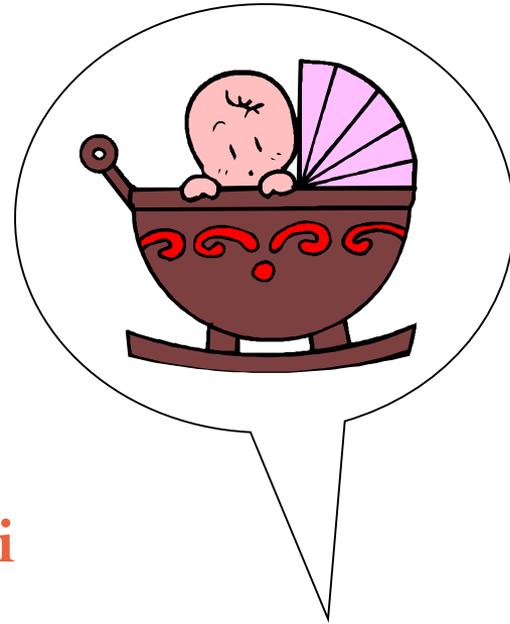
Il libro venne **pubblicato** per la prima volta nel **1946** e fu tradotto in tutte le principali lingue del mondo; fu uno dei **maggiori successi editoriali** dell'immediato dopoguerra, vendendo per circa un decennio un milione di copie all'anno e raggiungendo, **nel 2011**, un volume complessivo di vendite di circa **50 milioni** di copie. Spock aveva avuto l'abilità di trattare temi molto popolari (soprattutto presso le donne), come la gravidanza, il parto, l'alimentazione e le cure del bambino, con un linguaggio semplice e brillante, spregiudicato e anticonformista, presentando progressi e orientamenti della ginecologia e della pediatria come novità rivoluzionarie derivanti anche dalla sua esperienza professionale.

## Scenario: 1970 – reparto di ostetricia

Madre primipara, spaventata dalla “**morte in culla**”, alla dimissione dal reparto dopo il parto, **chiede:**

**Qual è la posizione migliore in cui porre il neonato durante il sonno ?**

Il medico di stanza scrupoloso commissiona allo specializzando una **ricerca bibliografica ...**

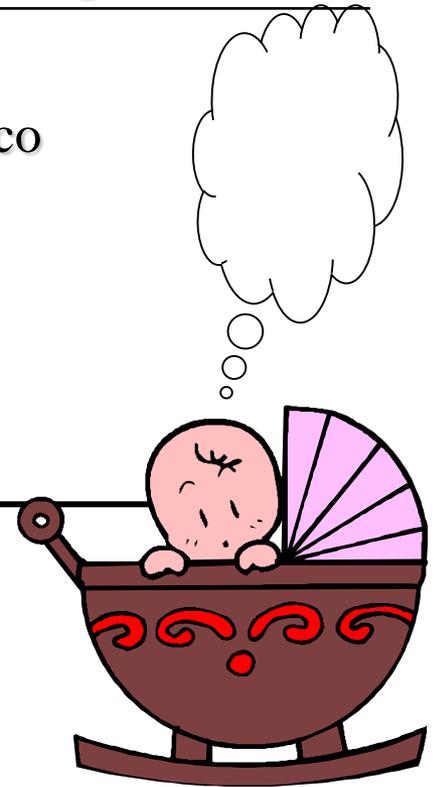


# Scenario: 1970 – reparto di ostetricia

## Ricerca Bibliografica:

Testo	Posizione consigliata
Mollon 1967 1° ed.	Supina
Potts 1967 1° ed.	Prona o fianco
Illingworth & Illingworth 1968 4° ed.	Indifferente
Illingworth 1968 4° ed.	Prona
Mollon 1968 2° ed.	Supina
Spock 1969 3° ed.	Prona

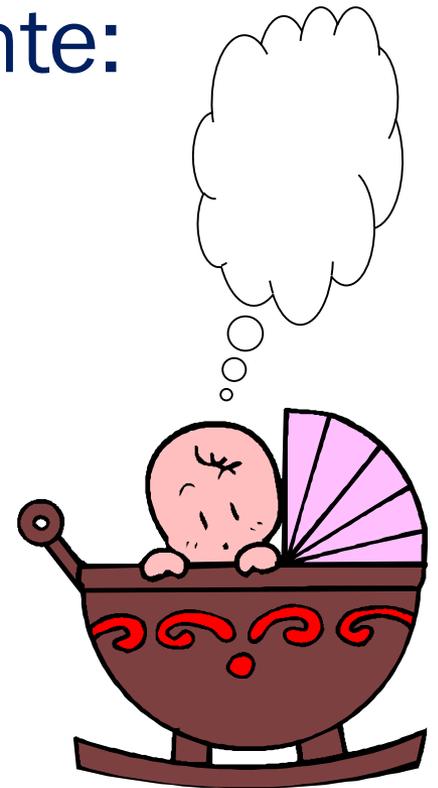
... nella lettera di dimissione, tra le raccomandazioni, viene riportato che *la posizione migliore del neonato nella culla, durante il sonno, è quella **prona (pancia in giù)***



...ancora sulla posizione del lattante:

Facoltà di Medicina

Anni 90



# Dal testo consigliato per l'esame di pediatria

- Dalla edizione 1990 e dalla edizione 1997:

- Sulla morte in culla: 5 (cinque) righe

- Possibile causa: shock anafilattico da latte vaccino
- 1-2 casi per 1000 nati vivi
- Prima causa di morte tra 1 e 12 mesi

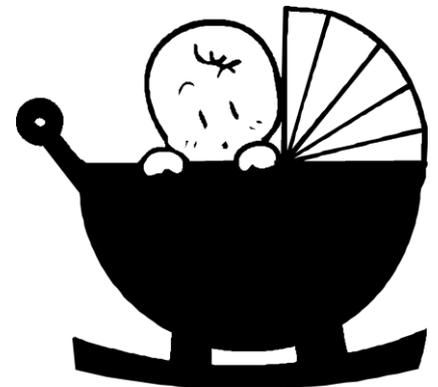
- Sulla posizione dei lattanti nel sonno, riportata per terapia del reflusso gastro-esofageo:

- “Corretta posizione: prona e su un letto tenuto leggermente inclinato”



Alcune possibile conseguenze di  
questo modo di procedere:

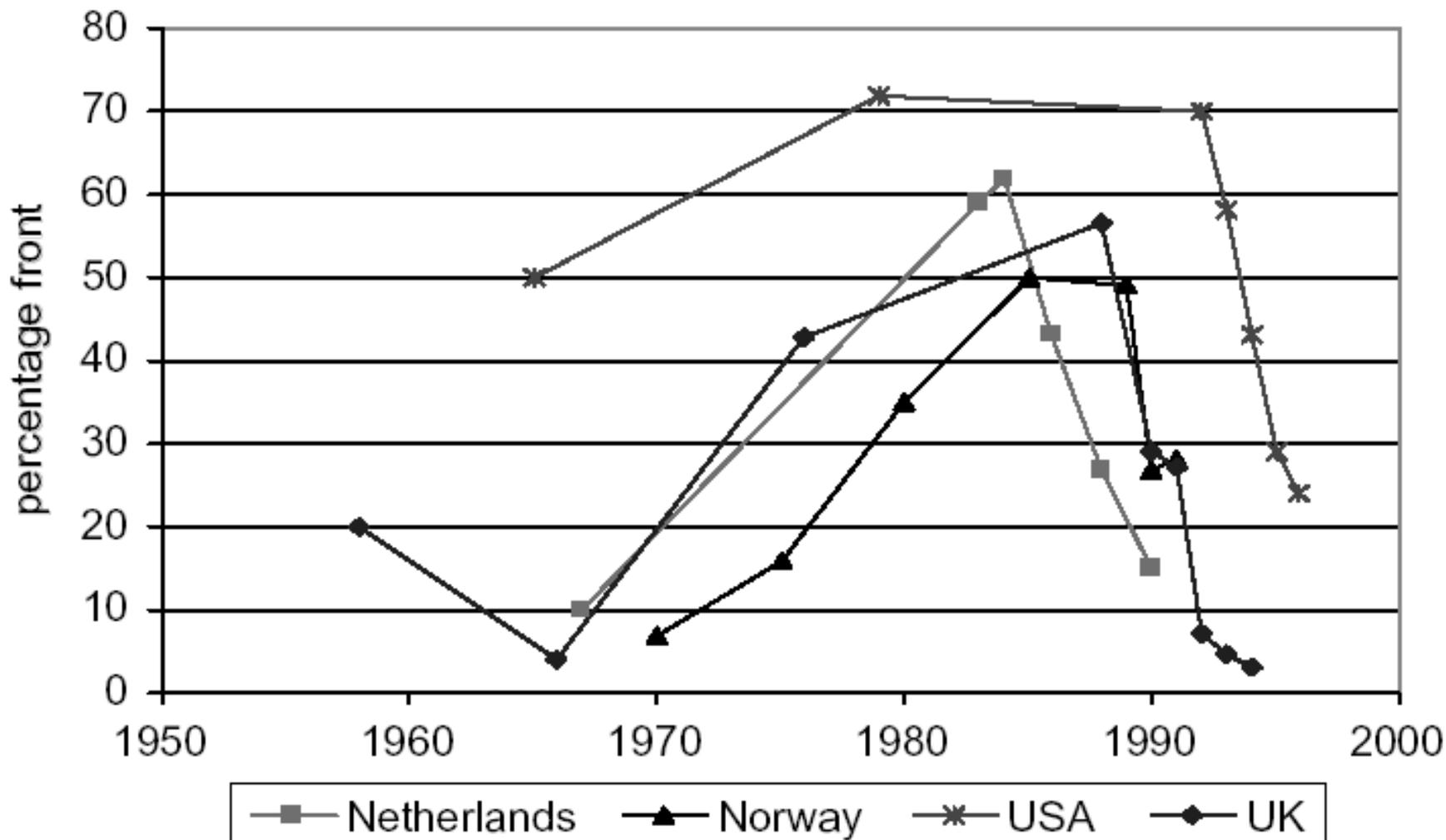
**una strage silenziosa**



# - Morte in culla



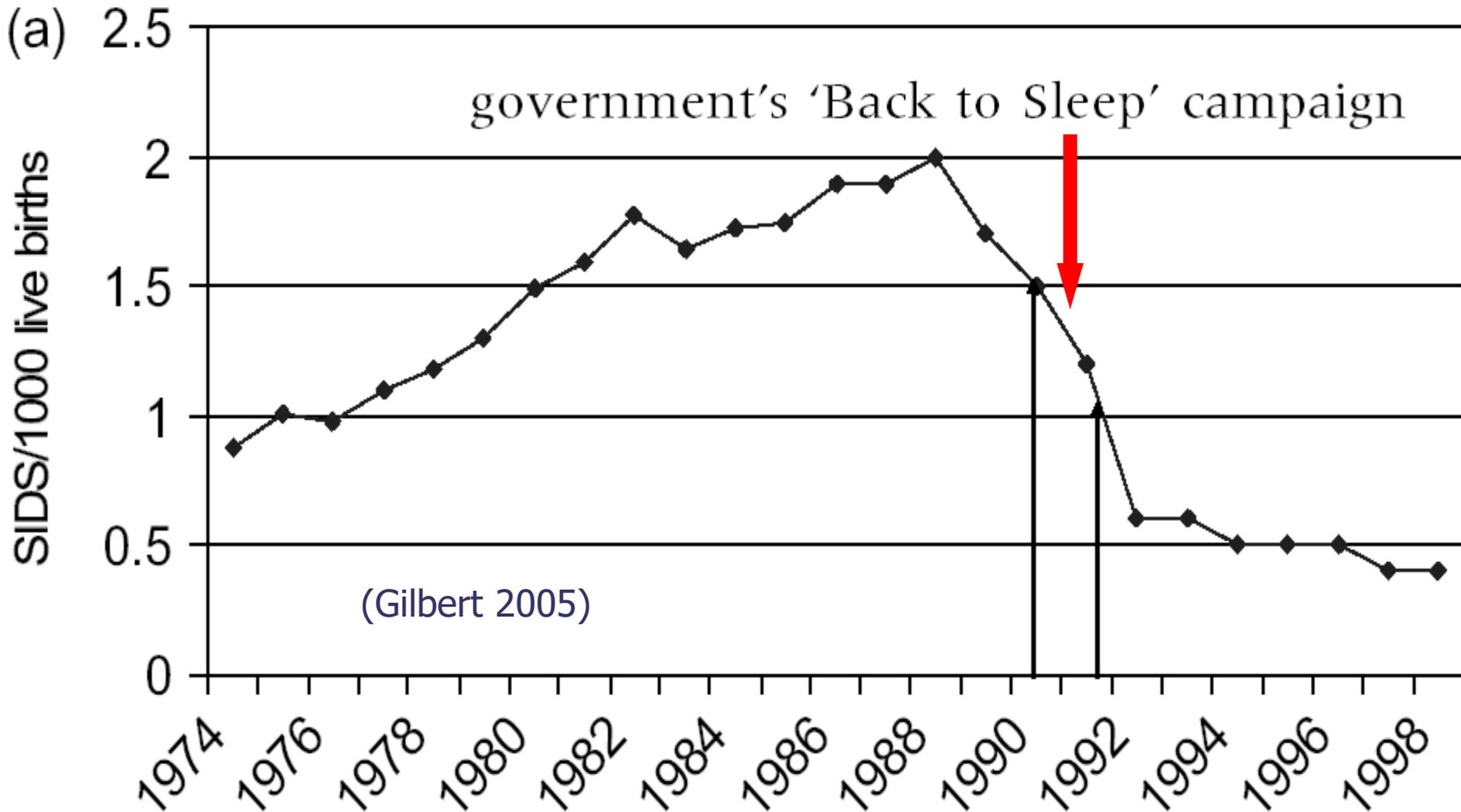
Frequenza della posizione prona del lattante nel sonno



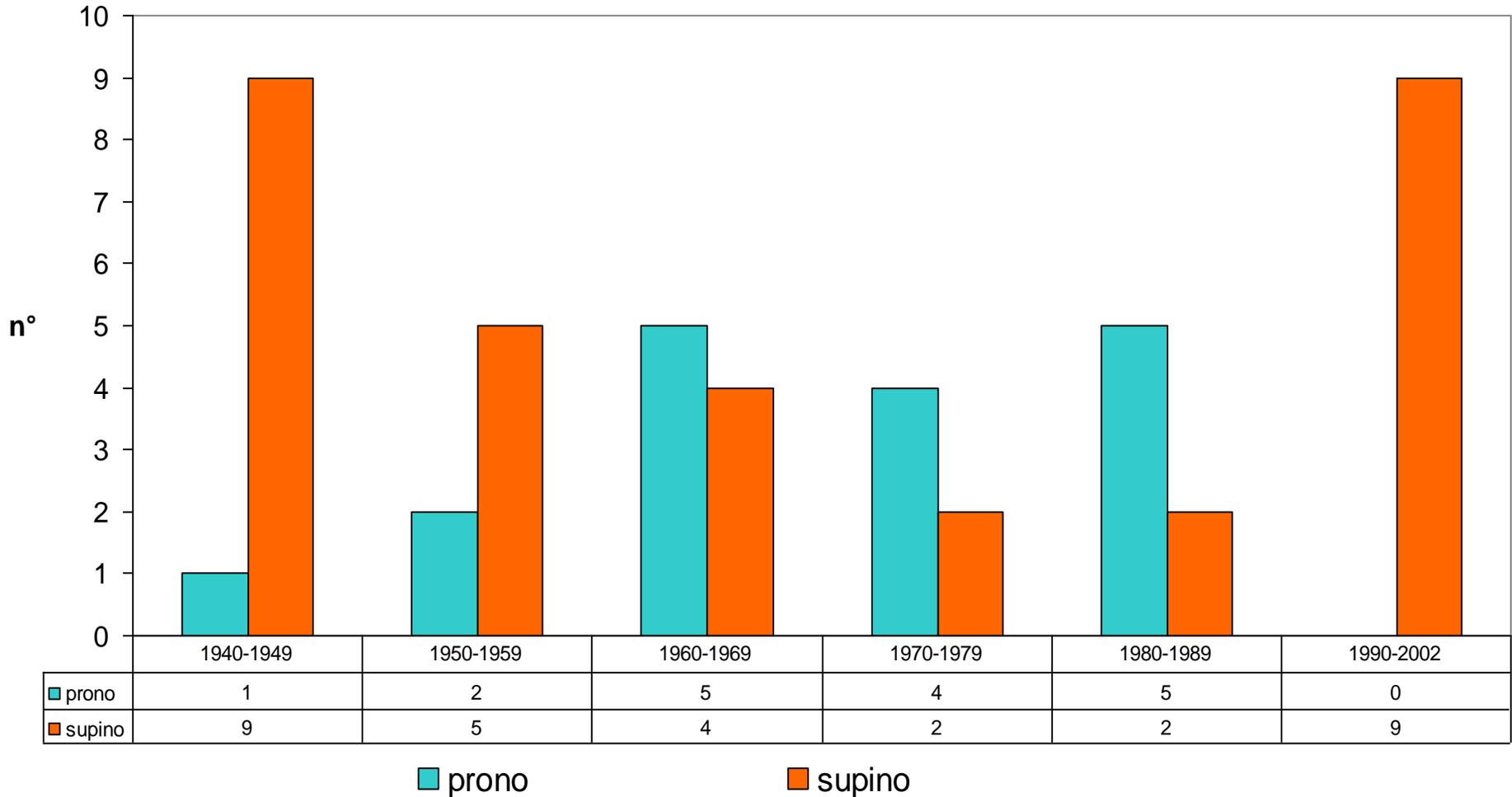
(Gilbert 2005)

# Morte in culla

Incidenza della morte in culla: Time trend in UK



# Raccomandazioni sulle posizioni del sonno nel lattante: letteratura inglese



(Gilbert 2005)

---

Int. J. Epidemiol. Advance Access published April 20, 2005

Published by Oxford University Press on behalf of the International Epidemiological Association  
© The Author 2005; all rights reserved.

*International Journal of Epidemiology*  
doi:10.1093/ije/dy1888

---

# Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of recommendations from 1940 to 2002

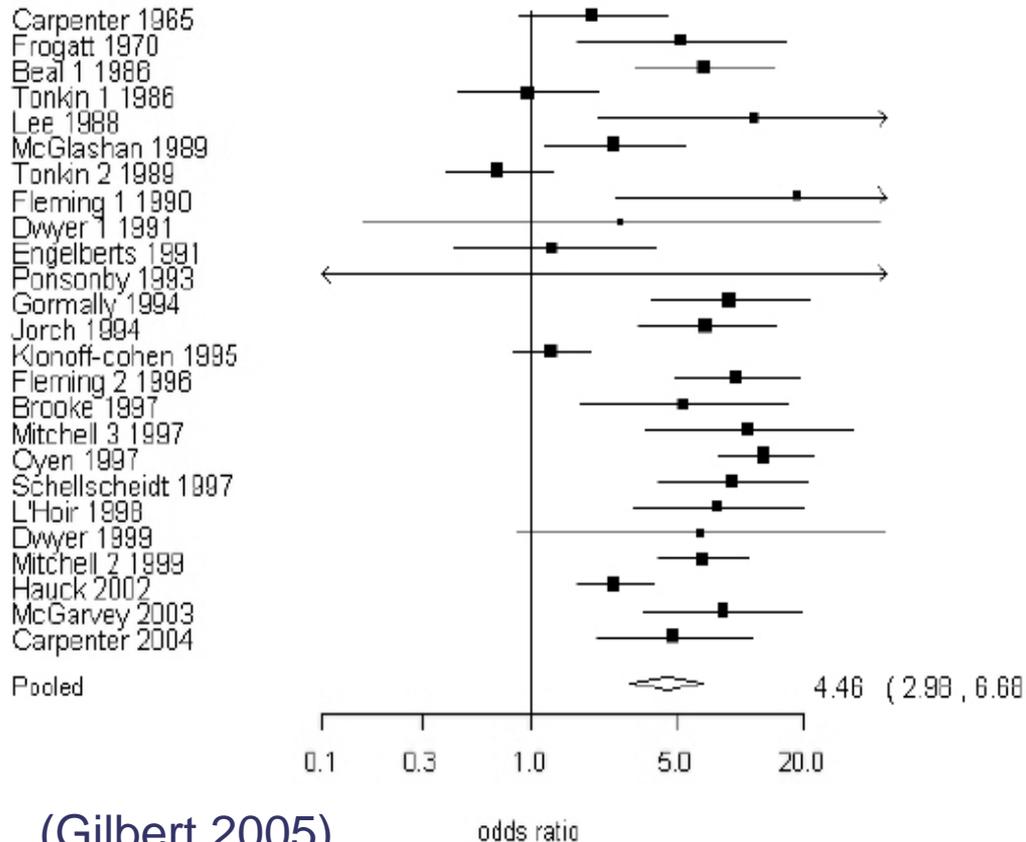
Ruth Gilbert,<sup>1\*</sup> Georgia Salanti,<sup>2</sup> Melissa Harden<sup>1</sup> and Sarah See<sup>1,3</sup>

# Morte in culla

Metanalisi degli studi epidemiologici sulla posizione prona e rischio di morte del lattante nel sonno



(a) Study



(Gilbert 2005)

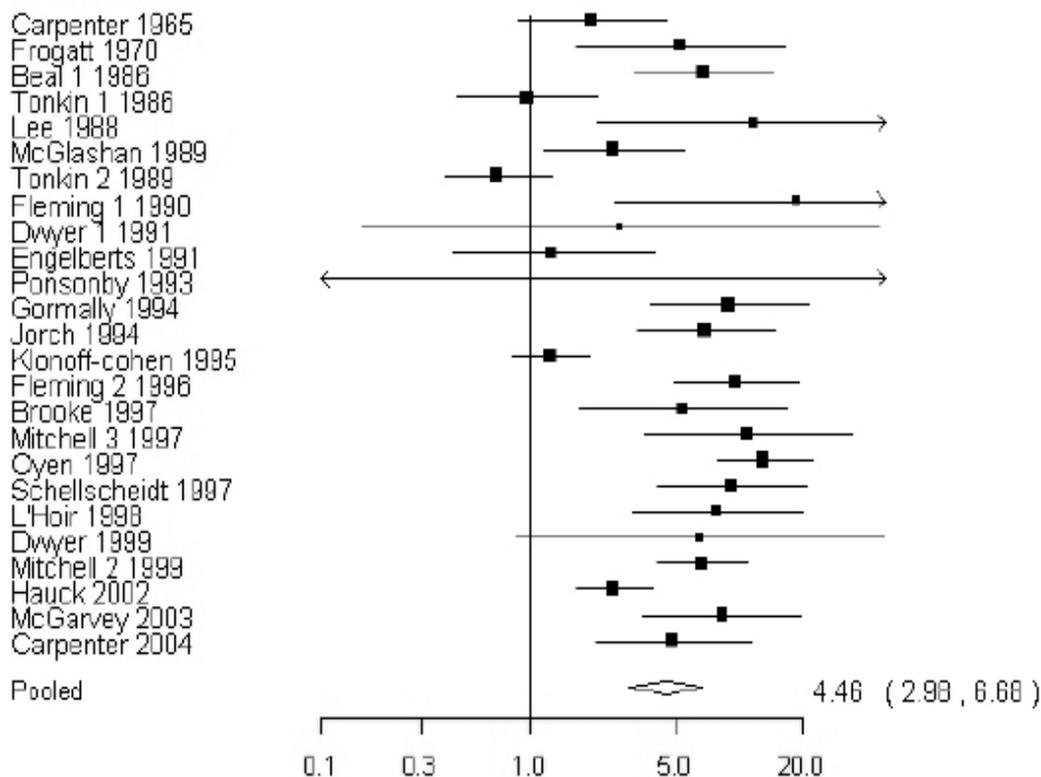
prone position better ← → prone position worse

# Morte in culla

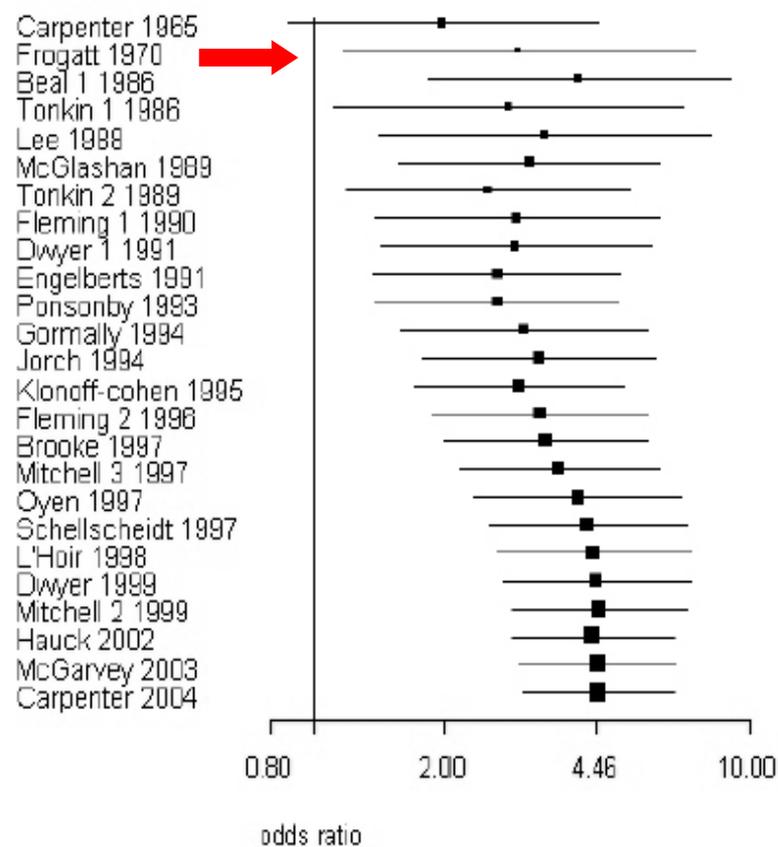


## Meta analisi CUMULATIVA

(a) Study



(b) Study



(Gilbert 2005)

prone position better ← → prone position worse

prone position better ← → prone position worse

# Morte in culla

Gilbert 2005:



- La raccomandazione di **tenere il neonato in culla in posizione prona è proseguita per circa 50 anni** senza tener conto dell'**evidenza disponibile** già dal **1970** che la posizione prona era dannosa
- **Una revisione sistematica** dei fattori di rischio prevenibili per evitare la morte in culla avrebbe permesso a partire **dal 1970** di **conoscere** che la posizione prona era dannosa e avrebbe **evitato** più di **10.000** morti in **Gran Bretagna** e almeno **50.000** tra **Europa, Stati Uniti e Australia**.

# Caratteristiche delle RS (1)

- Chiara definizione del titolo e dell'obiettivo;
- Strategia di ricerca esaustiva che risponda agli obiettivi della RS (studi rilevanti) per includere sia gli studi pubblicati che i non pubblicati;
- Criteri di inclusione/esclusione adottati esplicitati e motivati;
- Lista esaustiva di tutti gli studi identificati;
- Presentazione chiara delle caratteristiche di ogni studio incluso e analisi della loro qualità metodologica;

# Caratteristiche delle RS (2)

- Lista degli studi esclusi e motivazione dell'esclusione;
- Analisi trasparente dei risultati degli studi eleggibili utilizzando tecniche di sintesi statistica (meta-analisi) se appropriato e possibile;
- Analisi di sensibilità dei dati se appropriate e possibili;
- Stesura di un rapporto finale che presenti chiaramente l'obiettivo, descriva i materiali e metodi e riporti i risultati.

# Principi di una meta-analisi

## Una meta-analisi può:

- **Combinare** i risultati dei singoli studi per ottenere una **stima complessiva** dell'effetto del trattamento;
- Esplorare l'**eterogeneità** tra gli studi **e** le relative **fonti** di eterogeneità).

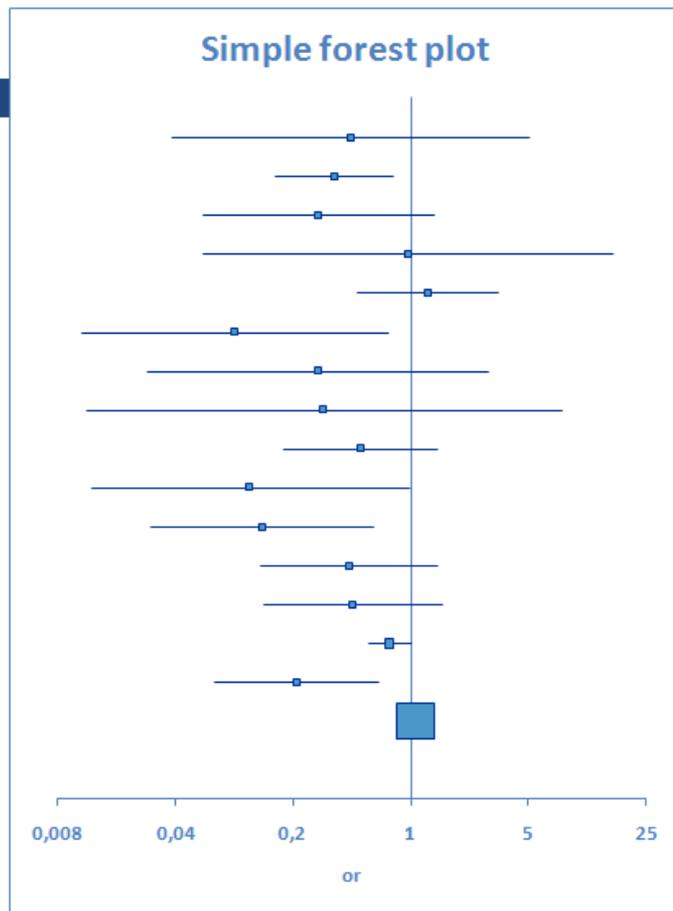
NB: una **revisione sistematica** non si conclude forzatamente con una **meta-analisi**.

# When can/should you do a meta-analysis?

- When more than one study has estimated an effect
- When there are no differences in the study characteristics that are likely to substantially affect outcome
- When the outcome has been measured in similar ways
- When the data are available (take care with interpretation when only some data are available)

# Forest plot (meta-graph) analitico

author	year	n[I]	N[I]	n[C]	N[C]	Weight
Morton	1984	1	40	2	36	0,06%
Rasmussen	1986	9	135	23	135	0,54%
Smith	1986	2	200	7	200	0,14%
Abraham	1987	1	48	1	46	0,05%
Feldstedt	1988	10	150	8	148	0,39%
Schechter	1989	1	59	9	56	0,08%
Ceremuzyansk	1989	1	25	3	23	0,07%
Bertschat	1989	0	22	1	21	0,03%
Singh	1990	6	76	11	75	0,32%
Pereira	1990	1	27	7	27	0,08%
Schechter 1	1991	2	89	12	80	0,15%
Golf	1991	5	23	13	33	0,24%
Thogersen	1991	4	130	8	122	0,24%
LIMIT-2	1992	90	1159	118	1157	4,33%
Schechter 2	1995	4	107	17	108	0,28%
ISIS-4	1995	2216	29011	2103	29039	92,99%



or	ci-	ci+	p
0,44	0,04	5,02	0,51
0,35	0,15	0,78	0,01
0,28	0,06	1,36	0,11
0,96	0,06	15,77	0,98
1,25	0,48	3,26	0,65
0,09	0,01	0,74	0,02
0,28	0,03	2,88	0,28
0,30	0,01	7,88	0,47
0,50	0,17	1,43	0,19
0,11	0,01	0,97	0,05
0,13	0,03	0,60	0,01
0,43	0,13	1,44	0,17
0,45	0,13	1,54	0,21
0,74	0,56	0,99	0,04
0,21	0,07	0,64	0,01
1,06	1,00	1,13	0,07

## META-ANALYSIS

### General

Number of studies	16
Number of participants	62607 (62607)

### OR (MH) - Fixed effect model

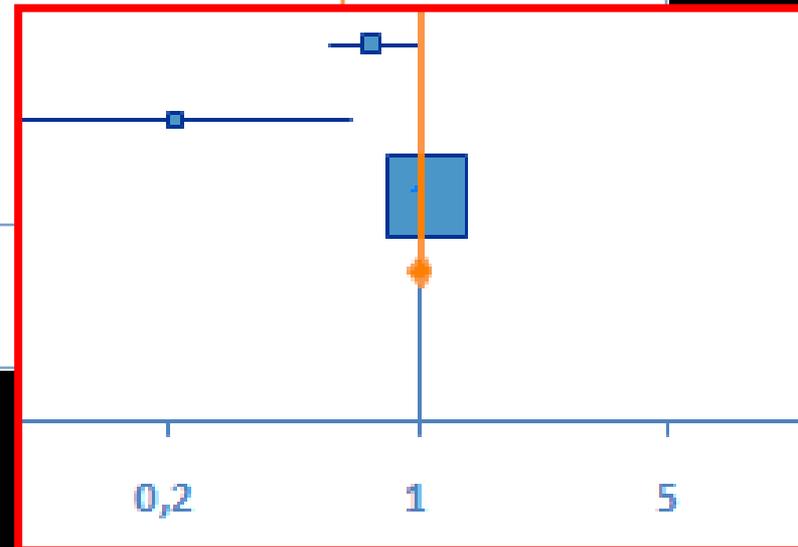
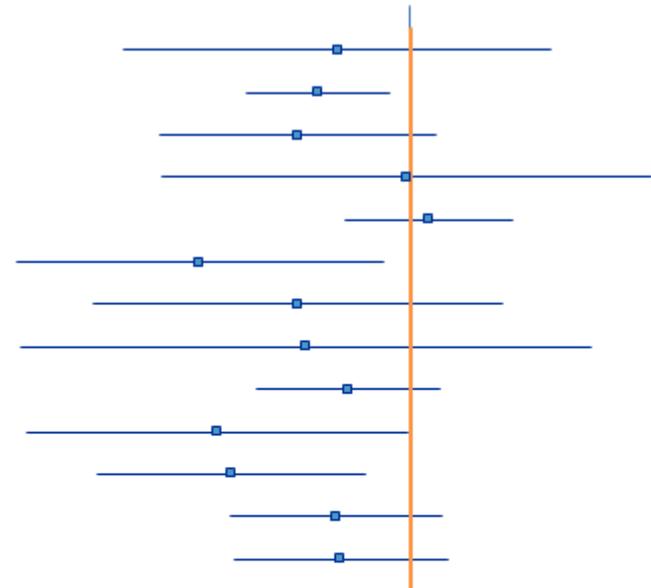
Meta-analysis outcome	1,0063
95% CI lower limit	0,9482
95% CI upper limit	1,068
z	0,2073
p-value (two-tailed)	0,8358

### Heterogeneity

Q	47,1363
p-value (two-tailed)	< 0,0001

I <sup>2</sup>	68,18%
95% CI lower limit	46,53%
95% CI upper limit	81,06%

## Synthesis forest plot



## **Could we just add the data from all the trials together?**

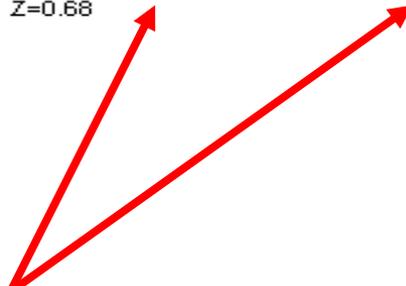
- One approach to combining trials would be to add all the treatment groups together, add all the control groups together, and compare the totals
- This is wrong for several reasons, and it can give the wrong answer

**Comparison: Any steroid administered in any dose against no steroid**

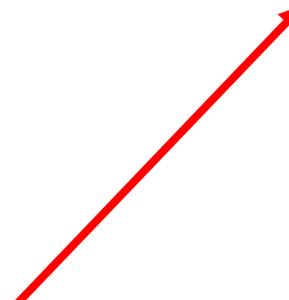
**Outcome: Death at end of follow up period**

Study	Expt n/N	Ctrl n/N	Relative Risk (95%CI Fixed)	Weight %	RR (95%CI Fixed)
Alexander 1972	16 / 55	22 / 55		6.6	0.73 [0.43, 1.23]
Braakman 1983	44 / 81	47 / 80		14.2	0.92 [0.70, 1.21]
Chacon 1987	1 / 5	0 / 5		0.2	3.00 [0.15, 59.89]
Cooper 1979	26 / 49	13 / 27		5.0	1.10 [0.69, 1.77]
Dearden 1986	33 / 68	21 / 62		6.6	1.43 [0.94, 2.19]
Faupel 1976	16 / 67	16 / 28		6.8	0.42 [0.24, 0.71]
Gaab 1994	19 / 133	21 / 136		6.2	0.93 [0.52, 1.64]
Giannotta 1984	34 / 72	7 / 16		3.4	1.08 [0.59, 1.98]
Grumme 1995	38 / 175	49 / 195		13.9	0.86 [0.60, 1.25]
Hernesniemi 1979	35 / 81	36 / 83		10.7	1.00 [0.70, 1.41]
Pitts 1980	114 / 201	38 / 74		16.7	1.10 [0.86, 1.42]
Ransohoff 1972	9 / 17	13 / 18		3.8	0.73 [0.43, 1.25]
Saul 1981	8 / 50	9 / 50		2.7	0.89 [0.37, 2.12]
Stubbs 1989	13 / 98	5 / 54		1.9	1.43 [0.54, 3.80]
Zagara 1987	4 / 12	4 / 12		1.2	1.00 [0.32, 3.10]
xZarate 1995	0 / 30	0 / 30		0.0	Not Estimable
<b>Total (95%CI)</b>	<b>410 / 1194</b>	<b>301 / 925</b>		<b>100.0</b>	<b>0.96 [0.85, 1.08]</b>

Chi-square 18.11 (df=14) Z=0.68



If we add up the columns we get 34.3% vs 32.5% , a RR of 1.06, a higher chance of death in the steroids group



From a meta-analysis, we get RR=0.96 , a lower chance of death in the steroids group

.1 .2 1 5 10  
Steroid better Steroid worse

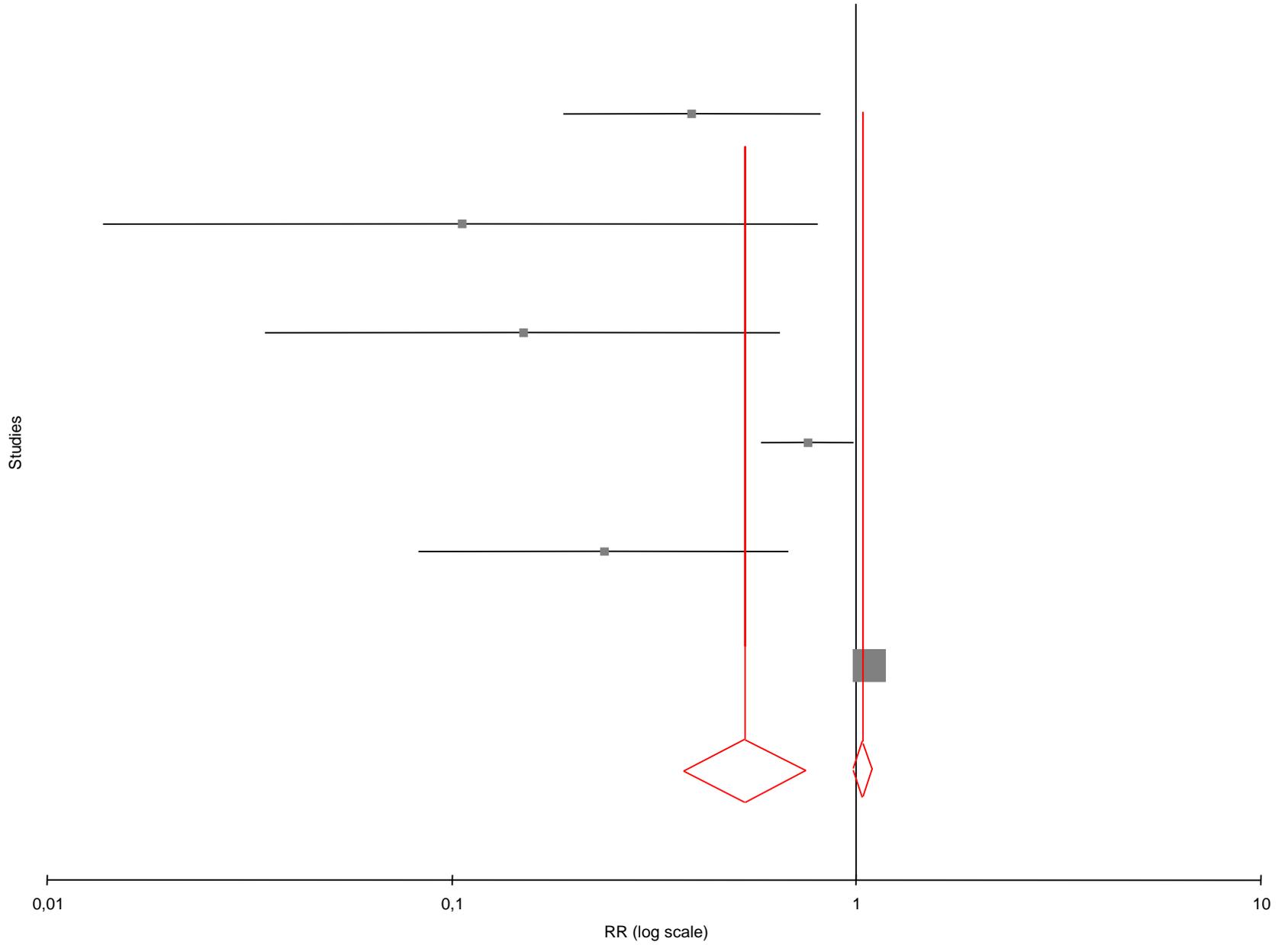
# L'intervento funziona?

Valore neutro ("nullo")	Esito sfavorevole (es. morte)	Esito favorevole (es. smettere di fumare)	Effetto avverso (es. vomito)
L'intervento non ha effetto	L'intervento funziona	L'intervento funziona	L'intervento funziona
$RD = 0$	$RD < 0$	$RD > 0$	$RD < 0$
$RR = 1$	$RR < 1$	$RR > 1$	$RR < 1$
$OR = 1$	$OR < 1$	$OR > 1$	$OR < 1$

**RD: Risk Difference**

**RR: Relative Risk**

**OR: Odds Ratio**

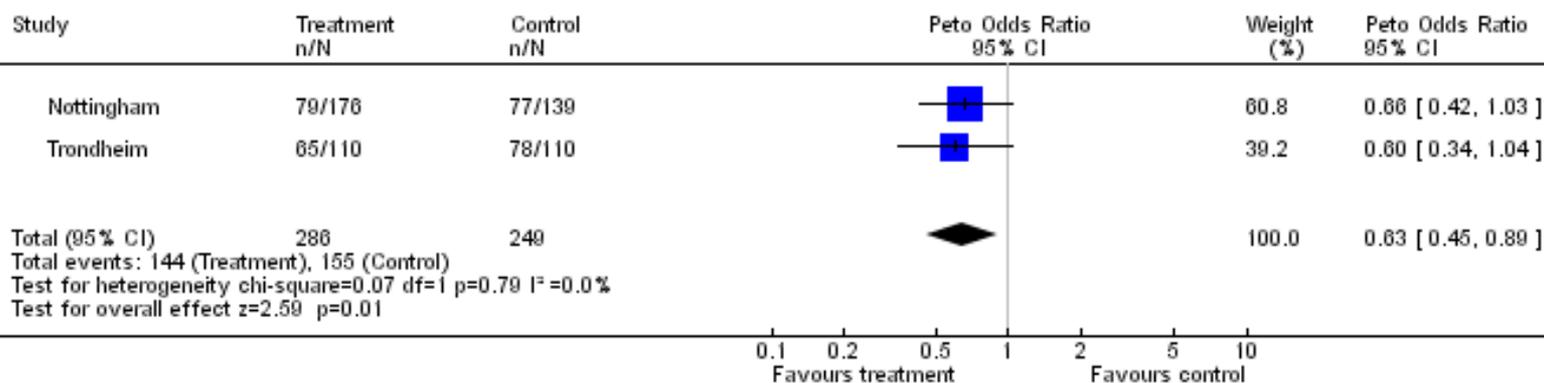


# Come si decide quanto pesa uno studio?

- Il peso è proporzionale al contributo informativo dello studio alla capacità di effettuare una stima
- Studi di ampie dimensione e/o con molti eventi potrebbero contribuire di più
- In gergo sono quelli più precisi
  
- Ma tutto è relativo ... tutti gli studi stanno misurando lo stesso effetto?

# Esempio di Metaview

Review: Organised inpatient (stroke unit) care for stroke  
Comparison: 01 Organised stroke unit care vs Alternative service  
Outcome: 05 Death at five years follow up



## What is heterogeneity?

- Heterogeneity is variation between the studies' results

# What is **heterogeneity**?

Differences between studies with respect to:

**Clinical** heterogeneity (clinical diversity)

- *Participants*
  - e.g. conditions under investigation, eligibility criteria for trials, geographical variation
- *Interventions*
  - e.g. intensity / dose / duration, sub-type of drug, mode of administration, experience of practitioners, nature of the control (placebo/none/standard care)
- *Outcomes*
  - e.g. definition of an event, follow-up duration, ways of measuring outcomes, cut-off points on scales

# What is **heterogeneity**?

Differences between studies with respect to:

**Methodological** heterogeneity (methodological diversity)

- *Design*
  - e.g. randomised vs non-randomised, crossover vs parallel group vs cluster randomised, pre-test and long follow up
- *Conduct*
  - e.g. allocation concealment, blinding etc, approach to analysis, imputation methods for missing data

# What is heterogeneity?

What do we do if there *is* statistical heterogeneity?

- Variation in the *true effects* underlying the studies
- ...which may manifest itself in **more observed variation than expected by chance alone**
- May be due to **clinical diversity** (different treatment effects) or **methodological diversity** (different biases)

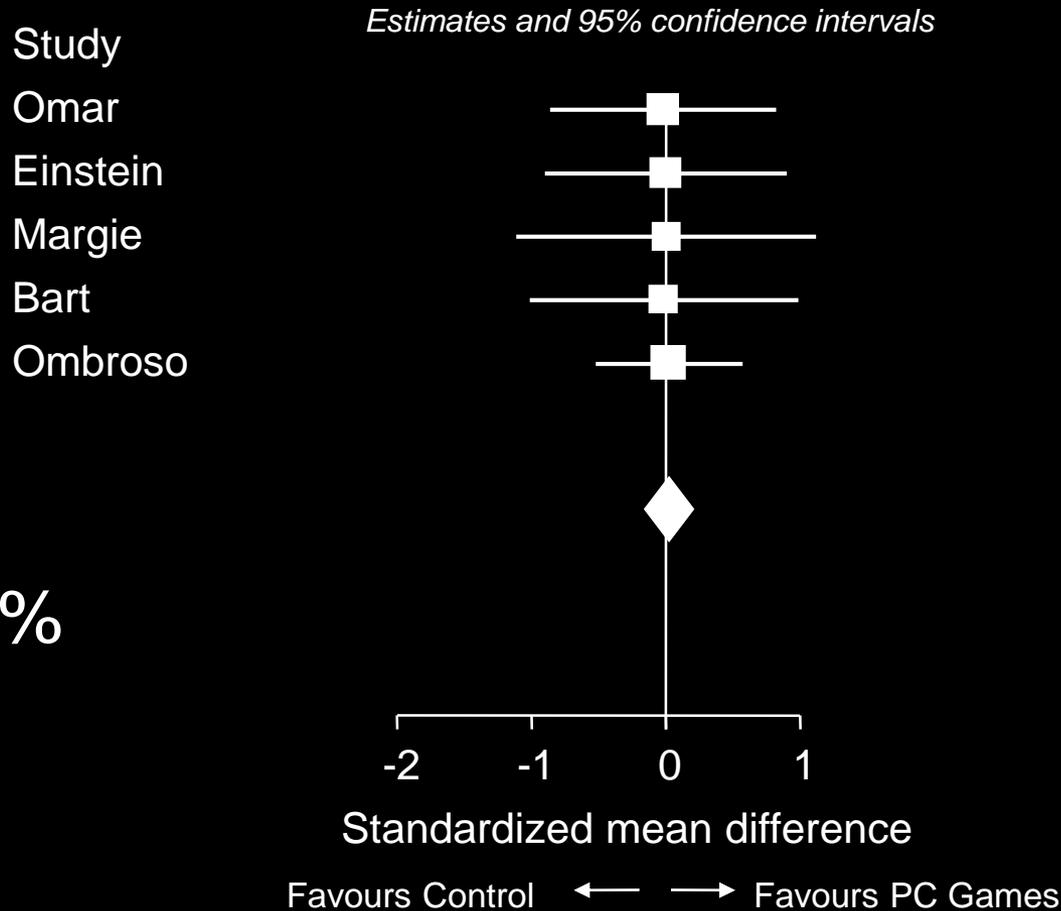
Come si misura questa  
eterogeneità?

- Confidence interval overlapping **Eyeball test**
- **Cochran's Q**: to assess whether observed differences in results are compatible with change alone  
 $\chi^2$  distribution; low power (small number of studies, small sample size)  
 $p < 0.10$  (heterogeneity)
- **I<sup>2</sup>** quantifying heterogeneity (describes the percentage of variation across studies that is due to heterogeneity rather than chance)  
0-40% might not be important  
30-60% may represent moderate heterogeneity  
50-90% may represent substantial heterogeneity  
75-100% considerable heterogeneity
- Tau....

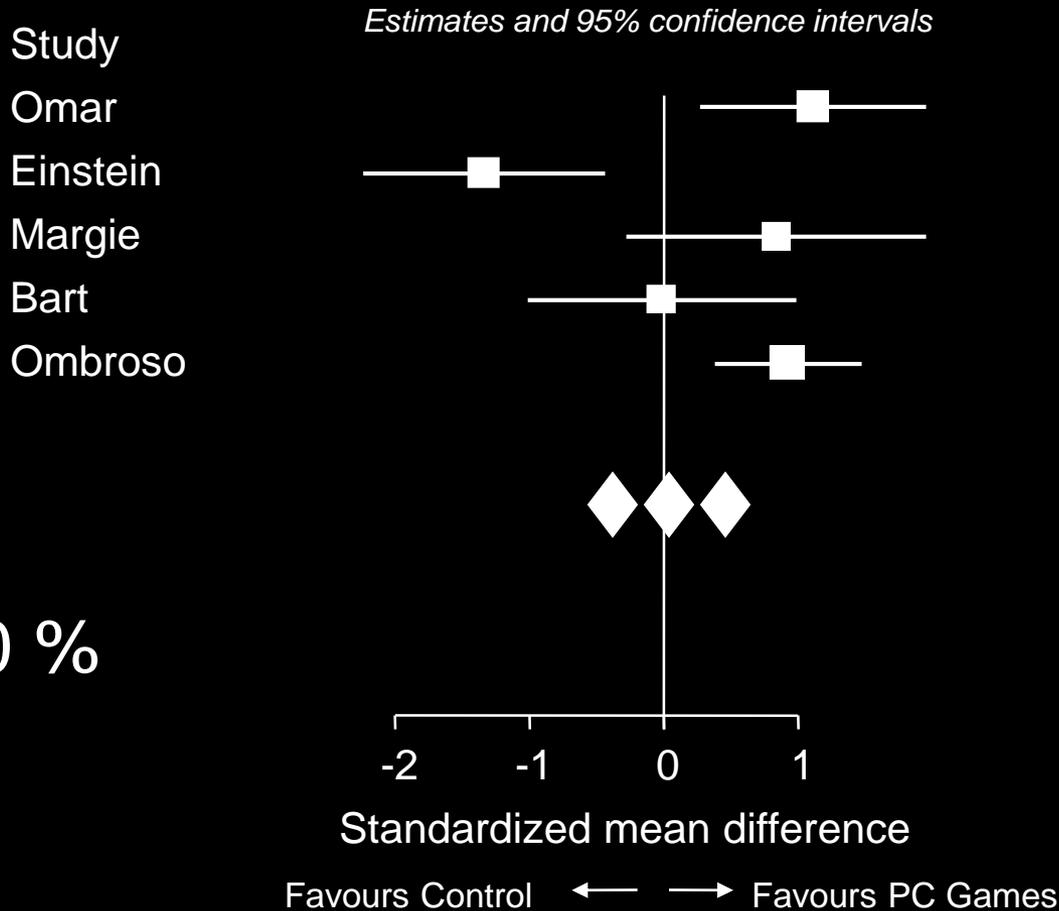
## How to deal with heterogeneity

1. Do not pool at all
2. Ignore heterogeneity: use *fixed effect model*
3. Allow for heterogeneity: use *random effects model*
4. Explore heterogeneity: subgroups analysis or meta-regression (tricky)

# Example: PC Games for intelligence



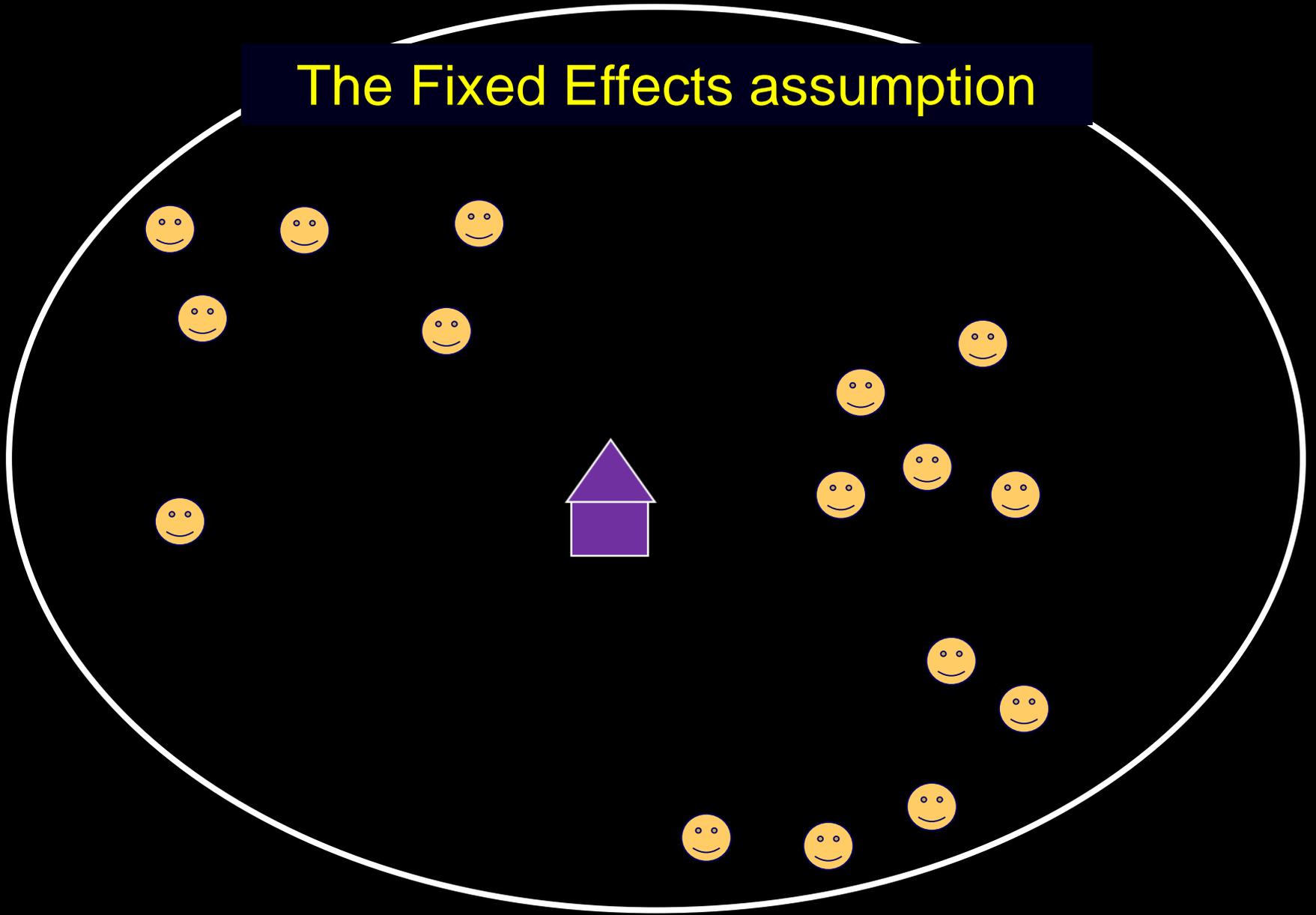
# Example: PC Games for intelligence



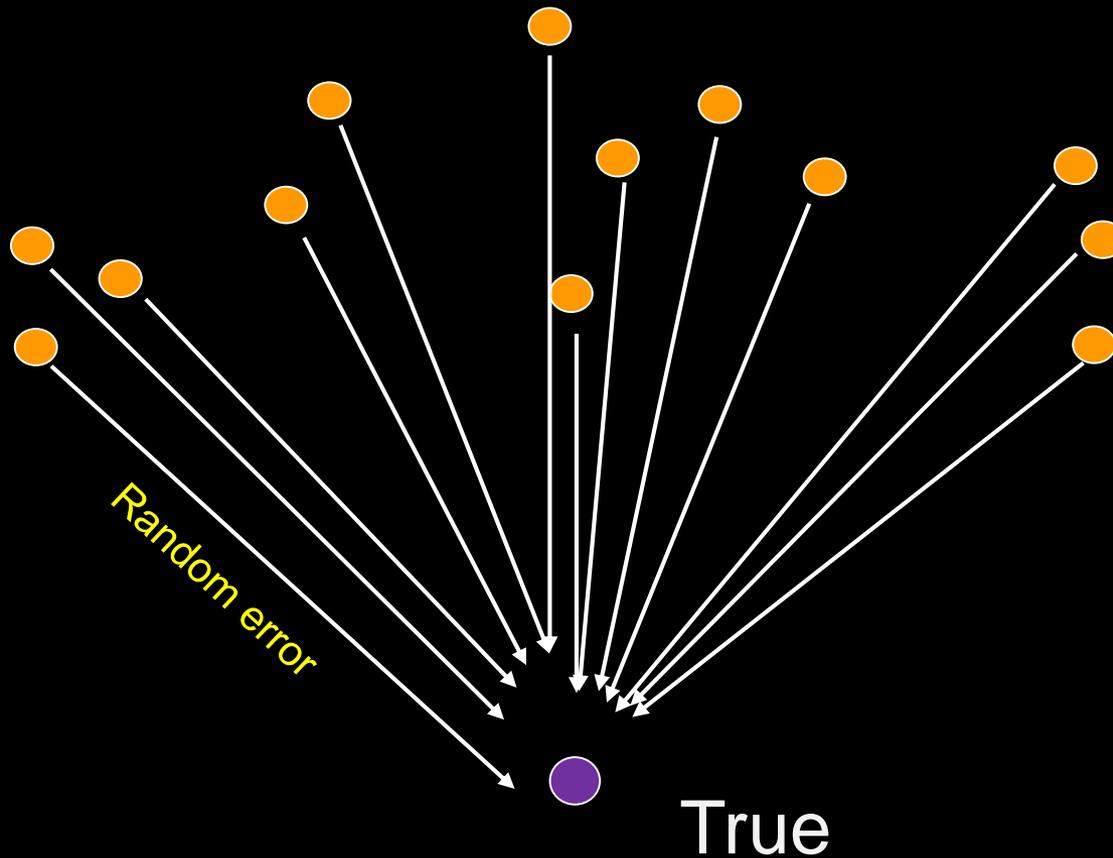
$I^2 = 80\%$

# Fixed and random effects

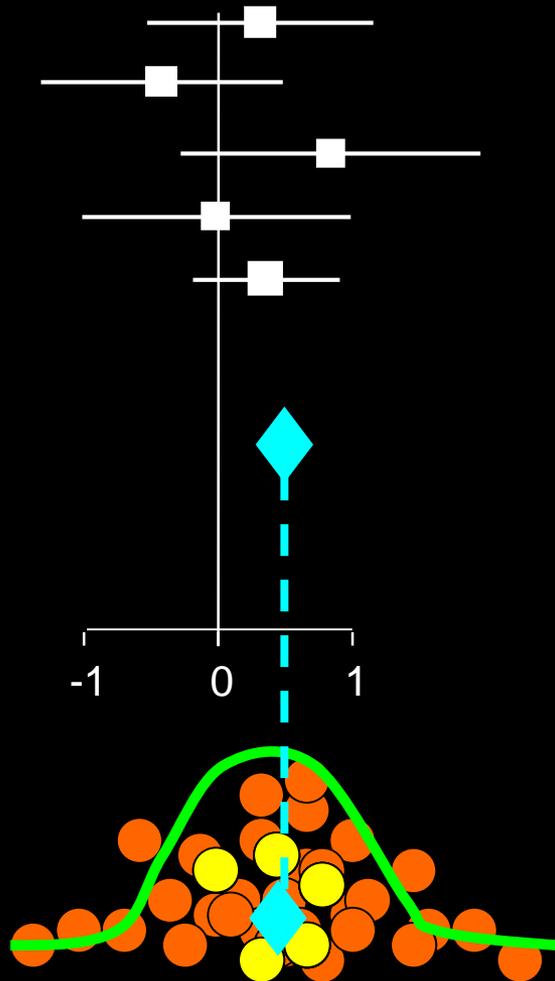
# The Fixed Effects assumption



# The Fixed Effects assumption



# Fixed effects model



In un modello a effetti fissi si assume che tutti gli studi provengano dalla stessa popolazione di studi

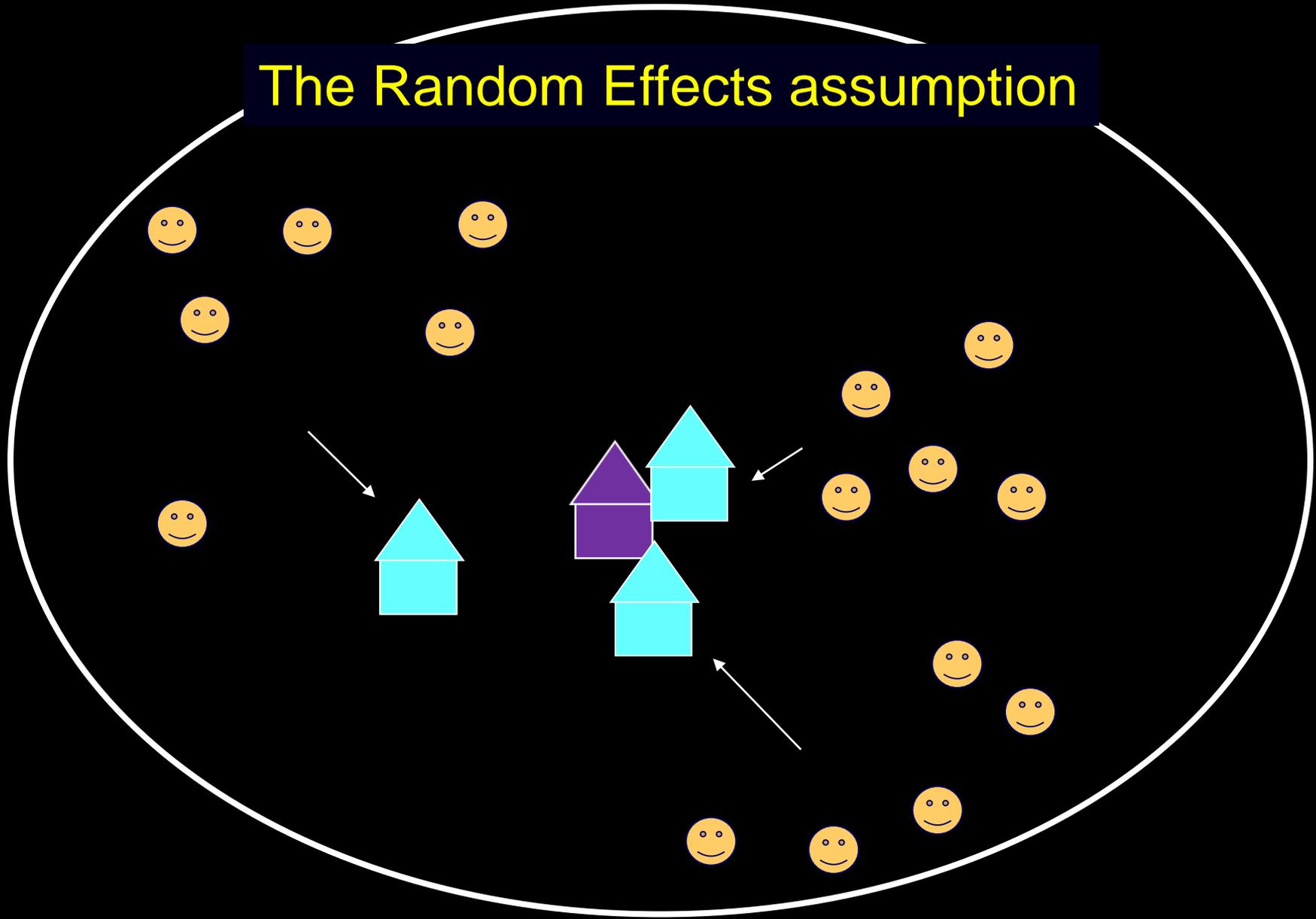
Si assume che ci sia un parametro (es.media) unico, fisso

Il peso degli studi è funzione della variabilità intra-studio

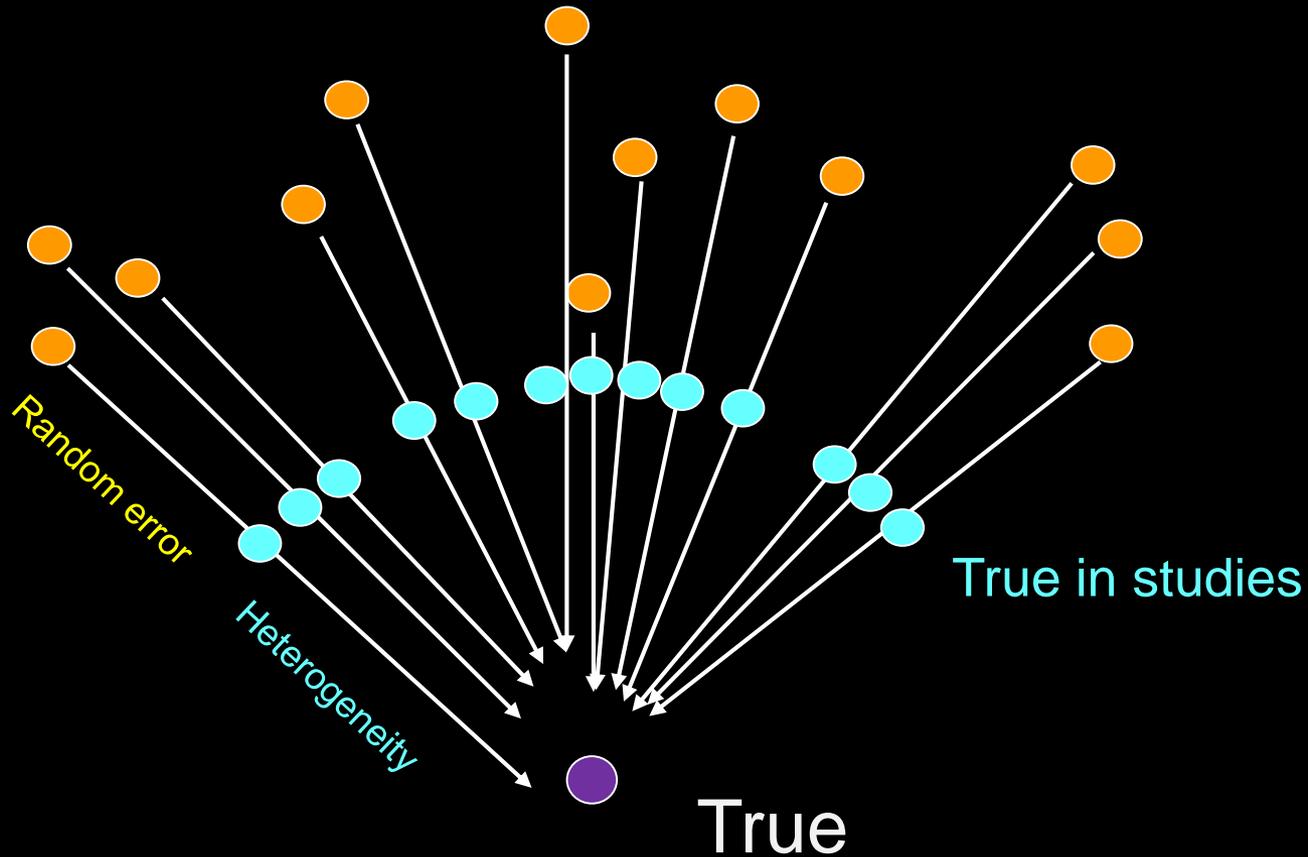
Gli intervalli di confidenza del parametro sono ridotti

Popolazione di riferimento unica, omogenea

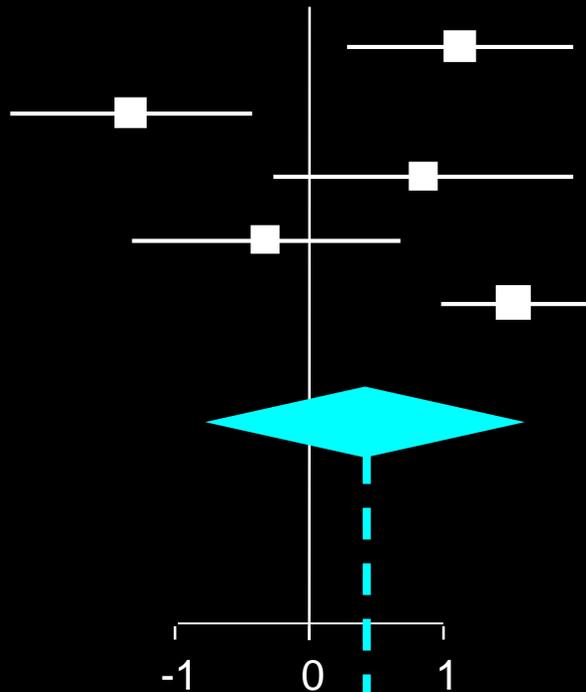
# The Random Effects assumption



# The Random Effects assumption



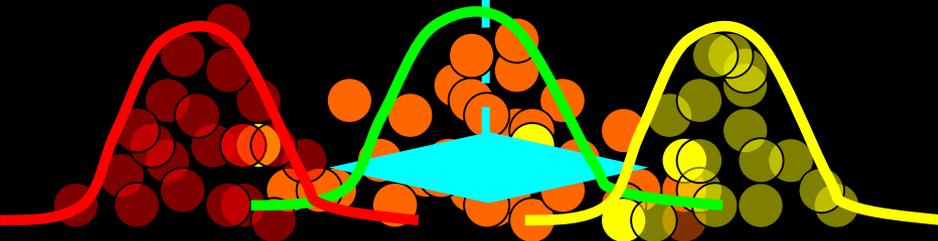
# Random effects model



In un modello a effetti random gli studi potrebbero provenire da popolazioni di studi diverse

I pesi sono ridistribuiti in modo più omogeneo tra studi grandi e piccoli (il peso non è dovuto solo alla variabilità intra-studio)

Gli intervalli di confidenza del parametro sono aumentati



Popolazioni di riferimento molteplici, eterogenee