



EVIDENCE BASED MEDICINE, REVISIONI SISTEMATICHE E META-ANALISI

Paolo Villari
paolo.villari@uniroma1.it

Dipartimento di Sanità Pubblica
e Malattie Infettive
Sapienza Università di Roma



The Rational Clinical Examination

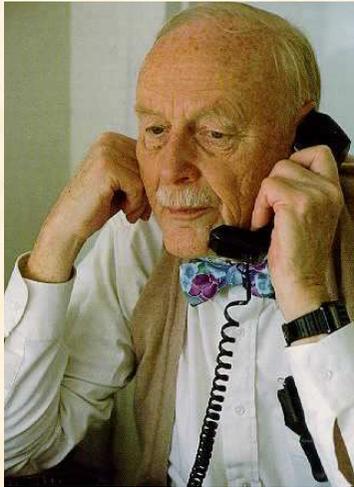
Evidence-Based Medicine

A New Approach to Teaching the Practice of Medicine

Evidence-Based Medicine Working Group

CUMULATIVE META-ANALYSIS OF THERAPEUTIC TRIALS FOR MYOCARDIAL INFARCTION

JOSEPH LAU, M.D., ELLIOTT M. ANTMAN, M.D., JEANETTE JIMENEZ-SILVA, M.D., BRUCE KUPELNICK, B.A.,
FREDERICK MOSTELLER, PH.D., AND THOMAS C. CHALMERS, M.D.



Abstract Background. The large volume of published randomized, controlled trials has led to a need for meta-analyses to track therapeutic advances. Performing a new meta-analysis whenever the results of a new trial of a particular therapy are published permits the study of trends in efficacy and makes it possible to determine when a new treatment appears to be significantly effective or deleterious. We describe the use of such a procedure, cumulative meta-analysis, to assess therapeutic trials among patients with myocardial infarction.

Methods. We performed cumulative meta-analyses of clinical trials that evaluated 15 treatments and preventive measures for acute myocardial infarction.

Results. An example of this method is its application to the use of intravenous streptokinase as thrombolytic therapy for acute infarction. Thirty-three trials evaluating this therapy were performed between 1959 and 1988. We found that a consistent, statistically significant reduction in total mortality (odds ratio, 0.74; 95 percent confidence in-

terval, 0.59 to 0.92) was achieved in 1973, after only eight trials involving 2432 patients had been completed. The results of the 25 subsequent trials, which enrolled an additional 34,542 patients through 1988, had little or no effect on the odds ratio establishing efficacy, but simply narrowed the 95 percent confidence interval. In particular, two very large trials, the Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico trial in 1986 (11,712 patients) and the Second International Study of Infarct Survival trial in 1988 (17,187 patients) did not modify the already established evidence of efficacy. We used a similar approach to study the accumulating evidence of efficacy (or lack of efficacy) of 14 other therapies and preventive measures for myocardial infarction.

Conclusions. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials facilitates the determination of clinical efficacy and harm and may be helpful in tracking trials, planning future trials, and making clinical recommendations for therapy. (N Engl J Med 1992;327:248-54.)

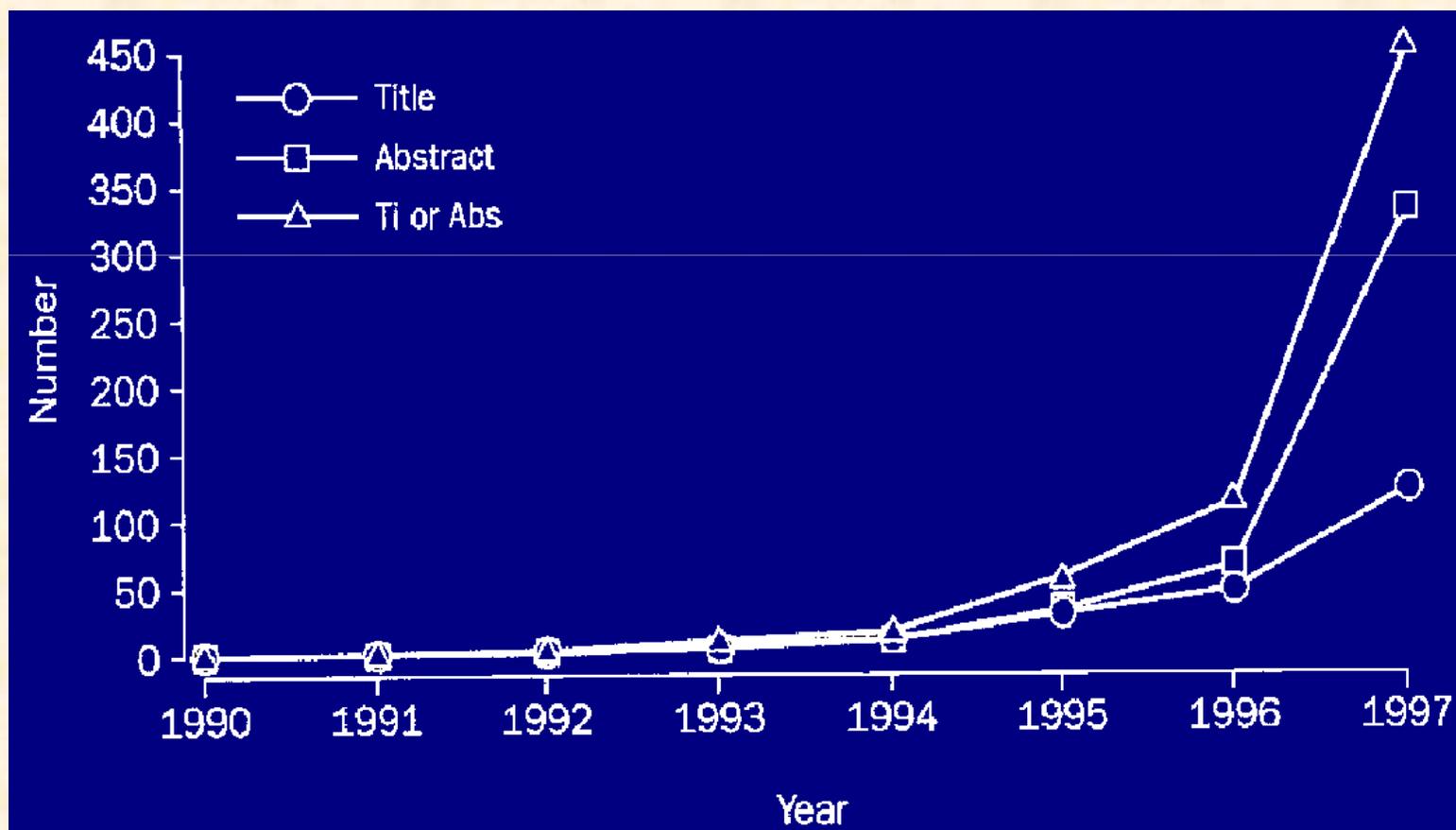
A Comparison of Results of Meta-analyses of Randomized Control Trials and Recommendations of Clinical Experts

Treatments for Myocardial Infarction

Elliott M. Antman, MD; Joseph Lau, MD; Bruce Kupelnick; Frederick Mosteller, PhD; Thomas C. Chalmers, MD

NUMERO DI ARTICOLI CONTENENTI I TERMINI "EVIDENCE-BASED" O "EVIDENCE-BASED MEDICINE" NEL TITOLO, NELL'ABSTRACT O IN ENTRAMBI, PER ANNO.

Ricerca bibliografica effettuata su MEDLINE.





D.L. SACKETT, 2000

La medicina basata
sulla evidenza è
l'integrazione della
migliore evidenza
scientifica con
l'esperienza clinica
del medico ed i
valori del paziente

VOLUME
NUMBER
PAGES 1-
1997
ISSN 136

MARCH/APRIL 1999

VOLUME 1 NUMBER 3

JULY 1998

Evidence-based HEALTH POLICY MANAGEMENT

Edited by J. A. Muir
& Anna Donald



Evidence-Based Medicine



Evidence-Based Nursing



Updated
and expanded
every six months

6 ISSUE
DECEMBER 2001

CLINICAL CASE REPORTING IN

Evidence-based Medicine

SECOND EDITION

MILOS JENICEK



SECOND EDITION



EVIDENCE-BASED MEDICINE

How to Practice and Teach EBM

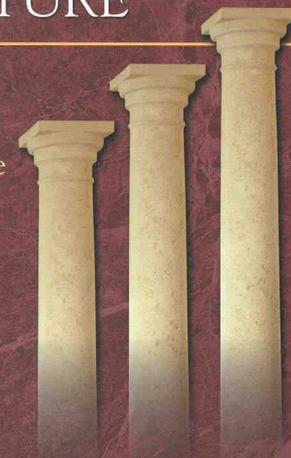
David L. Sackett
Sharon E. Straus
W. Scott Richardson
William Rosenberg
R. Brian Haynes



CHURCHILL LIVINGSTONE

USERS' GUIDES TO THE MEDICAL LITERATURE

A Manual for
Evidence-Based
Clinical Practice



The Evidence-Based
Medicine Working Group

Edited by
Gordon Guyatt, MD
Drummond Rennie, MD



clinical evidence

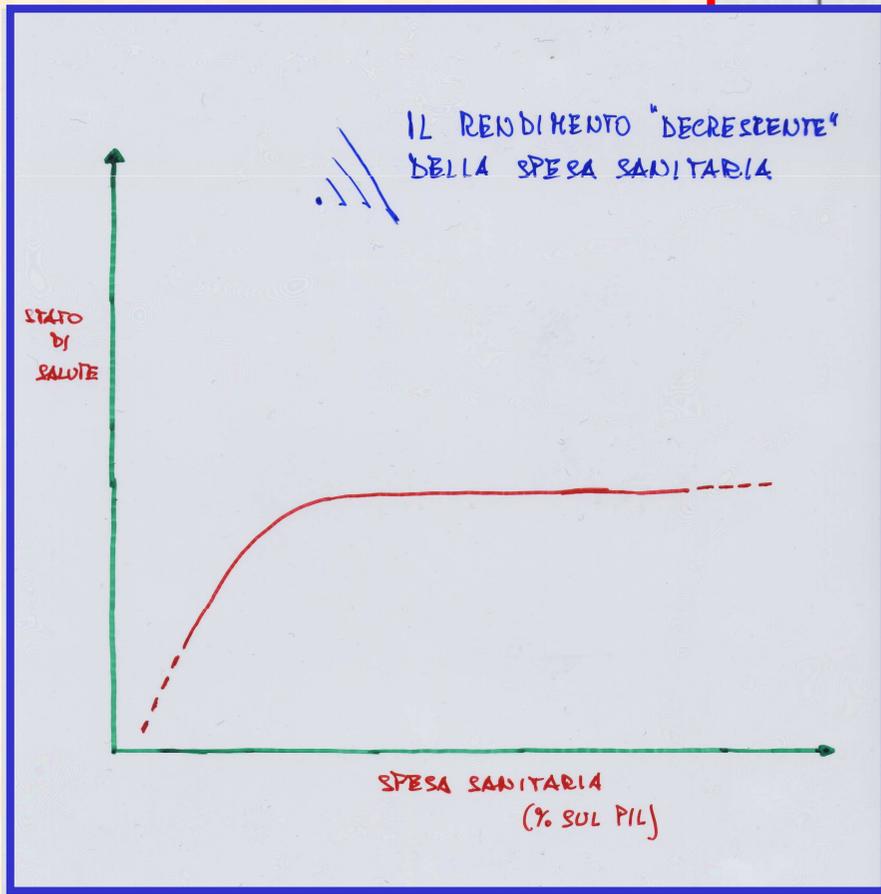
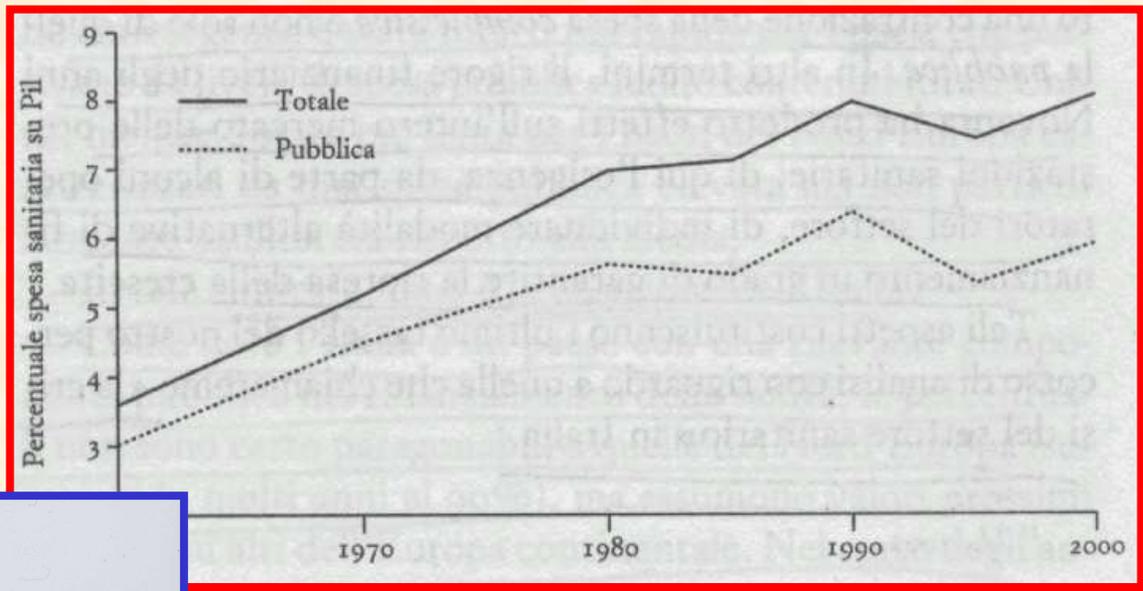
The international source of the
best available evidence for
effective health care

Full text online at
www.clinicalevidence.org

Spesa sanitaria totale e pubblica in percentuale sul PIL

Italia, 1960-2000

Oecd, 2002



Il contenimento della spesa sanitaria deve essere un obiettivo dei sistemi sanitari

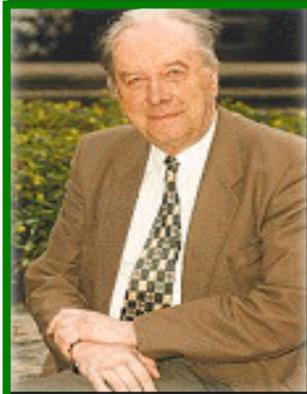
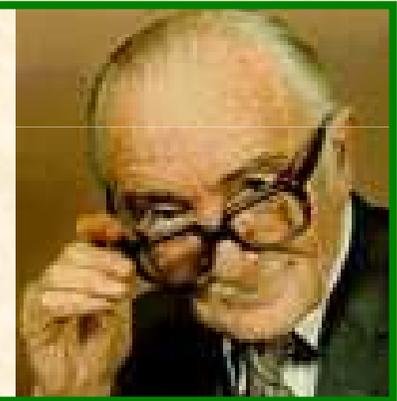
Anni '90

Riforme e misure di bilancio improntate quasi esclusivamente al contenimento della spesa
(imperativo economico)

Anni 2000

Riforme finalizzate al controllo della spesa attraverso recuperi di efficacia, appropriatezza ed efficienza

"All effective treatments should be free"
Archie Cochrane, 1971



"All cost-effective treatments should be free"
Alan Williams, 1997



Karl Pearson , 1904

The British Medical Journal Nov. 5, 1904. pp. 1243-46.

REPORT ON CERTAIN ENTERIC FEVER INOCULATION STATISTICS.

PROVIDED BY LIEUTENANT-COLONEL R. J. S. SIMPSON, C.M.G.,
R.A.M.C.

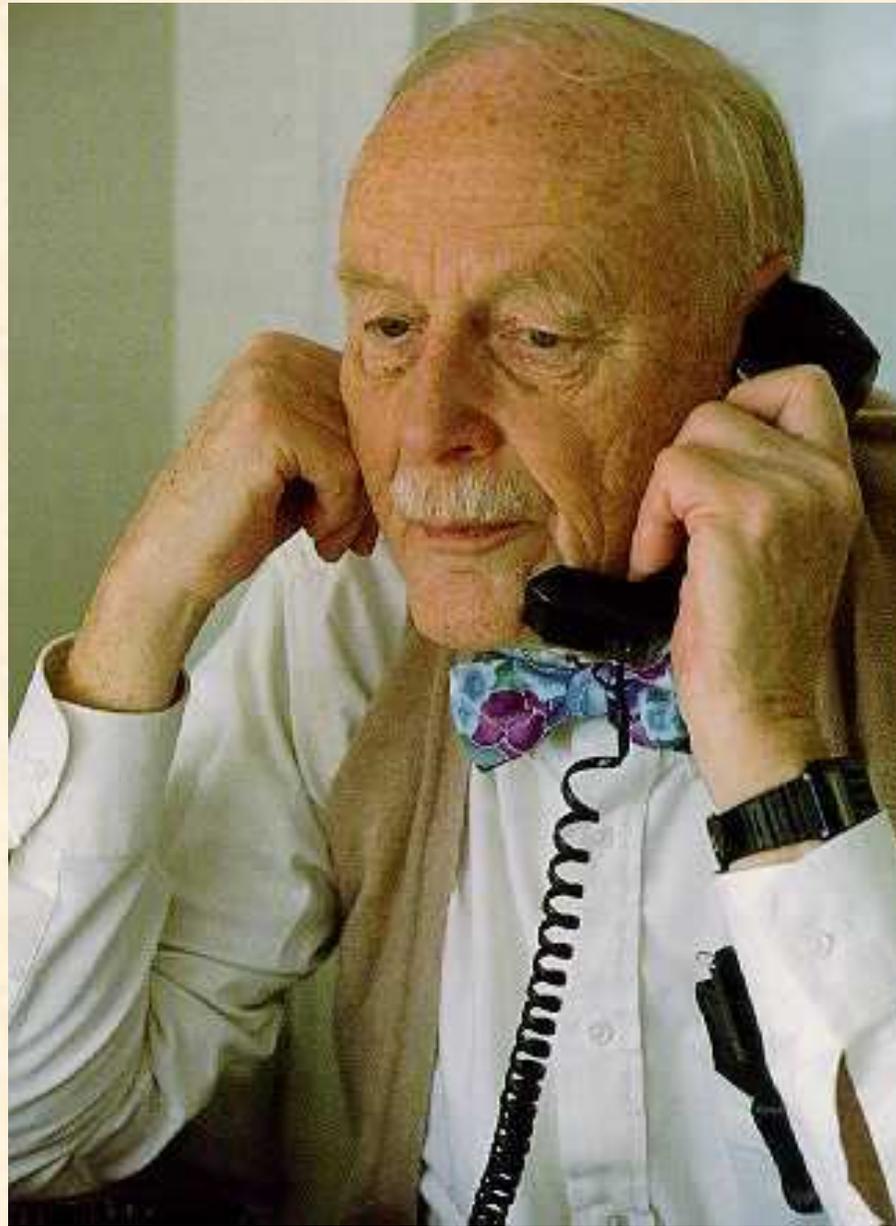
By KARL PEARSON, F.R.S.,

Professor of Applied Mathematics, University College, London.

THE statistics in question were of two classes: (A) Incidence (B) Mortality Statistics. Under each of these headings the data belonged to two groups: (i) Indian experience; (ii) South African War experience. These two experiences were of a somewhat different character. That for India covered apparently the European army, of whatever branch and wherever distributed; that for South Africa was given partly by locality, partly by column, and partly by special hospital. Thus the Indian and South African experiences seem hardly comparable. Many of the groups in the South African experience are far too small to allow of any definite opinion being formed at all, having regard to the size of the probable error involved. Accordingly, it was needful to group them into larger series. Even thus the material appears to be so heterogeneous, and the results so irregular, that it must be doubtful how much weight is to be attributed to the different results.

“Ciascun gruppo ... è di dimensioni troppo limitate per poter trarre conclusioni definitive...”

“... Si è reso necessario, pertanto, raggrupparli insieme”



Thomas C. Chalmers, MD

META-ANALISI

Definizioni

L'analisi statistica dei dati di diversi studi individuali condotta con l'obiettivo di riassumerne i risultati

Analisi primaria: analisi originaria dei dati di uno studio

Analisi secondaria: rianalisi dei dati per testare una nuova ipotesi di ricerca

Meta-analisi: analisi finalizzata alla combinazione dei risultati di diversi studi

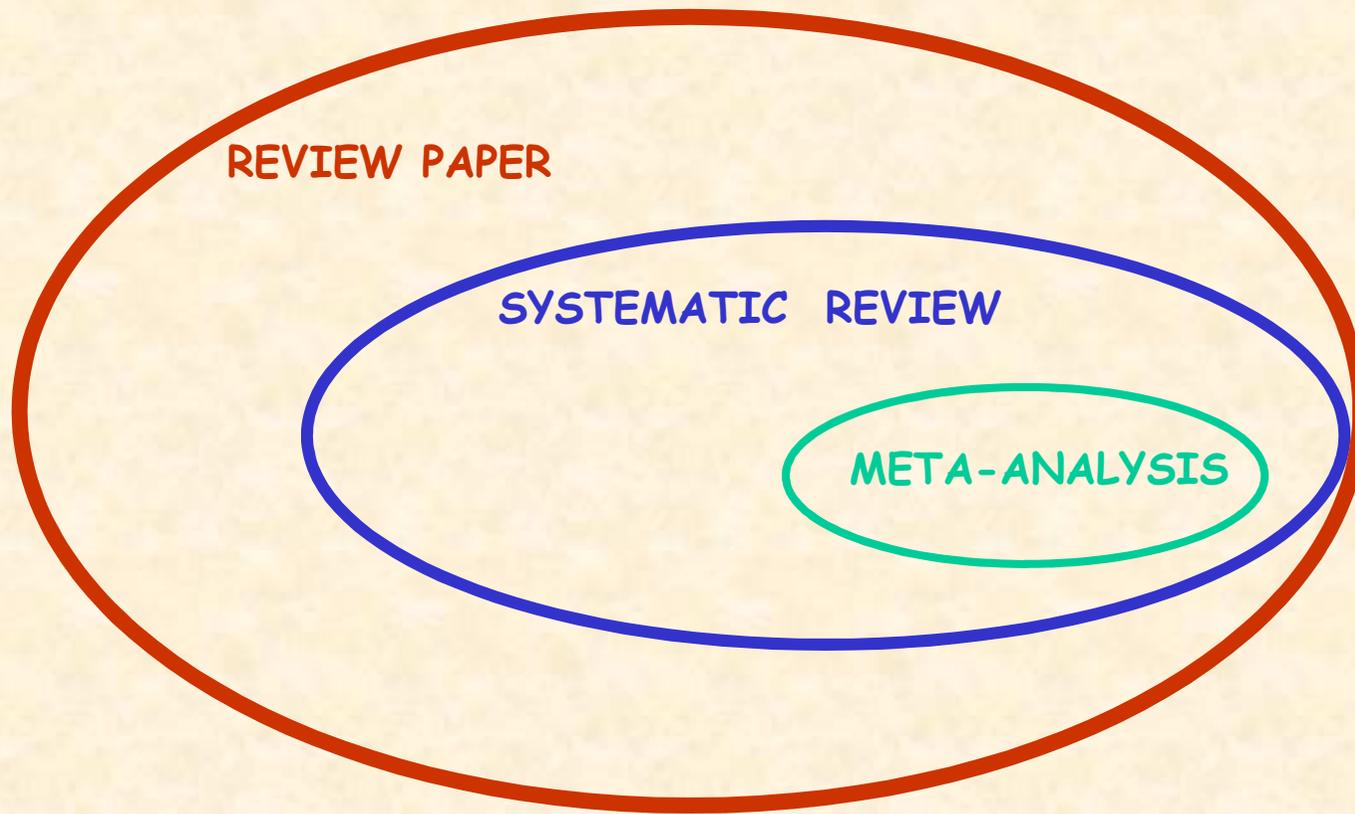
G. Glass, 1976

Analisi statistica che combina ed integra i risultati di diversi trials clinici indipendenti che possono essere considerati combinabili

M.F. Huque, 1988

La meta-analisi utilizza i risultati di diversi studi per rispondere a quesiti specifici, generalmente in modo quantitativo. Sebbene la meta-analisi possa contribuire ad una review su di una particolare area di ricerca, le reviews tradizionali hanno generalmente uno scopo più ampio delle meta-analisi

Louis, Finenberg and Mosteller, 1985



REVIEW: Non sistematica, ampie finalità

REVISIONE SISTEMATICA: Protocollo formale e standardizzato

META-ANALISI: Combinazione statistica dei dati

Comparing systematic reviews with narrative “non-systematic” reviews

Narrative Reviews

Give panoramic view, usually cover whole topic. Example: textbook chapters

Emphasize “background” knowledge:

What causes the disorder?

What are the clinical manifestations?

What treatment options are available?

Susceptible to bias in selecting, appraising and combining studies to answer questions

Narrative Reviews

Systematic Reviews

Meta-analyses

Systematic Reviews

Give telescopic view, usually address one question or a few questions

Focus on “foreground” knowledge: For example, in treating patients with this disorder, which of the two available treatments is better at improving clinical outcomes safely?

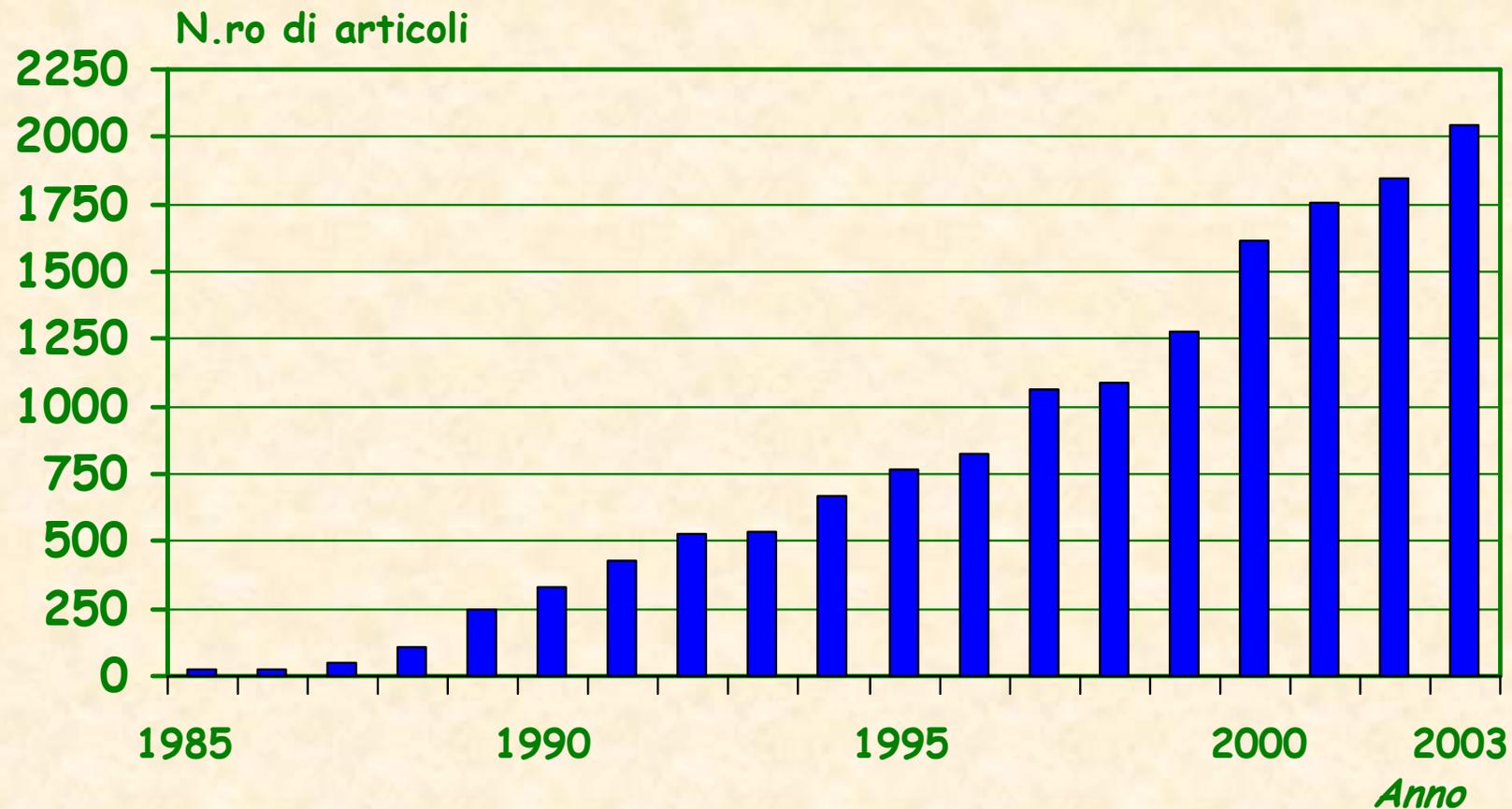
Use rigorous methods to minimize bias and help improve reliability and accuracy of conclusions

Can provide pooled estimates of treatment benefits and risks



"Paper or plastic?"

Risultati di una ricerca bibliografica effettuata con Medline utilizzando il termine "Meta-analysis" (text word, medical subject heading, publication type), per anno.

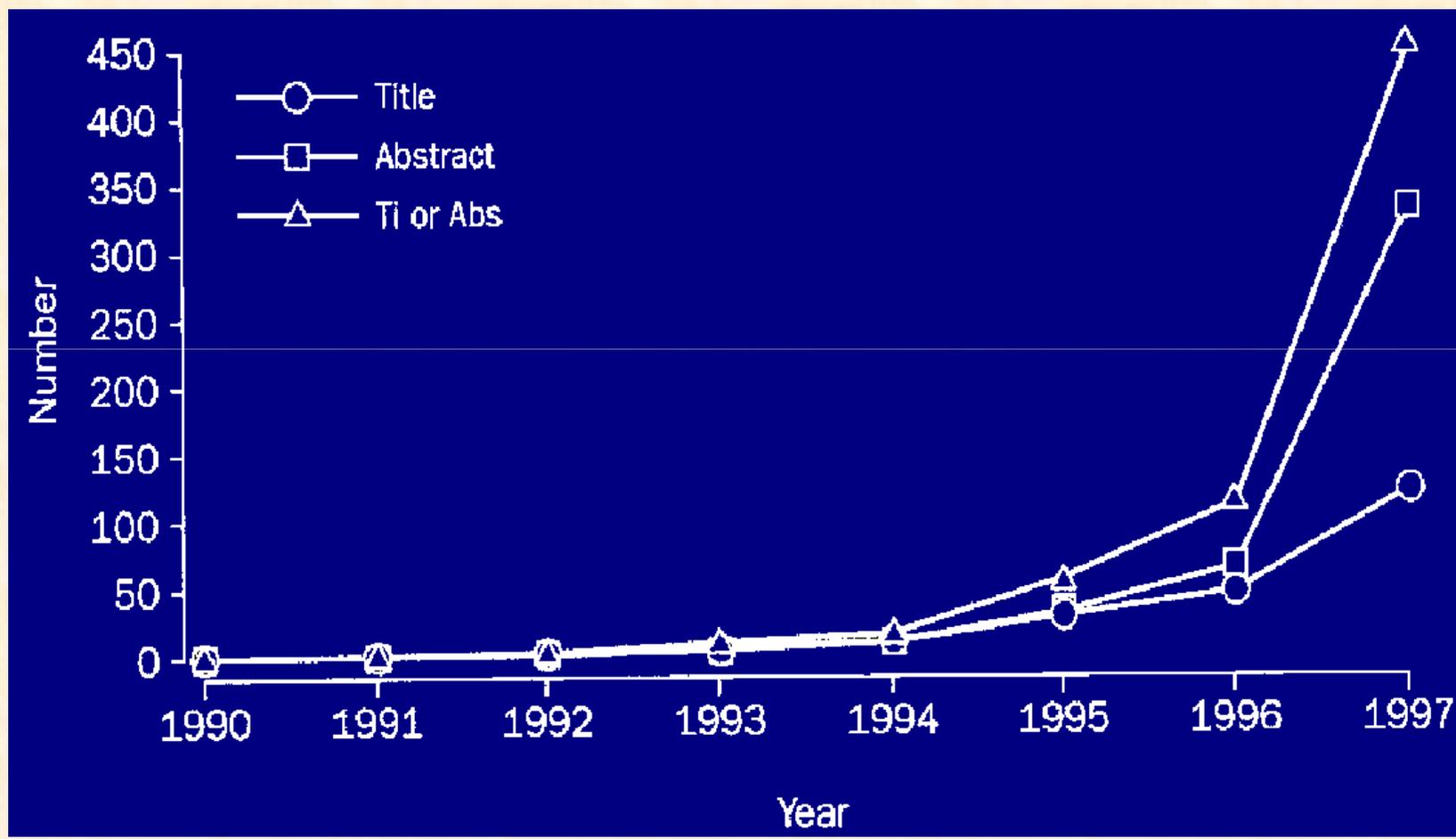


**NUMERO DI META-ANALISI
1970 - 1995**

**Annals of Internal Medicine,
Journal of American Medical Association,
Lancet, New England Journal of Medicine**

1971-75	0
1976-80	0
1981-85	1
1986-90	32
1991-95	175

Number of articles containing keywords evidence-based or evidence-based medicine in title (Ti), abstract (Abs), or either, by year.



Lancet 1997;349:1330

TESTI SULLA META-ANALISI IN MEDICINA

Petitti DB. *Meta-analysis, decision analysis and cost-effectiveness analysis. Methods for quantitative methods in medicine.*
New York: Oxford University Press, 2000.

Egger M, Smith GD, Altman DG. *Systematic reviews in health care. Meta-analysis in context.*
London: BMJ Books, 2001.

Glasziou P, Irwig L, Bain C, Colditz G. *Systematic reviews in health care. A practical guide.*
Cambridge: Cambridge University Press, 2001.

Stangle DK, Berry DA. *Meta-analysis in medicine and health policy.*
New York: Marcel Dekker Inc., 2000.

Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for meta-analysis in medical research.*
Chichester: John Wiley & Sons, 2000.

TESTI IMPORTANTI CON CAPITOLI SULLA META-ANALISI

Armitage P, Berry G. *Statistical methods in medical research*.
Oxford: Blackwell Science, 1994.

Altman DG. *Practical Statistics for medical research*.
London: Chapman and Hall, 1991.

Lilienfeld DE, Stolley PD. *Foundations of Epidemiology*.
New York: Oxford University Press, 1994.

Detels R, Holland WW, McEwen J, Omenn GS, eds. *Oxford Textbook of Public Health*.
New York: Oxford University Press, 1998.

ALCUNE DOMANDE

(alle quali dovremmo saper già rispondere)

- Quali tipologie di studio sono in grado di valutare la efficacia degli interventi sanitari, preventivi o curativi?
- Qual è il disegno generale dei trial controllati randomizzati (Randomized Control Trials o RCTs)?
- Quali sono le principali misure di effetto utilizzate nei RCTs?
- Quando le differenze osservate possono considerarsi statisticamente significative?

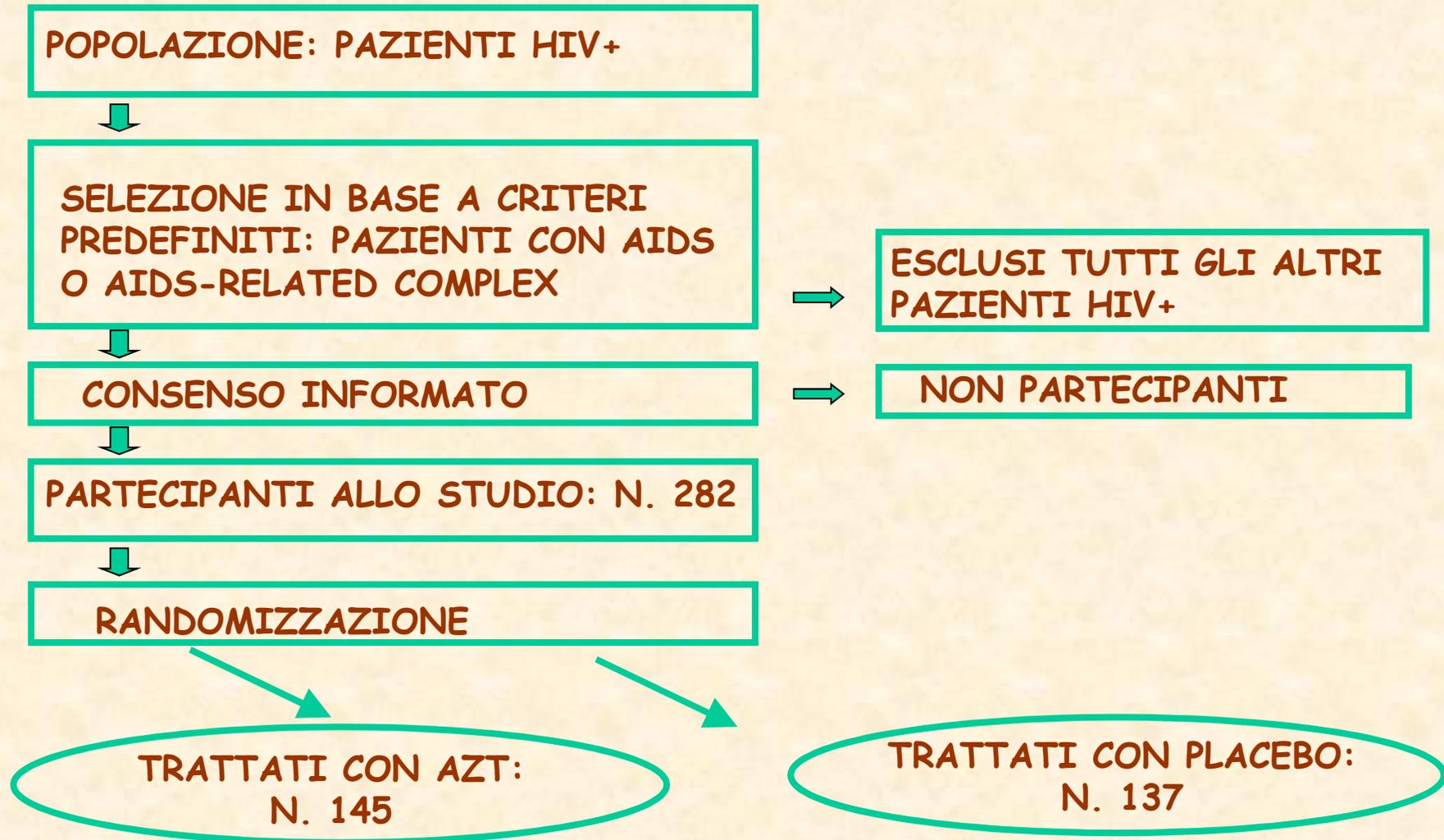
STUDI SPERIMENTALI

METODOLOGIA



STUDI SPERIMENTALI: ESEMPIO

Fischl MA et al. *The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with Aids or Aids-related complex*. NEJM, 1987, 317: 185.



Mortalità a 24 settimane nel gruppo trattato con AZT: $1/145 = 0.7\%$
Mortalità a 24 settimane nel gruppo con placebo: $19/137 = 14\%$

RANDOMIZED CONTROL TRIALS (RCTs) MISURE DI EFFETTO

	morti	vivi	
AZT	1 _a	144 _b	145
placebo	19 _c	118 _d	137

Mortalità a 24 settimane nel gruppo AZT: $1/145 = 0.7\%$
Mortalità a 24 settimane nel gruppo placebo: $19/137 = 14\%$

$$\text{Rischio relativo (RR)} = [a/(a+b)]/[c/(c+d)] = 0.05$$

RR = 1 la mortalità è eguale in entrambi i gruppi

RR < 1 la mortalità è più bassa nel gruppo di trattamento

RR > 1 la mortalità è più alta nel gruppo di trattamento

RANDOMIZED CONTROL TRIALS (RCTs) MISURE DI EFFETTO

	morti	vivi	
AZT	1 _a	144 _b	145
placebo	19 _c	118 _d	137

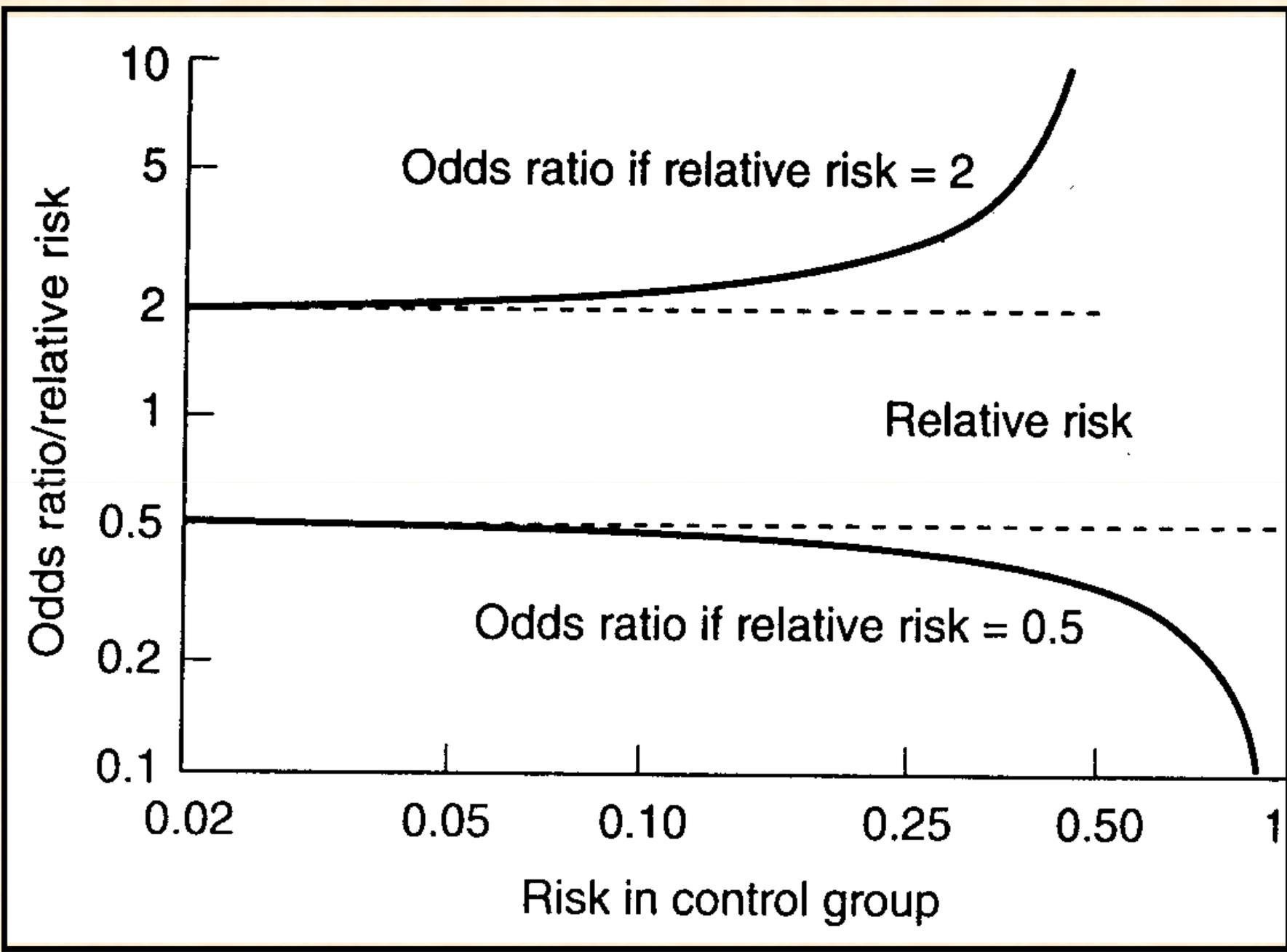
$$\text{Odds Ratio (OR)} = a \times d / c \times b = 1 \times 118 / 19 \times 144 = 0.043$$

OR = 1 la mortalità è eguale in entrambi i gruppi

OR < 1 la mortalità è più bassa nel gruppo di trattamento

OR > 1 la mortalità è più alta nel gruppo di trattamento

$$\text{IC 95\% OR} = 0.001 - 0.257$$



STATISTICA DESCRITTIVA ED INFERENZIALE

STATISTICA DESCRITTIVA

- * Si utilizza per descrivere i dati
- * E' la prima fase di ogni analisi statistica
- * Si riferisce solo al campione
- * Utilizza stime puntuali (es. %, Odds Ratio, etc.)

STATISTICA INFERENZIALE

- * Si utilizza per generalizzare alla intera popolazione i risultati ottenuti dal campione che si sta studiando
- * Il campione quasi mai rappresenta la popolazione in modo perfetto, a causa del cosiddetto "errore di campionamento"
- * L'errore di campionamento non è in realtà un vero e proprio errore: rappresenta soltanto la variabilità naturale che ci si aspetta tra un campione ed un altro
- * Utilizza stime intervallari (es. Intervallo di confidenza al 95%), oppure test statistici

$$95\% \text{ CI OR} = \text{OR} \pm 1.96 \text{ SE}$$

dove SE (Standard Error)



varianza



numerosità campionaria

VALORE DI P (P VALUE)

- E' UNA PROBABILITA' (RANGE DI VALORI POSSIBILI: 0 - 1)
- INDICA LA PROBABILITA' CHE LE DIFFERENZE OSSERVATE TRA I GRUPPI DEL NOSTRO CAMPIONE SIANO DOVUTE AL CASO
- SE QUESTA PROBABILITA' E' SUFFICIENTEMENTE BASSA POSSIAMO RITENERE CHE LE DIFFERENZE SIANO SIGNIFICATIVE
- SE QUESTA PROBABILITA' E' INVECE ALTA NON POSSIAMO RITENERE CHE LE DIFFERENZE SIANO SIGNIFICATIVE E QUINDI
- PER CONVENZIONE SI USA UN VALORE DI CUT-OFF PARI A 0.05 (5%)

UTILITA' DELLA META-ANALISI *ALCUNI ESEMPI*

1978

I PAZIENTI CON INFARTO MIOCARDICO ACUTO DEVONO ESSERE SOTTOPOSTI A TERAPIA TROMBOLITICA (STREPTOCHINASI)?

1978

L'ANTIBIOTICO-PROFILASSI DEVE ESSERE EFFETTUATA NEI PAZIENTI DA SOTTOPORRE AD INTERVENTI CHIRURGICI SUL COLON?

1988

IL TRATTAMENTO ENDOSCOPICO E' INDICATO NEI PAZIENTI CON EMORRAGIE GASTROINTESTINALI?

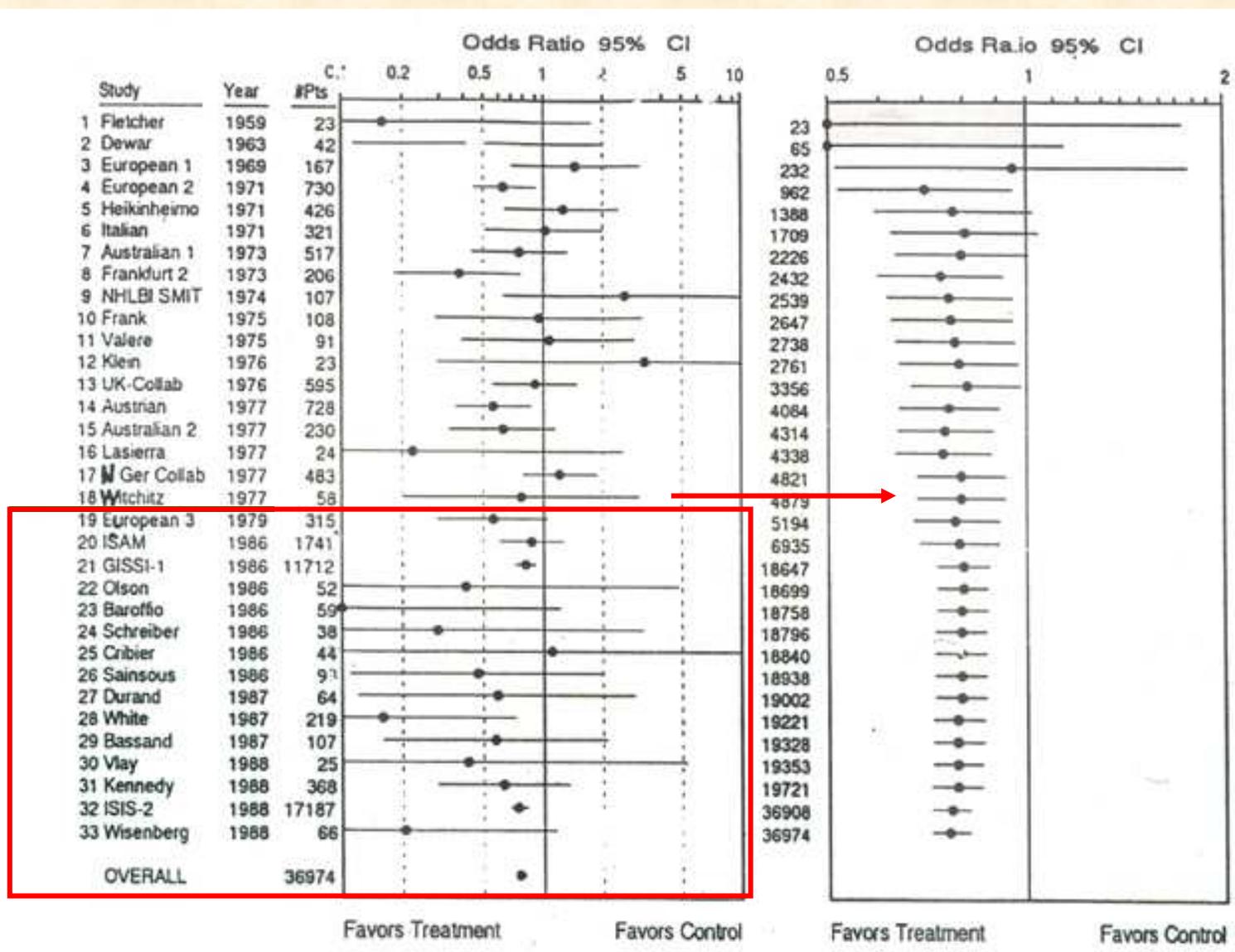
1978

I PAZIENTI CON INFARTO MIOCARDICO ACUTO DEVONO ESSERE SOTTOPOSTI A TERAPIA TROMBOLITICA (STREPTOCHINASI)?

1986

OXFORD TEXTBOOK OF MEDICINE (2nd ed.)

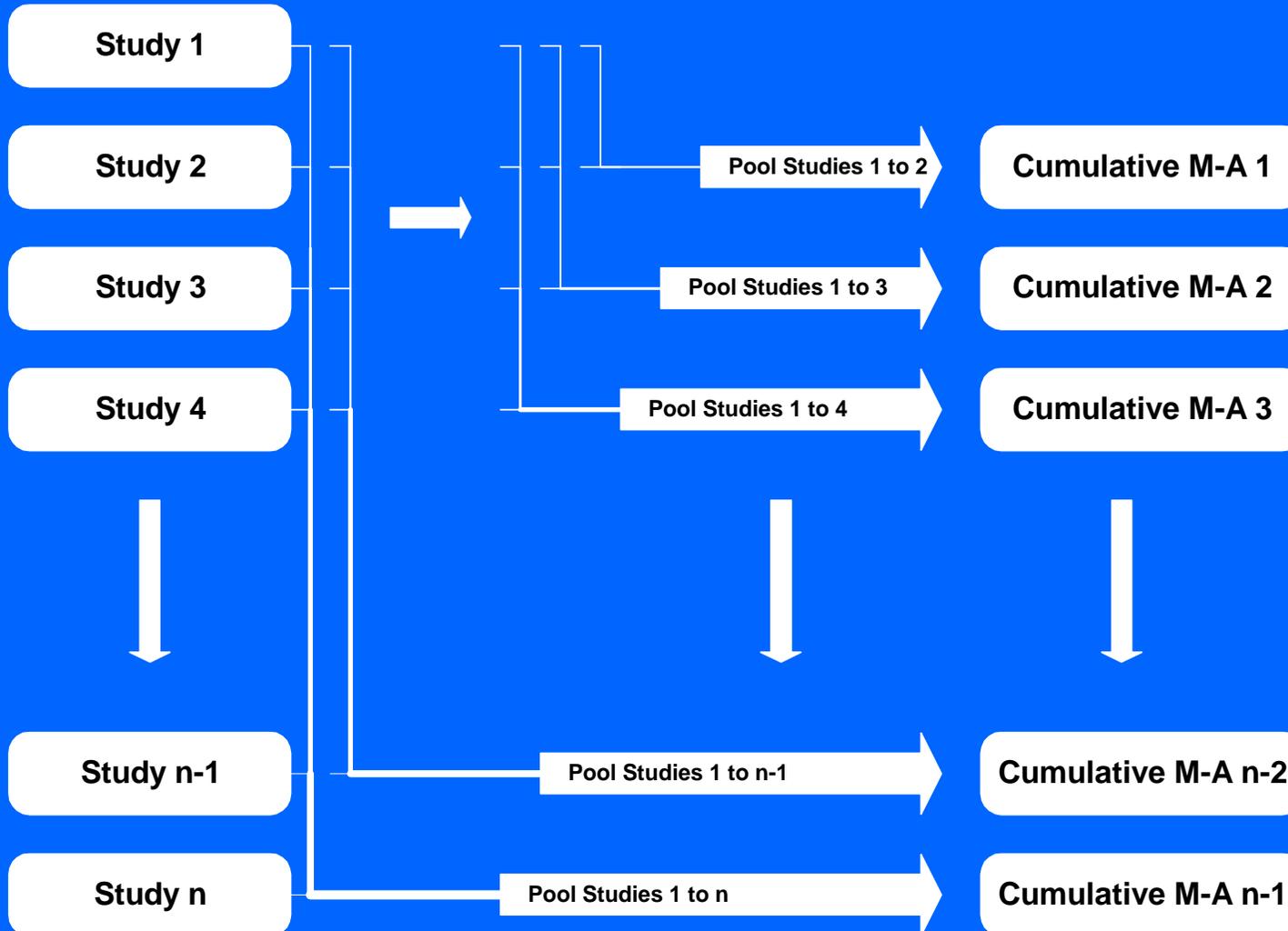
"I benefici clinici della terapia trombolitica, sia in termini di aumento della sopravvivenza sia in termini di miglioramento della funzionalità ventricolare sinistra, devono ancora essere dimostrati"

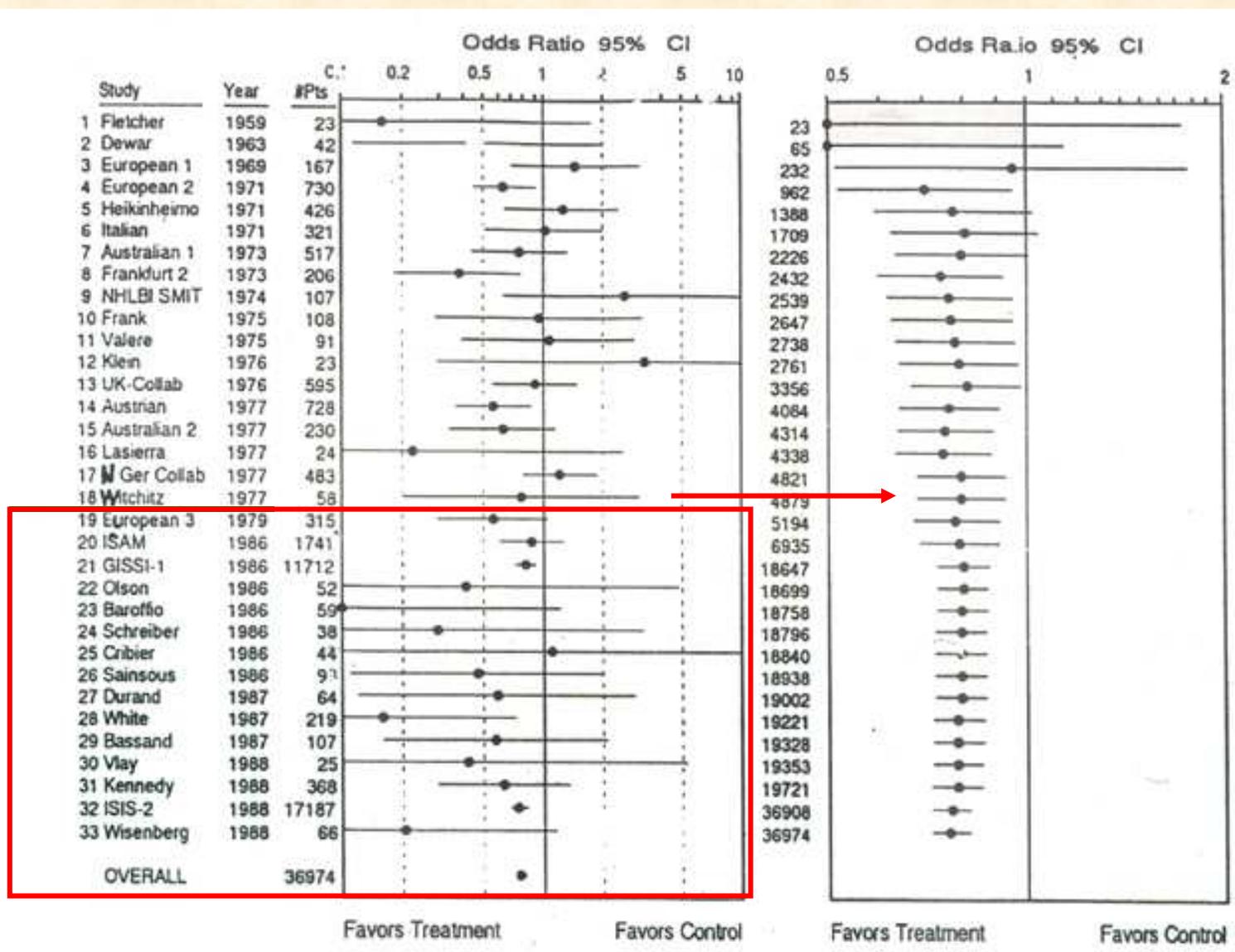


Comparison of a typical meta-analysis (left) and cumulative meta-analysis (right) of intravenous streptokinase for acute myocardial infarction with overall mortality as an endpoint. The Mantel-Haenszel method of pooling was used. Odds ratios and their respective 95% confidence intervals of individual studies and the overall estimate are plotted on a logarithmic scale on the left graph. Cumulative odds ratio and their 95% confidence intervals are plotted on the right graph. The cumulative numbers of patients are listed along the left edge of the right graph. Studies are arranged and cumulated chronologically based on publication year.

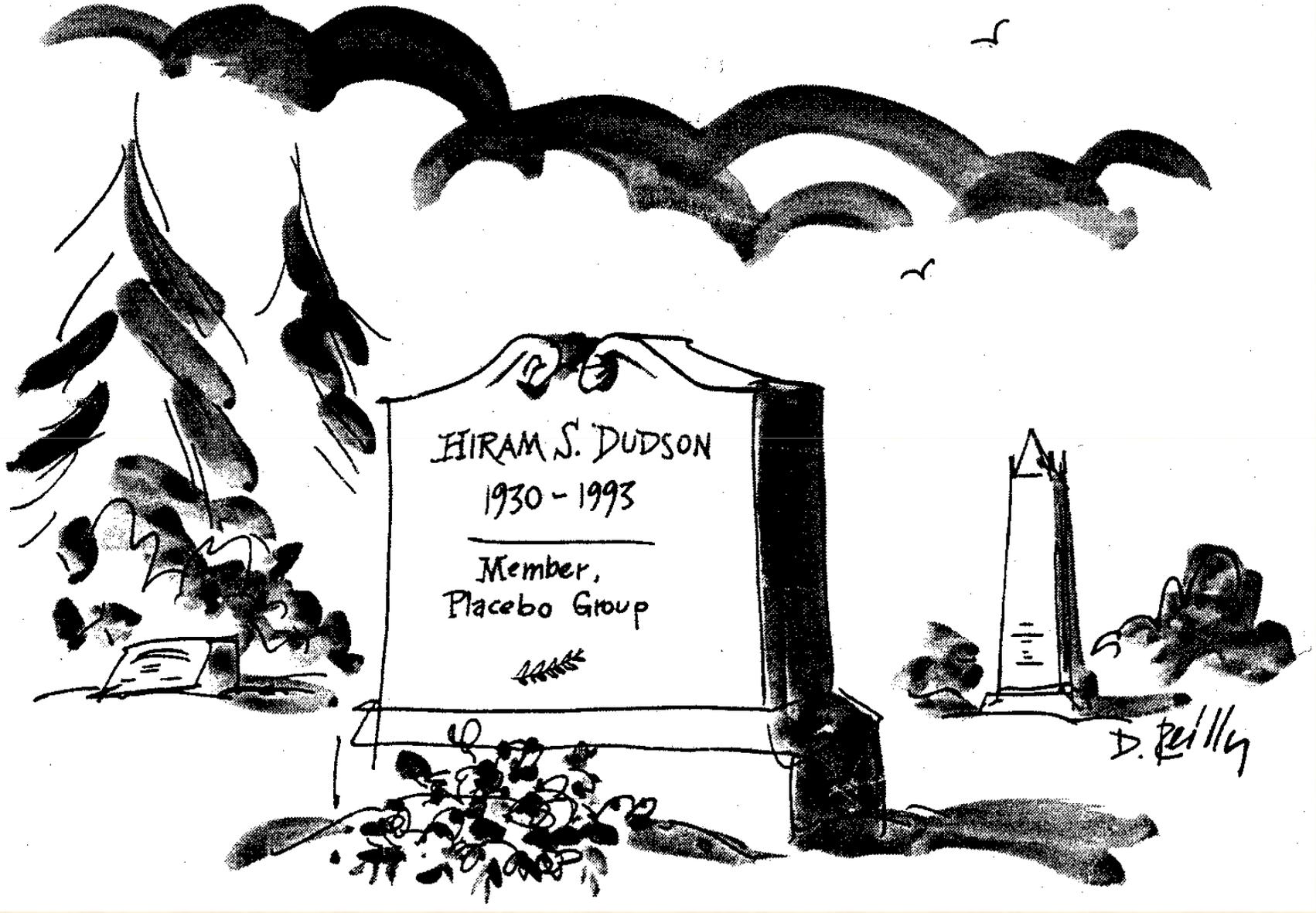
Basic Concept of Cumulative Meta-Analysis

Studies ordered
chronologically or
by covariates





Comparison of a typical meta-analysis (left) and cumulative meta-analysis (right) of intravenous streptokinase for acute myocardial infarction with overall mortality as an endpoint. The Mantel-Haenszel method of pooling was used. Odds ratios and their respective 95% confidence intervals of individual studies and the overall estimate are plotted on a logarithmic scale on the left graph. Cumulative odds ratio and their 95% confidence intervals are plotted on the right graph. The cumulative numbers of patients are listed along the left edge of the right graph. Studies are arranged and cumulated chronologically based on publication year.



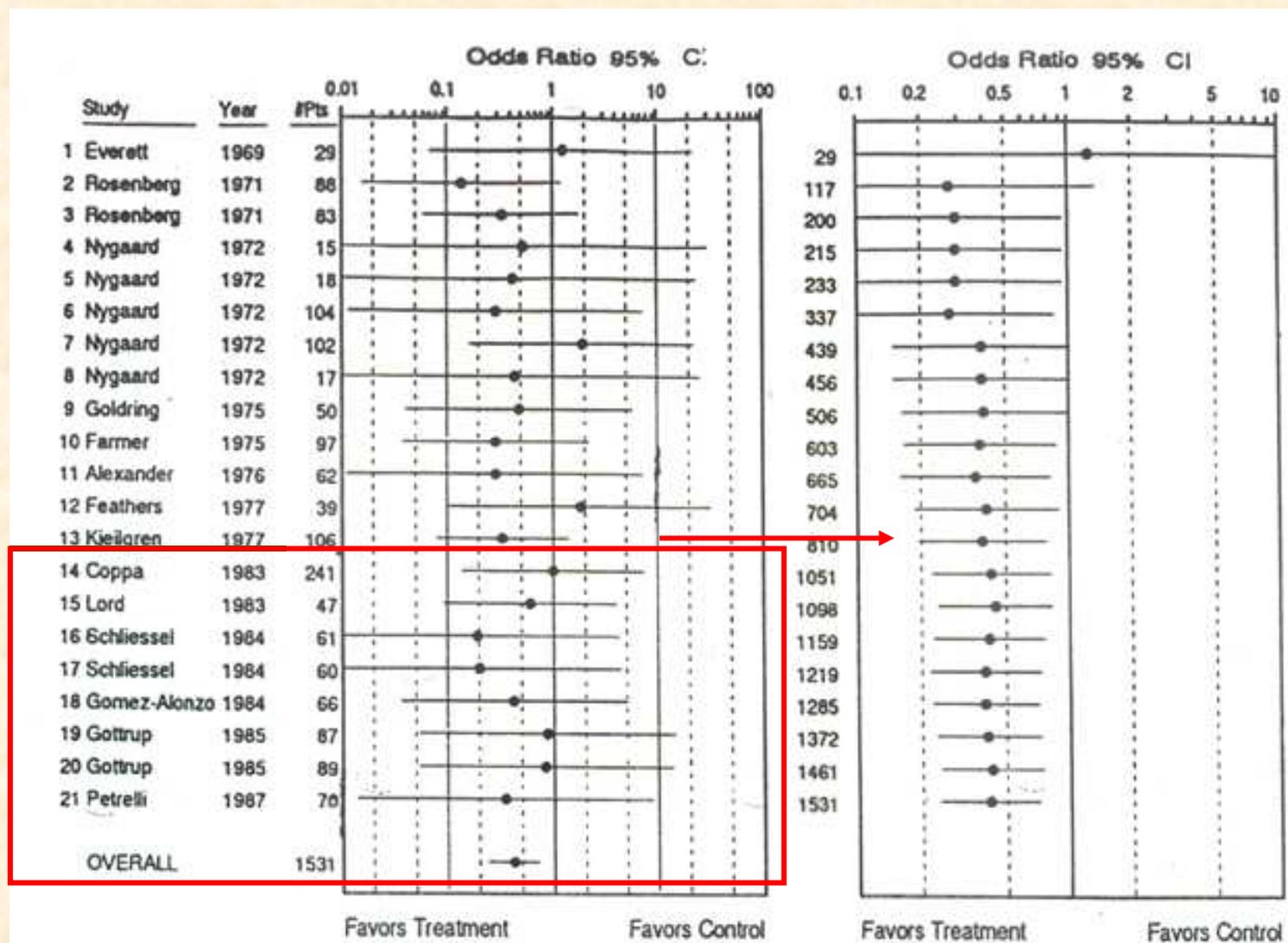
HIRAM S. DUDSON

1930 - 1993

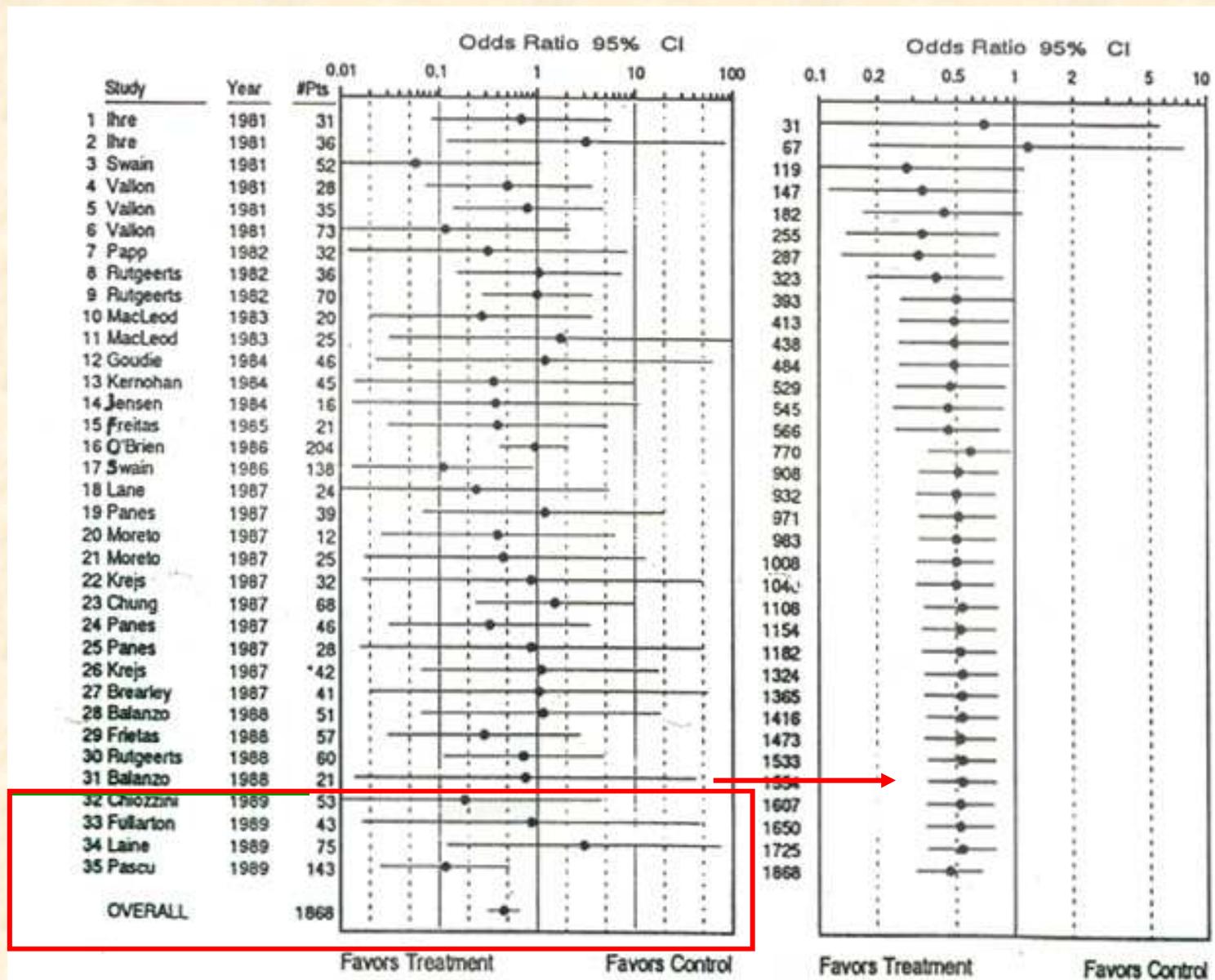
Member,
Placebo Group



D. Kelly



Reduction of perioperative deaths by antibiotic prophylaxis for colorectal surgery. Studies were pooled by the Mantel-Haenszel method and cumulative meta-analysis is based on publication year.



Reduction of overall mortality by endoscopic treatment of upper gastrointestinal hemorrhage. Studies were pooled by the Mantel-Haenszel method and cumulative meta-analysis is based on publication year.

LE FASI METODOLOGICHE DI UNA META-ANALISI

1. STESURA DEL PROTOCOLLO DI RICERCA
2. DEFINIZIONE DEI CRITERI DI INCLUSIONE DEGLI STUDI
3. RICERCA BIBLIOGRAFICA
4. VALUTAZIONE DELLA QUALITA' METODOLOGICA DEGLI STUDI
5. ESTRAZIONE E PRESENTAZIONE DEI DATI
6. COMBINAZIONE STATISTICA DEI DATI E RAPPRESENTAZIONE GRAFICA
7. ANALISI DI SENSIBILITA'

LE FASI METODOLOGICHE DI UNA META-ANALISI

PROTOCOLLO DI RICERCA

1. DESCRIZIONE DELLA PROBLEMATICCA
2. DEFINIZIONE CHIARA DEGLI OBIETTIVI DELLA META-ANALISI
3. FORMULAZIONE DELLE IPOTESI DA TESTARE
4. DEFINIZIONE DEGLI EVENTUALI SOTTO-GRUPPI DA CONSIDERARE
5. DEFINIZIONE DELLA STRATEGIA STATISTICA
6. ALTRO

Formulare un quesito rilevante



Paper or Plastic?

Definire correttamente il significato del quesito (ambiguità di linguaggio)

“I never had a sexual relationship
with that woman.”

Bill Clinton, 1999
ex-president, United States

**Quesito clinico non
correttamente formulato:**

**Come trattare i pazienti con
ipertensione?**

Example: The Well - Formulated Question

The Cochrane Collaboration "How to Conduct a Cochrane Systematic Review" 1996

Intervention

Outcomes

Population
Setting

Condition of
interest

Does *drug therapy* decrease *long-term morbidity and mortality* in *older persons* with *mild to moderate hypertension*?

ACE inhibitors
Angiotensin Receptor
Antagonists
Combined Alpha and Beta
Blockers
Calcium-Channel Blockers
Diuretics
Alpha Adrenergic
Blockers
Central Sympatholytics
Direct Vasodilators
Peripheral Adrenergic
Antagonist

> 1 year

Fatal and non-fatal strokes
Fatal and non-fatal
Coronary Heart Disease
(MI, sudden death)
Cardiovascular events
(above plus aneurysm,
congestive heart failure,
transient ischemic
attacks)
Total Mortality

> 60 yrs old
outpatients

Systolic 140-179
Diastolic 90-109

LE FASI METODOLOGICHE DI UNA META-ANALISI

RICERCA BIBLIOGRAFICA

1. DEFINIZIONE DELLE STRATEGIA DELLA RICERCA BIBLIOGRAFICA
2. MEDLINE ED ALTRE BANCHE-DATI ELETTRONICHE (EMBASE, CANCERLIT, AIDSLINE, TOXLINE)
3. CURRENT CONTENTS, INDEX MEDICUS
4. BANCHE-DATI COCHRANE
5. BIBLIOGRAFIE DELLE REVIEW E DELLE MONOGRAFIE SULL'ARGOMENTO
6. BIBLIOGRAFIE DEGLI STUDI INDIVIDUATI
7. REGISTRI DEI TRIALS CLINICI, SOPRATTUTTO PER "SCOVARE" DAT NON PUBBLICATI

LE FASI METODOLOGICHE DI UNA META-ANALISI

DEFINIZIONE DEI CRITERI DI INCLUSIONE DEI SINGOLI STUDI

1. TIPOLOGIA DEGLI STUDI (ES. TRIAL RANDOMIZZATI VS. TRIAL NON RANDOMIZZATI)
2. QUALITA' METODOLOGICA DEGLI STUDI
3. TIPOLOGIA DEL TRATTAMENTO
4. TIPOLOGIA DEI PAZIENTI E DELLE PATOLOGIE
5. TIPOLOGIA DELL'"OUTCOME"
6. LUNGHEZZA DEL FOLLOW-UP
7. ALTRO

LE FASI METODOLOGICHE DI UNA META-ANALISI

VALUTAZIONE DELLA QUALITA' DEGLI STUDI INDIVIDUALI

- ESISTONO DIVERSI METODI STANDARDIZZATI PER LA VALUTAZIONE "QUANTITATIVA" DELLA QUALITA' DEI TRIAL CLINICI
- E' IMPORTANTE CHE I VALUTATORI SIANO TENUTI ALL'OSCURO DEGLI AUTORI DEI TRIALS DA VALUTARE, NONCHE' DELLE ISTITUZIONI DI APPARTENENZA E DELLE RIVISTE SU CUI I TRIALS SONO STATI PUBBLICATI
- LA VALUTAZIONE DELLA QUALITA' METODOLOGICA DEGLI STUDI INDIVIDUALI VA FATTA SEMPRE, MA IL SUO UTILIZZO, PARTICOLARMENTE PER "PESARE" GLI STUDI SULLA BASE DELLA LORO QUALITA', E' MOLTO CONTROVERSO

LE FASI METODOLOGICHE DI UNA META-ANALISI

ESTRAZIONE E PRESENTAZIONE DEI DATI

- ANCHE QUI E' IMPORTANTE CHE I VALUTATORI SIANO TENUTI ALL'OSCURO DEGLI AUTORI, DELLE ISTITUZIONI DI APPARTENENZA E DELLE RIVISTE
- I DATI DEVONO ESSERE ESTRATTI IN MODO INDIPENDENTE DA DUE DIVERSI VALUTATORI, IN MODO DA RIDURRE LE POSSIBILITA' DI ERRORE
- PUO' ESSERE UTILE USARE UNA SCHEDA DI ESTRAZIONE DATI STANDARDIZZATA

ANNO DI PUBBLICAZIONE	N.RO PAZIENTI	GRUPPO TRATTAMENTO (N.RO MORTI/TOTALE)	GRUPPO DI CONTROLLO (N.RO MORTI/TOTALE)	OR (95% CI)
-----------------------	---------------	--	---	-------------

LE FASI METODOLOGICHE DI UNA META-ANALISI

ANALISI STATISTICA DEI DATI

Study # 1

a ₁	b ₁
c ₁	d ₁

$$OR_1 = a_1 \times d_1 / c_1 \times b_1$$

Study # 2

a ₂	b ₂
c ₂	d ₂

$$OR_2 = a_2 \times d_2 / c_2 \times b_2$$

Study # 3

a ₃	b ₃
c ₃	d ₃

$$OR_3 = a_3 \times d_3 / c_3 \times b_3$$

$$OR \text{ GLOBALE} = (OR_1, OR_2, OR_3)$$

dove gli OR dei singoli studi sono pesati per
l'inverso della varianza

LE FASI METODOLOGICHE DI UNA META-ANALISI

ANALISI STATISTICA DEI DATI

METODO AD EFFETTI FISSI (FIXED EFFECTS MODEL)
(MANTEL-HAENSZEL METHOD; PETO METHOD)

L'OR di ogni studio è pesato per l'inverso della propria varianza, che, a sua volta, è funzione della numerosità campionaria e del numero di eventi dello studio

METODO AD EFFETTI RANDOM (RANDOM EFFECTS MODEL)
(DERSIMONIAN & LAIRD METHOD)

L'OR do ogni studio è pesato per l'inverso della propria varianza più la varianze tra i diversi studi

SE NON ESISTE ETEROGENEITA' TRA I DIVERSI STUDI E' PROBABILE CHE I DUE MODELLI DIANO RISULTATI MOLTO SIMILI

Pooling Information from Multiple RCTs

For Each RCT:

$$\text{Estimated Rx Effect} = \text{Rx Effect} + \text{Within-trial Variability} + \text{Between-trial Variability}$$

Fixed Effects
Model

(Mantel-Haenszel, Peto)

Random Effects Model

(Dersimonian + Laird=D+L)

Illustrative Example

Calculation of Summary Treatment Effect: Mantel-Haenszel Method

$$\text{Summary OR}_{MH} = \text{OR}_{MH} = \frac{\sum (\text{weight}_i \times \text{OR}_i)}{\sum \text{weight}_i}$$

Where: $\text{OR}_i = \frac{a_i \times d_i}{b_i \times c_i}$

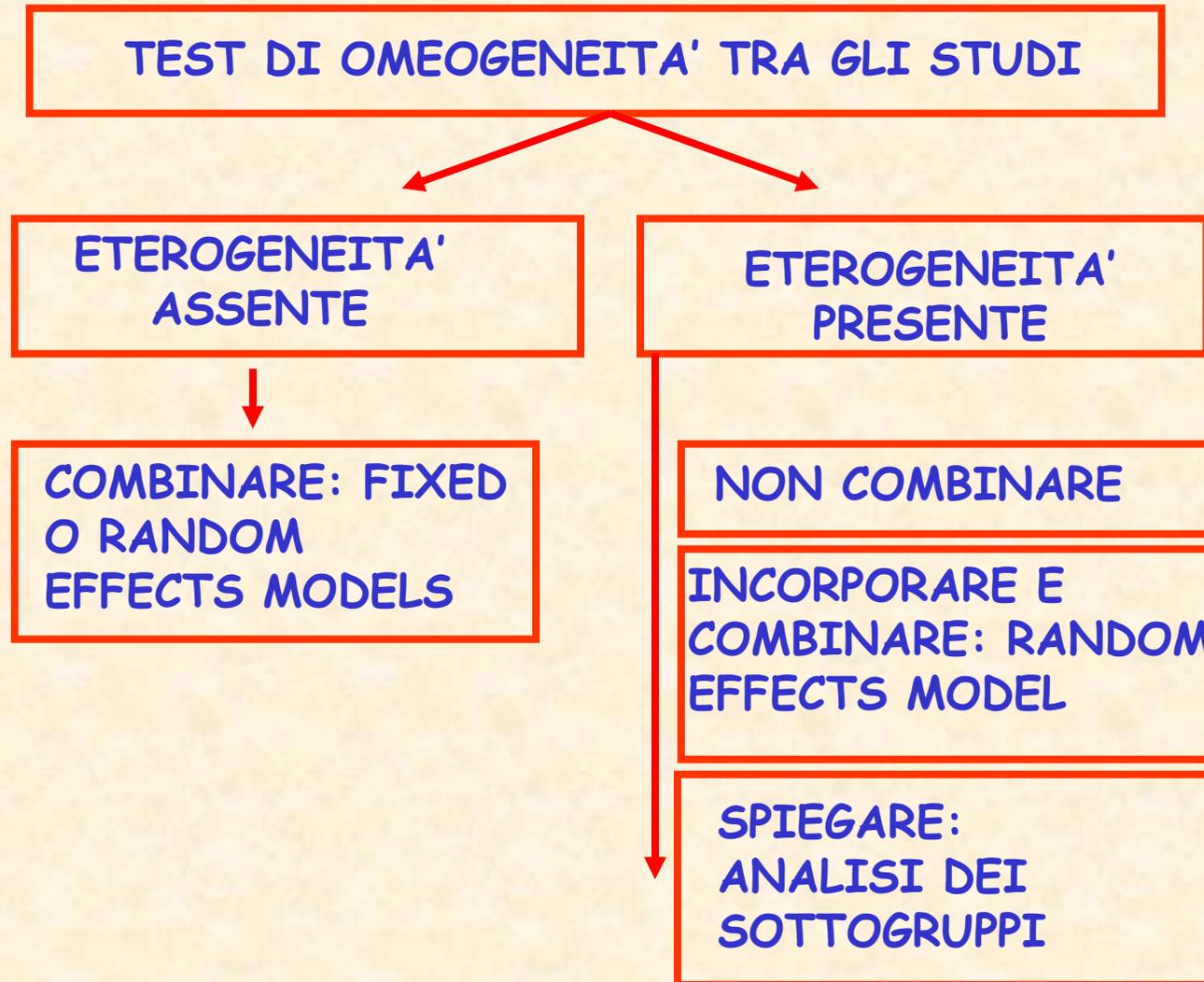
$$\text{weight}_i = 1 / \text{variance}_i$$

$$\text{variance}_i = \frac{n_i}{b_i \times c_i}$$

$$95\% \text{ CI OR}_{MH} = e^{\ln \text{OR}_{MH} \pm 1.96 \sqrt{\text{variance OR}_{MH}}}$$

LE FASI METODOLOGICHE DI UNA META-ANALISI

ANALISI STATISTICA DEI DATI: STRATEGIA



Hypothetical data showing how an analysis based on the fixed-effects model, but not one based on a random-effects model, gives a counterintuitive result

Hypothetical Study	Odds Ratio	Variance of Logarithm Odds Ratio
Set 1		
1	1.0	0.01
2	6.0	0.01
Summary estimate of odds ratio: fixed-effects model 2.45 (2.13–2.81)		
95% C.I. random-effects model 2.45 (0.43–13.75)		
Set 2		
1	2.0	0.01
2	3.0	0.01
Summary estimate of odds ratio: fixed-effects model 2.45 (2.13–2.81)		
95% C.I. random-effects model 2.45 (1.65–3.60)		

Source: Fleiss and Gross (1991)

LE FASI METODOLOGICHE DI UNA META-ANALISI

ANALISI DI SENSIBILITA'

- FIXED EFFECT MODEL vs RANDOM EFFECT MODEL
- STUDI DI BASSA QUALITA' vs STUDI DI ALTA QUALITA'
- STUDI CON NUMEROSITA' CAMPIONARIA BASSA vs STUDI CON NUMEROSITA' CAMPIONARIA ALTA
- ALTRO

ANALISI DI SENSIBILITA' UN ESEMPIO

Yusuf S et al. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. Progress in Cardiovascular Diseases, 1985, 27:335-371.

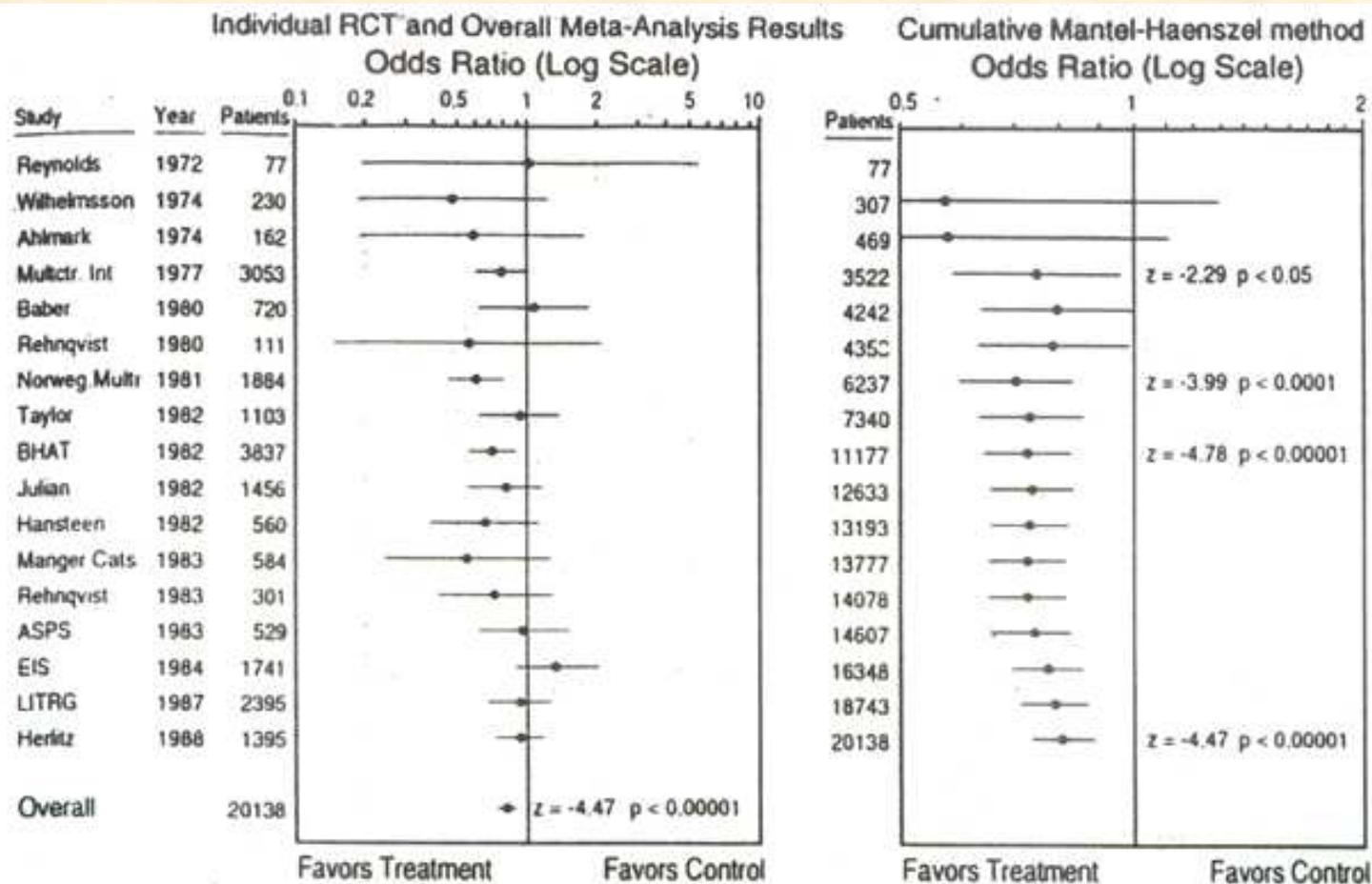
1985

I BETA-BLOCCANTI SONO INDICATI NELLA PREVENZIONE SECONDARIA DELL'INFARTO DEL MIOCARDIO?

1981

Mitchell JRA. Editorial. BMJ, 1981, 282:1565-1570.

"Nonostante alcune prove sul fatto che i beta-bloccanti riducano le aritmie, il lavoro cardiaco e le dimensioni dell'infarto, non vi sono ancora chiare evidenze sul fatto che i beta-bloccanti migliorino la sopravvivenza dopo circa 20 anni di clinical trials"

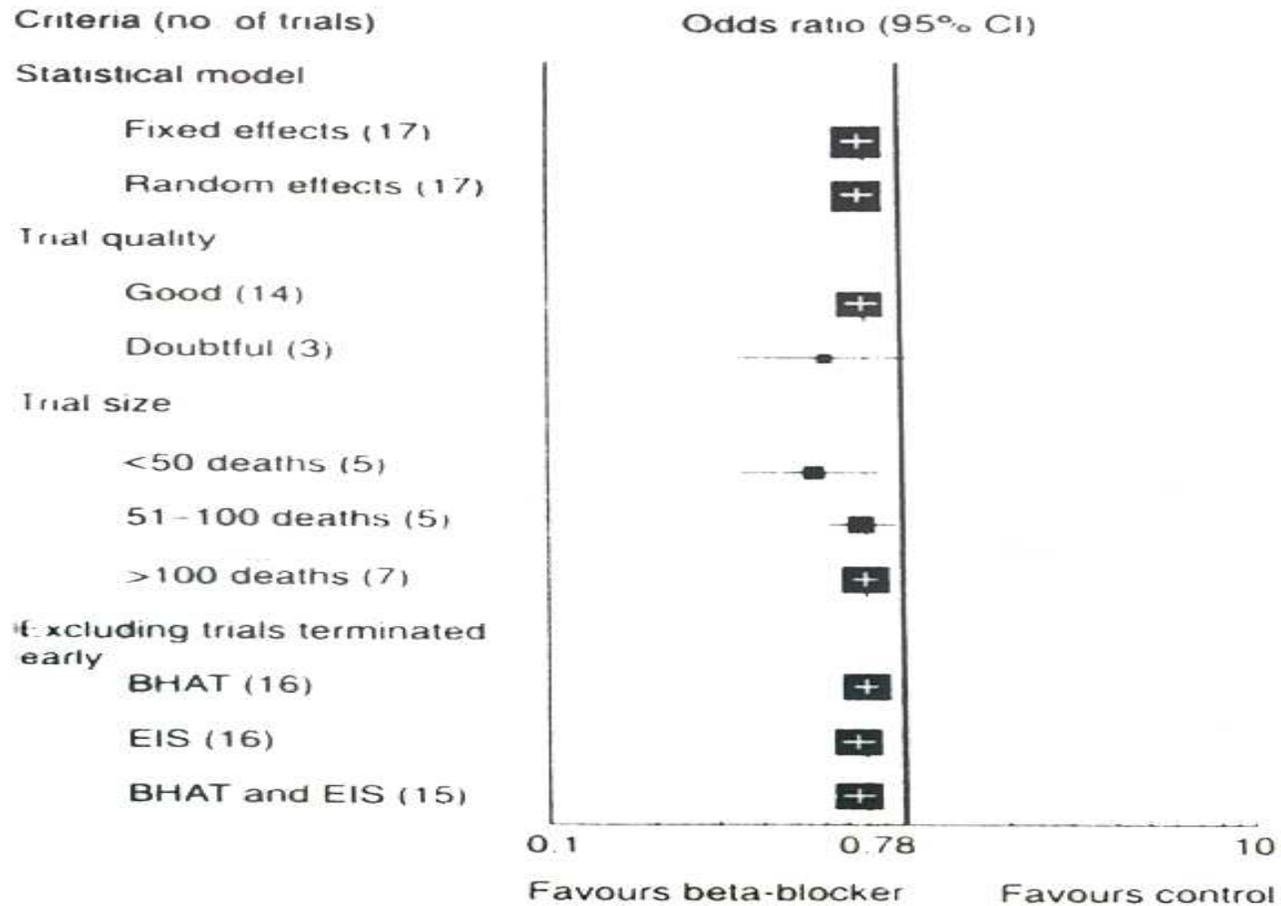


Results of 17 RCTs of the effects of oral β -blockers for secondary prevention of mortality in patients surviving a myocardial infarction, presented as two types of meta-analyses. On the left is the traditional one, revealing many trials with nonsignificant results but a highly significant estimate of the pooled results on the bottom of the panel. On the right, the same data are presented as cumulative meta-analyses, illustrating that the updated pooled estimate became statistically significant in 1977 and has remained so to the present. Note that the scale is changed on the right graph to improve clarity of the confidence intervals.

QUANTO SONO "ROBUSTE"
LE CONCLUSIONI
DI QUESTA META-ANALISI?

*EFFETTUARE UNA ANALISI DI SENSIBILITA'
PER LE SEGUENTI VARIABILI:*

- *LA SCELTA DEL MODELLO STATISTICO*
- *LA QUALITA' METODOLOGICA DEI TRIAL*
- *LA NUMEROSITA' CAMPIONARIA DEI TRIAL*
- *ALTRO*



Sensitivity analyses relating to meta-analysis of mortality results of 17 trials of β -blockade after myocardial infarction

QUANTO SONO "ROBUSTE" LE CONCLUSIONI DI QUESTA META-ANALISI?

DOPO AVER EFFETTUATO LE OPPORTUNE ANALISI DI SENSIBILITA' E' POSSIBILE AFFERMARE CHE I RISULTATI DI QUESTA META-ANALISI SONO "ROBUSTI" RISPETTO A:

- LA SCELTA DEL MODELLO STATISTICO
- L'ESCLUSIONE DEI TRIALS DI MINORE QUALITA'
- L'ESCLUSIONE DEI TRIAL CON FOLLOW-UP BREVE

INOLTRE, E' IMPROBABILE CHE IL "PUBLICATION BIAS" ABBIAM POTUTO INFLUIRE SUI RISULTATI

I POSSIBILI BIAS NELLE META-ANALISI

- *PUBLICATION BIAS*
- *LOCATION BIAS*
 - ENGLISH LANGUAGE BIAS
 - DATABASE BIAS
 - CITATION BIAS
 - MULTIPLE PUBLICATION BIAS
- *INCLUSION BIAS*

PUBLICATION BIAS

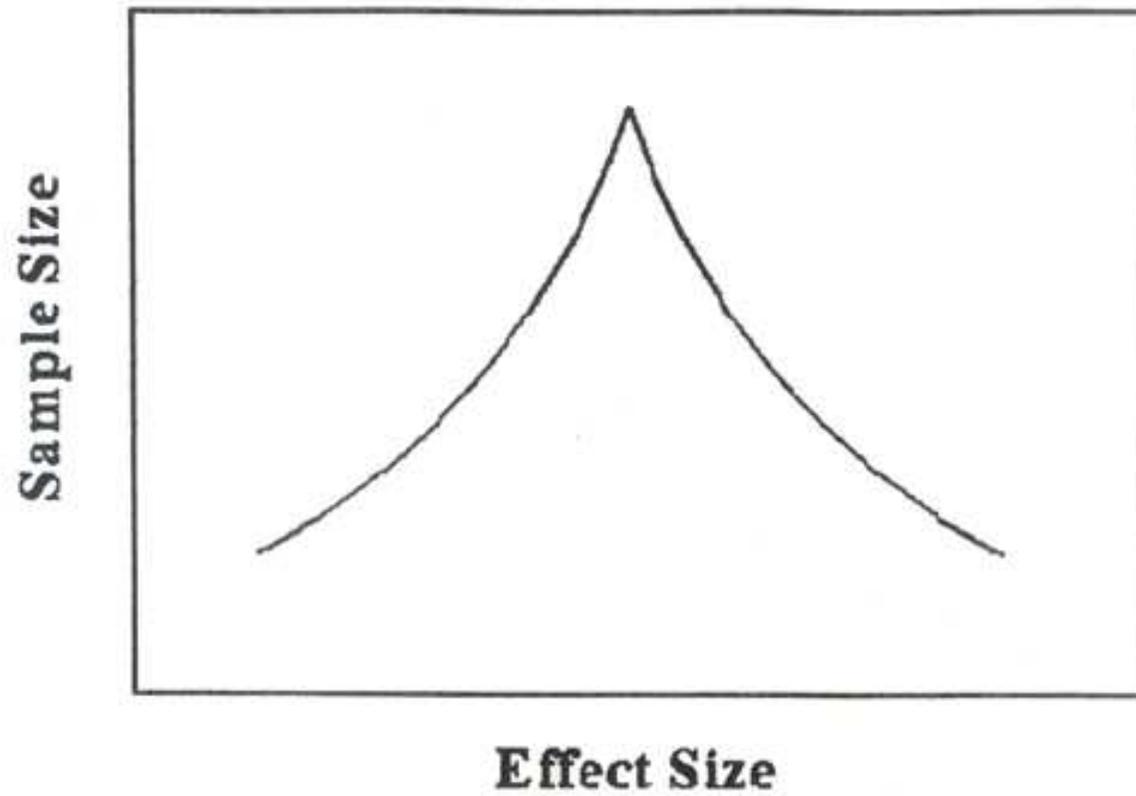
"IL PROBLEMA DEI DATI E DEI LAVORI NEL CASSETTO"

1. IN UNA META-ANALISI GLI STUDI SONO OSSERVAZIONI. SAREBBE DESIDERABILE AVERE UN CAMPIONE RANDOM O ADDIRITTURA LA POPOLAZIONE.
2. SUPPONIAMO CHE I RISULTATI SIGNIFICATIVI ABBIANO MAGGIORI POSSIBILITA' DI ESSERE PUBBLICATI. GLI STUDI CHE NON RIFIUTANO L'IPOTESI NULLA POSSONO ESSERE TENUTI NEL CASSETTO.
3. IN UNA RICERCA BIBLIOGRAFICA SE (2) E' VERA, IL CAMPIONE POTREBBE NON ESSERE RAPPRESENTATIVO.
4. TUTTO CIO' POTREBBE PORTARE IN UNA META-ANALISI AD UNA SIGNIFICATIVITA' STATISTICA "SPURIA"
5. IN ALTRI TERMINI, SE (2) E (3) SONO VERE, LA META-ANALISI TENDEREBBE A SOVRASTIMARE LA "MAGNITUDO" DELL'EFFETTO. TUTTO CIO' E' DEBOMINATO PUBLICATION BIAS.

**"MERE CONFIRMATION OF KNOWN FACTS WILL BE
ACCEPTED ONLY IN EXCEPTIONAL CASES; THE SAME
APPLIES TO REPORTS OF EXPERIMENTS AND
OBSERVATIONS HAVING NO POSITIVE OUTCOME"**

Manuscript guideline. Diabetologia, 1984, 25:4a.

Idealized Shape of Funnel Plot in the Absence of Publication Bias



An inverted funnel plot to detect publication bias. This example used data from a meta-analysis of intravenous streptokinase for acute myocardial infarction (20). The risk ratio for the mortality reduction in each study is plotted against the weight of the study, represented by the sample size. A symmetric triangle is fitted around the pooled estimate (*arrow*) so that it encompasses most of the studies. If small "negative" trials with large variance have been left unpublished, the plot will be asymmetrical: Small published studies will show very large estimates of the treatment effect compared with larger studies that have more conservative results. A symmetrical plot provides reassuring evidence that the treatment effect is similar in studies of small and large variance, whereas an asymmetrical plot suggests possible publication bias. The plot shown here reveals that there are fewer small studies (involving 10 to 100 participants) with risk ratios greater than 0.8 than there are small studies with risk ratios less than 0.8, whereas the numbers of medium and large studies are fairly symmetrical. These results suggest that some small studies with negative findings were not published. Outlier studies may also be readily identified by using this plot.

