

## La metanalisi: possibilità e limiti

Piero L. Almasio

*Istituto di Clinica Medica I, Università di Palermo Piazza delle Cliniche, 2  
90127 Palermo - E-mail palmasio@unipa.it*

Viene comunemente indicata come metanalisi una “integrazione strutturata e sistematica di informazioni derivate da differenti studi su un dato problema” (1). Nonostante l’introduzione relativamente recente di questo termine nella letteratura scientifica (2), le basi statistiche di questa tecnica di analisi furono fornite molti anni prima da Pearson e Fisher. Va subito sottolineato come l’integrazione dei diversi dati provenienti da studi clinici procede verso un’unica aggregazione dei risultati attraverso appropriate tecniche statistiche; tuttavia questo procedimento non deve essere visto come un semplice calcolo matematico dal momento che è necessaria una precisa e rigorosa

metodologia di studio in ogni fase del procedimento dell’analisi.

La necessità di disporre di uno strumento efficiente in grado di fornire risposte ai quesiti che la medicina richiede non sempre viene soddisfatta dalle informazioni disponibili nella letteratura scientifica. Gli studi clinici spesso forniscono risultati contrastanti o non definitivi; a volte l’evidenza scientifica risulta poco credibile a causa delle limitazioni del campione studiato oppure la valutazione degli effetti di un intervento terapeutico è poco precisa. La metanalisi si propone come uno strumento analitico in grado di realizzare obiettivi utili al clinico al fine di migliorare l’approccio diagnostico o l’intervento terapeutico. Tra questi la metanalisi può:

- fornire una omogeneità a risultati dissimili di studi clinici
- incrementare la potenza statistica di confronti di campioni piccoli
- migliorare la stima dell’efficacia di una terapia
- studiare sottogruppi di pazienti nell’ambito dei diversi studi
- fornire indicazioni sui nuovi possibili studi

Come già detto uno studio di metanalisi richiede di seguire una metodologia precisa che si deve svolgere attraverso diverse fasi (Tabella I). Maggiori scostamenti da questo tipo di protocollo comporteranno certamente risultati poco attendibili.

È indubbio che la metanalisi ha contribuito a definire il valore e l’efficacia di diverse terapie come, ad esempio, la trombolisi nell’infarto miocardico (3), la chemioterapia nel tumore mammario (4) o il trattamento immunosoppressivo per il lupus eritematoso sistemico (5). Ma gli aspetti positivi del procedimento analitico includono anche altri aspetti, senza tuttavia nascondere le possibili ricadute negative che chi fa metanalisi può determinare (Tabella II). Soprattutto l’ultimo aspetto negativo ha ricevuto in tempi recenti una discreta attenzione da parte di riviste autorevoli come conseguenza della pubblicazione di grossi studi clinici che tenderebbero a ridimensionare le conclusioni alle quali un’analisi metanalitica potrebbe giungere (6). In particolare uno studio di LeLorier e Coll. (7) in cui vengono confrontati i risultati di 12 grossi studi clinici con le

Tabella I. Principali fasi dello svolgimento di una metanalisi in medicina

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Disegno dello studio</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– definizione degli scopi</li> <li>– identificazione degli studi da analizzare</li> </ul> </li> <li>• <b>Ricerca bibliografia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– scelta delle banche-dati</li> <li>– definizione delle parole-chiavi</li> <li>– dichiarazione dei criteri di inclusione e di esclusione</li> <li>– raccolta dei lavori</li> </ul> </li> <li>• <b>Analisi degli studi</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– tipo di pubblicazione</li> <li>– disegno dello studio, tipo di intervento e di esito valutato</li> <li>– inclusione ed esclusione degli studi nella metanalisi</li> <li>– valutazione della numerosità soggetti e degli eventi</li> <li>– analisi di qualità</li> </ul> </li> <li>• <b>Procedure statistiche</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– scelta del modello (effetti fissi o casuali)</li> <li>– rappresentazione grafica</li> <li>– valutazione di un bias di pubblicazione</li> </ul> </li> <li>• <b>Interpretazione dei risultati</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– valutazione del dato cumulato (“odds ratio” e “rate difference”)</li> <li>– ricerca di possibili cause di eterogeneità</li> </ul> </li> </ul> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

conclusioni raggiunte da 19 metanalisi fatte sugli stessi argomenti ma pubblicate in tempi precedenti, si dimostra come esista un accordo modesto sulle conclusioni alle quali le due metodologie sono arrivate e che la stima dell'effetto terapeutico poteva divergere in modo significativo. Da qui la considerazione che la metanalisi può fallire se si paragonano i risultati con quelli prodotti dai grossi studi clinici. Nonostante le perplessità che la metanalisi potrebbe indurre, è certo che, pur non essendo un rimedio universale per i difetti intrinseci alla ricerca clinica, essa rappresenta uno dei pilastri fondamentali per il miglioramento del sapere medico e per la basi della medicina fondata sull'evidenza.

## BIBLIOGRAFIA

1. Jenicek M. Meta-analysis in medicine: where we are and where we want to go. *J Clin Epidemiol.* 1989; 42: 35-44.
2. Glass GV. Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educat Res.* 1976; 5: 3-8.
3. Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Yusuf S, Peto R, Hennekens CH. Effect of intravenous streptokinase on acute myocardial infarction: pooled results from randomized trials. *N Engl J Med.* 1982; 307: 1180-2.
4. Himel HN, Liberati A, Gelber RD, Chalmers TC. Adjuvant chemotherapy for breast cancer. A pooled estimate based on published randomized control trials. *JAMA.* 1986; 256: 1148-59.
5. Felson DT; Anderson J. Evidence for the superiority

Tabella II. Aspetti positivi e negativi della metanalisi (da Meinert, 1989) (8)

### Pro

- Focalizza l'attenzione sugli studi clinici come strumenti di valutazione critica
- Aumenta l'impatto degli studi clinici nella pratica medica
- Aiuta a migliorare il disegno e la presentazione degli studi clinici

### Contro

- Eccessivo fascino dell'approccio metanalitico con disincentivazione all'esecuzione di grossi studi clinici
- Tendenza a mescolare in modo più o meno consapevole studi diversi ignorandone le differenze
- "Concorrenza" tra chi fa metanalisi e chi fa studi clinici

- of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis. Results of a pooled analysis. *N Engl J Med.* 1984; 24: 1528-33.
6. Bailar JC 3<sup>rd</sup>. The promise and problems of meta-analysis. *N Engl J Med.* 1997; 337:559-61.
  7. LeLorier J, Grégoire G, Benhaddad A, Lapierre J, Derderian F. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *N Engl J Med.* 1997; 337: 536-42.
  8. Meinert CL. Meta-analysis: science or religion? *Controlled Clin Trials.* 1989; 10 (Suppl) 257-63S.