

Glossario per il lettore di un articolo scientifico. Parte III: la meta-analisi

Luisa Zanolla, Maria Stella Graziani

Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

ABSTRACT

Glossary for the reader of a scientific paper. Part III: the meta-analysis. This document represents the third part of the project related to a glossary for statistics. The meta-analysis is the technique used to integrate the results from a number of different studies in only one quantitative evaluation to obtain conclusions that are stronger than those obtained from single studies. The meta-analysis is actually useful when the available studies are inadequately powerful because performed in a limited number of patients or when the results from single studies are discordant. The document includes statistical terms of more common use. To facilitate the reading of the vast majority of articles, which are written in English, corresponding English terms are also reported.

INTRODUZIONE

Dopo le prime due parti di questo progetto, precedentemente pubblicate su questa rivista (1, 2), concludiamo il glossario statistico trattando la meta-analisi.

La meta-analisi è una tecnica statistica mediante la quale si integrano i risultati di diversi studi per ottenere un'unica statistica test quantitativa, che fornisca conclusioni più robuste di quelle tratte sulla base dei singoli studi. La meta-analisi risulta infatti utile quando siano disponibili studi effettuati su numerosità limitate di pazienti, pertanto non conclusivi per potenza insufficiente, o quando i risultati dei singoli studi siano discordanti. L'elevata numerosità che deriva dal raggruppare più studi consente anche di effettuare con potenza statistica adeguata analisi dei sottogruppi, che possono risultare molto utili per interpretare i risultati.

La combinazione dei dati nella meta-analisi non avviene sommando i risultati dei singoli studi come se fossero un unico esperimento, ma salvaguardando l'individualità delle stime ottenute nel singolo studio e dando a queste stime un peso proporzionale alla numerosità del campione (gli studi più grandi hanno un peso maggiore degli studi più piccoli) e alla sua varianza. Erroneamente, i termini meta-analisi e revisione sistematica vengono spesso usati come sinonimi; tuttavia, molte revisioni sistematiche non procedono allo stadio di meta-analisi in quanto la diversità dei disegni di studio o la natura dei dati non consente una sintesi numerica dei risultati. La meta-analisi è una tecnica di

grande potenzialità, ma è necessario che il lettore dell'articolo eserciti un importante senso critico nell'interpretarne i risultati. Il fatto di poter disporre di casistiche di elevata numerosità non ovvia alle limitazioni che possono derivare da studi di scarsa qualità o con vizi metodologici (3).

Come nelle parti precedenti, saranno riportati i termini statistici più frequentemente utilizzati; per facilitare il lettore, viene riportato per ciascuno anche il corrispondente termine inglese. Le voci considerate nel glossario, italiane e inglesi, sono elencate in Appendice con accanto le rispettive traduzioni. Alcuni termini inglesi risultano intraducibili in italiano oppure sono entrati nell'uso comune da molto tempo per cui sono stati usati come tali.

ANALISI DEI SOTTOGRUPPI (“SUBGROUP ANALYSIS”)

Analisi statistica utilizzata per saggiare l'effetto di una covariata categorica. Può essere, ad esempio, effettuata un'analisi dei sottogruppi dividendo i pazienti per sesso e confrontando poi la stima dell'effetto nei sottogruppi così generati. L'analisi dei sottogruppi può essere effettuata per valutare la presenza di eterogeneità (vedi).

L'analisi dei sottogruppi è per sua natura osservazionale e non randomizzata e le conclusioni vanno interpretate con prudenza. Occorre anche ricordare che la probabilità di risultati falsamente significativi cresce al crescere del numero di confronti effettuati.

Corrispondenza a: Maria Stella Graziani, Vicolo S Giovanni in Foro 5, 37121 Verona. Tel. 3475201101, E-mail mariastella@graziani.eu

Ricevuto: 18.08.2014

Revisionato: 24.09.2014

Accettato: 30.09.2014

“ATTRITION BIAS”

Sorgente potenziale di “bias” (vedi), che deriva da differenze tra i gruppi nella proporzione di pazienti persi nel “follow-up” o ritirati dallo studio: i dati di esito risultano pertanto incompleti. Inoltre, la proporzione di pazienti ritirati dallo studio può essere diversa nel gruppo assegnato a un trattamento, ad es., per peggiore profilo di effetti collaterali, per peggiore tollerabilità o per maggior numero di eventi avversi, per cui la distribuzione dei pazienti ritirati può non essere casuale.

“BIAS” DI LINGUAGGIO (“LANGUAGE BIAS”)

Sorgente potenziale di “bias” (vedi), che deriva da inclusione meno probabile di studi pubblicati in lingue a diffusione limitata (in genere non in inglese). E' probabilmente anche verosimile che un risultato positivo sia pubblicato in una rivista internazionale, mentre un risultato negativo trovi pubblicazione in una rivista locale o di minor diffusione.

“BIAS” DI PUBBLICAZIONE (“PUBLICATION BIAS”)

Sorgente potenziale di “bias” (vedi) derivante dal fatto che studi con esito positivo vengono pubblicati più spesso degli studi che riportino risultati statisticamente non significativi o negativi (4).

“BIAS” DI PUBBLICAZIONE DUPLICATA (“DUPLICATE PUBLICATION BIAS”)

Termine che indica una potenziale sorgente di “bias” (vedi) derivante dalla pubblicazione degli stessi risultati, o più spesso di parte degli stessi, in lavori diversi. L'inclusione di risultati duplicati può determinare una sovrastima dell'effetto.

“BIAS” DI RILEVAZIONE (“DETECTION BIAS”)

Sorgente potenziale di “bias” (vedi), che può derivare da un diverso metodo di rilevazione delle variabili di risposta (eventi o variabili continue) tra i gruppi allo studio.

Ad es., studi condotti in periodi diversi possono riportare incidenze diverse di una malattia in relazione alla migliore capacità diagnostica derivante dagli sviluppi tecnologici.

“BIAS” DI SELEZIONE (“SELECTION BIAS”)

Sorgente potenziale di “bias” (vedi), che può derivare da differenze tra le caratteristiche basali dei gruppi che vengono confrontati.

COVARIATA (“COVARIATE”, “MODERATOR VARIABLE”)

Variabile che influenza i risultati di una meta-analisi, ovvero a livelli diversi di tale variabile corrispondono risultati diversi. Se la variabile è categorica (ad es., il

Sesso) il suo effetto viene saggiato mediante l'analisi dei sottogruppi (vedi), mentre se la variabile è continua (ad es., l'età) viene saggiata attraverso la meta-regressione (vedi).

CRITERI DI ELIGIBILITÀ

Regole che definiscono gli studi da includere in una meta-analisi, sia come aspetti clinici che come tipologia di studio.

Ad es., occorre definire nel protocollo di una meta-analisi se saranno inclusi gli studi che non hanno un gruppo di controllo in placebo, gli studi in aperto, gli studi in “cross-over”, ecc.

“CUT-OFF BIAS”

Sorgente potenziale di “bias” (vedi), che deriva dalla scelta del valore numerico con cui rendere dicotomica una variabile continua.

Se ad esempio i pazienti di una serie di studi sono divisi tra alto e basso rischio sulla base dei livelli di colesterolemia, la scelta del valore soglia può influenzare i risultati.

DIFFERENZA DI RISCHIO (“RISK DIFFERENCE”)

Differenza tra il rischio dell'evento di interesse nel gruppo sperimentale (cioè la proporzione di soggetti che presentano l'evento) e il rischio nel gruppo di controllo.

Se ad esempio $N_T=100$ pazienti vengono sottoposti al trattamento sperimentale e $F_T=15$ pazienti presentano l'evento di interesse (ad es., infarto) nel gruppo sperimentale e $F_C=25$ pazienti nel gruppo di controllo, il rischio dell'evento nel gruppo sperimentale è:

$$R_T = \frac{F_T}{N_T} = \frac{15}{100} = 0,15$$

e nel gruppo di controllo è:

$$R_C = \frac{F_C}{N_C} = \frac{25}{80} = 0,3125$$

La differenza di rischio risulta $0,15 - 0,3125 = -0,1625$.

DIFFERENZA MEDIA STANDARDIZZATA (“STANDARDIZED MEAN DIFFERENCE”)

Misura che viene usata per esprimere la differenza dell'effetto quando gli studi inclusi in una meta-analisi valutano la stessa variabile di risposta, ma la misurano in modi diversi (ad es., diverse scale qualitative in una diagnosi psichiatrica). In tale situazione diviene necessario standardizzare i risultati secondo una scala uniforme, per poterli poi combinare. La differenza media standardizzata (DMS) esprime la dimensione dell'effetto in ciascun studio come funzione della variabilità osservata in quello studio:

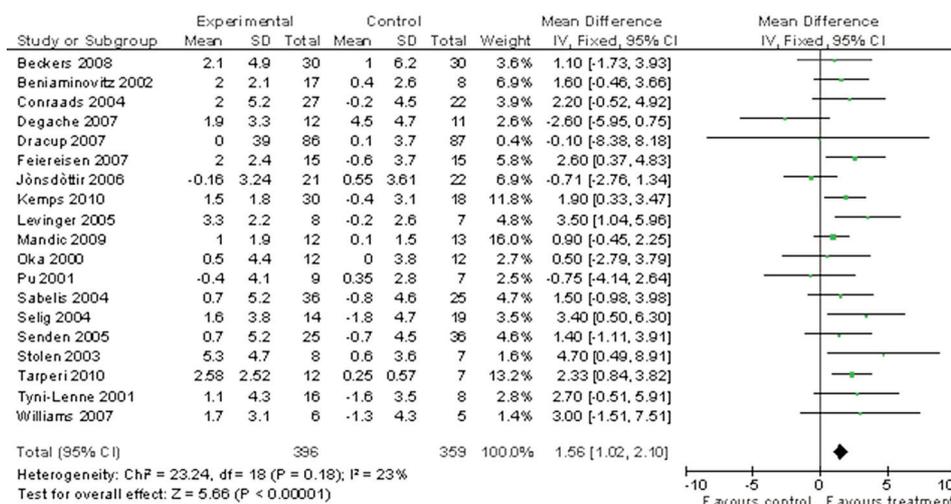


Figura 1

Esempio di "forest plot" (ripreso da un lavoro non pubblicato degli autori) che evidenzia un effetto significativo del trattamento valutato. L'esempio si riferisce a una variabile continua. È spesso indicata, come nell'esempio, la direzione che indica una stima dell'effetto che favorisce il trattamento attivo. In questo esempio la dimensione media dell'effetto favorisce il trattamento.

DMS = $\frac{\text{differenza nella media della variabile di risposta tra i gruppi}}{\text{DS della variabile di risposta tra i partecipanti}}$

Si tratta quindi di una grandezza dimensionale.

DIMENSIONE DELL'EFFETTO ("EFFECT SIZE")

Misura statistica della dimensione di un effetto che può essere relativo alla differenza tra gruppi o all'associazione tra variabili. Per variabili continue la dimensione dell'effetto può essere stimata sulla differenza media o sulla DMS (vedi). Sui dati binari possono essere utilizzati il rischio relativo (vedi), il rapporto degli "odds" (vedi) e la differenza di rischio (vedi). Per dati di sopravvivenza la misura più utilizzata è l'"hazard ratio" (vedi).

ERRORE SISTEMATICO ("BIAS")

Errore nei risultati di un'analisi; può portare sia a una sovrastima che a una sottostima del reale effetto dell'intervento. Esempi di "bias" che possono influenzare i risultati di una meta-analisi sono il "bias" di selezione (vedi), di "performance" (vedi), di rilevazione (vedi), di "attrition" (vedi) o di pubblicazione (vedi).

Nello svolgimento di una meta-analisi la valutazione della presenza di un "bias" può risultare difficoltosa quando non tutte le informazioni sono ottenibili dalla lettura dell'articolo pubblicato. La pratica corretta sarebbe quella di prendere contatto con gli autori per verificare le informazioni mancanti; è stato tuttavia sottolineato come questo procedimento possa portare ad acquisire informazioni falsamente positive dal punto di vista metodologico, quali la descrizione da parte dell'autore di metodologie accurate, di fatto poi non applicate in pratica.

ETEROGENEITÀ ("HETEROGENEITY")

Termine che si riferisce alle differenze fra gli studi primari inclusi in una meta-analisi: tipo di partecipanti, interventi, "outcome", disegno dello studio, variabilità. Viene saggiata con test quali il Q di Cochran (vedi). In caso di eterogeneità, è opportuno l'utilizzo di un modello a effetti "random" (vedi).

"FOREST PLOT"

Rappresentazione grafica in cui sono riportati per ogni studio primario incluso nella meta-analisi i valori relativi della dimensione dell'effetto (vedi) e del relativo intervallo di confidenza (Figura 1). Ogni studio è rappresentato da una linea orizzontale con un quadrato al centro: il quadrato indica la stima puntuale dell'effetto e la sua grandezza è proporzionale al peso che lo studio ha nella meta-analisi, in relazione al numero di soggetti arruolati e alla variabilità della stima; la linea rappresenta l'intervallo di confidenza. Il "forest plot" presenta una linea verticale in corrispondenza del valore corrispondente alla non significatività statistica, cioè all'assenza di differenze rilevabili negli effetti dei trattamenti confrontati; sarà in corrispondenza del valore di 1 quando la statistica campionaria è un rapporto, in corrispondenza del valore 0 quando la statistica campionaria è una differenza. Nel "forest plot" viene anche riportata la dimensione media dell'effetto medio e il suo intervallo di confidenza, usualmente in forma di un rombo (o diamante) con l'asse verticale corrispondente alla stima puntuale dell'effetto e l'asse orizzontale corrispondente all'ampiezza dell'intervallo di confidenza.

"FUNNEL PLOT"

Grafico che ha in ascissa la dimensione dell'effetto (vedi) e in ordinata la dimensione campionaria dello

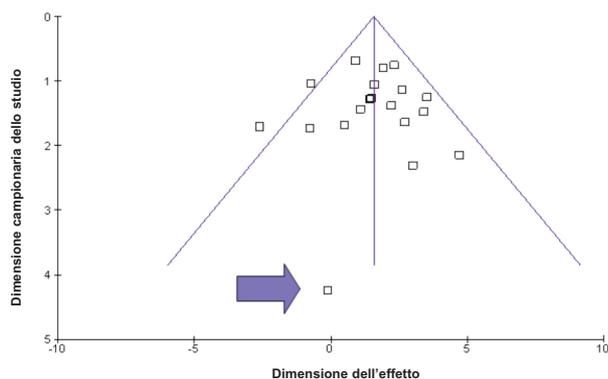


Figura 2

Esempio di "funnel plot" (ripreso da un lavoro non pubblicato degli autori) che evidenzia una sostanziale assenza di eterogeneità con simmetria dei punti (ciascuno corrispondente a uno studio). Lo studio indicato con la freccia si distingue dagli altri per l'elevata variabilità. In un caso come questo, un'analisi di sensibilità (vedi), che confronti il risultato della meta-analisi includendo ed escludendo lo studio, consente di verificare se la sua presenza modifica significativamente il risultato.

studio o qualche misura della precisione dello studio (Figura 2). Il nome, che significa "grafico a imbuto", deriva dal fatto che la precisione delle stime aumenta al crescere della numerosità della casistica o al calo della variabilità delle stime, per cui la forma ideale del grafico è quella di un imbuto rovesciato. E' raccomandato l'uso, in ascissa, dell'ES della misura dell'effetto, piuttosto che della dimensione campionaria. In una situazione ottimale, i punti che rappresentano i singoli studi si distribuiscono in modo simmetrico intorno alla stima combinata della dimensione dell'effetto.

Per saggiare l'asimmetria del "funnel plot" sono stati proposti alcuni test, quali il test di Begg, costituito da una regressione non parametrica tra la varianza e la dimensione dell'effetto; il test, però, ha una potenza molto bassa. Un'alternativa è costituita dal test di Egger, che è costituito da una regressione lineare con intercetta pari a zero tra la stima dell'effetto, normalizzata al suo ES, e la precisione (reciproco dell'ES); anche questo test ha bassa potenza quando il numero di studi incluso nella meta-analisi è basso.

Una asimmetria nel "funnel plot" può anche essere determinata da una sovrastima dell'effetto del trattamento negli studi di piccole dimensioni.

"HAZARD RATIO"

Rapporto tra il tasso dell'evento di interesse nel gruppo sperimentale e quello nel gruppo di controllo. Il tasso, costituito dal rapporto tra il numero degli eventi e la somma dei tempi per cui i soggetti sono stati esposti a rischio, rappresenta la probabilità istantanea del verificarsi dell'evento di interesse. Negli studi clinici e nelle meta-analisi è usualmente stimato con il modello di regressione di Cox, che assume che l'"hazard ratio" sia costante per tutta la durata dello studio, anche se il tasso può variare istantaneamente. Questa assunzione è nota

come "proportional hazards assumption".

INDICE DI ETEROGENITÀ DI HIGGINS (I²)

Funzione del test statistico Q di Cochran (vedi), che descrive la proporzione di eterogeneità dei singoli studi che non può essere spiegata dall'errore di campionamento:

$$I^2 = \frac{Q - g.l.}{Q} \times 100$$

dove g.l. indica i gradi di libertà, pari al numero di studi meno 1. Valori negativi sono posti pari a 0.

Una classificazione, del tutto indicativa, dei valori può essere riportata come:

- I² <50%, eterogeneità ininfluente;
- I² >75%, eterogeneità rilevante.

I² consente il confronto tra meta-analisi con "outcome" diversi e diverso numero di studi considerati (5).

"JADAD SCORE"

Punteggio che valuta la qualità degli studi pubblicati. Il punteggio può variare da 0 (scadente) a 5 (buono). Alcuni autori sconsigliano l'uso di questa scala in quanto tende a enfatizzare più la qualità del report dello studio che la reale qualità della condotta dello stesso.

KAPPA DI COHEN ("COHEN'S KAPPA")

Test utilizzato per valutare il grado di concordanza tra due valutazioni. Il valore della statistica k può variare tra -1 e +1. Un valore di k pari a 1 indica una concordanza assoluta. Si ritiene, indicativamente, che la concordanza sia buona per valori di k >0,6.

Ad es., il test si usa per valutare il grado di accordo tra due ricercatori relativamente ai criteri di inclusione/esclusione, che definiscono quali studi primari includere in una meta-analisi.

LETTERATURA GRIGIA ("GRAY LITERATURE")

Studi, disponibili in formato elettronico e/o cartaceo, non gestiti dagli editori commerciali. Sono esempi di letteratura grigia i report consegnati al committente di una ricerca. In quanto difficilmente reperibili, questi studi tendono a non essere inclusi nelle meta-analisi.

META-ANALISI ("META-ANALYSIS")

Sintesi quantitativa dei risultati degli studi disponibili in un'area di indagine. La prima fase, di ricerca degli studi primari (vedi), prevede un protocollo analogo a quello di una revisione sistematica (vedi). Per una meta-analisi, poi, occorre precisare le variabili di interesse, i criteri di inclusione e le covariate da considerare. I dati vengono raccolti e tabulati, poi si procede all'analisi statistica. In una prima fase viene calcolata per ciascun studio la stima dell'effetto, ad es., un rischio relativo (vedi) se la variabile di risposta è un dato binario, una

differenza tra medie se la variabile di risposta è una variabile continua, un "hazard ratio" (vedi) se la variabile di risposta è un tempo di sopravvivenza, un "diagnostic odds ratio" (vedi) se si tratta dell'accuratezza diagnostica di un esame di laboratorio. In una seconda fase le stime vengono sintetizzate quantitativamente secondo una media ponderata dei singoli valori, definita come:

$$\text{media ponderata} = \frac{\sum (\text{stima} \cdot \text{peso})}{\sum \text{pesi}}$$

Il peso (vedi) viene attribuito individualmente a ciascuno studio.

Per l'analisi statistica vengono utilizzati sia pacchetti statistici (ad es., Stata) che programmi dedicati (ad es., RevMan, MetaWin, WEasyMA, Comprehensive MetaAnalysis).

META-ANALISI CUMULATIVA ("CUMULATIVE META-ANALYSIS")

Si tratta di una meta-analisi in cui gli studi vengono aggiunti uno alla volta (in ordine di data o in ordine di qualità) e i cui risultati vengono ricalcolati dopo l'aggiunta di ogni singolo studio.

Ad es., una meta-analisi cumulativa sugli eventi cardiovascolari associati all'uso di rofecoxib dimostrava che già nel dicembre 2000 era evidente la significatività dell'aumento di eventi cardiovascolari, molto prima del ritiro del farmaco nel giugno 2001 (6).

META-ANALISI DI DATI INDIVIDUALI ("META-ANALYSIS OF INDIVIDUAL PARTICIPANT DATA")

Meta-analisi condotta sui dati individuali, non aggregati, dei pazienti dei singoli studi (pubblicati e non pubblicati) (7). Questo approccio può ridurre il rischio di "bias" (vedi), ma è estremamente laborioso, vincolato alla disponibilità degli sperimentatori, che può essere distorta dalla presenza o meno di risultati positivi; inoltre, i dati di studi molto datati possono essere difficilmente reperibili.

META-ANALISI PROSPETTICA ("PROSPECTIVE META-ANALYSIS")

Meta-analisi in cui gli studi, in genere studi clinici randomizzati, vengono individuati, valutati e inclusi nel protocollo della meta-analisi prima che siano noti i risultati degli studi stessi.

META-REGRESSIONE ("META-REGRESSION")

Analisi statistica utilizzata per saggiare l'effetto di uno o più covariate continue (predittori) sulla dimensione media dell'effetto (variabile dipendente).

Ad es., in una recente meta-analisi sugli eventi avversi associati all'uso di diclofenac (eventi cardiovascolari ed emorragici), la meta-regressione consentiva di dimostrare la dipendenza del rischio di

eventi avversi dalla dose (variabile continua) di farmaco assunto (8).

MODELLO A EFFETTI FISSI ("FIXED-EFFECT MODEL")

Modello statistico utilizzato per combinare le dimensioni degli effetti (vedi) e, quindi, per calcolare la dimensione media dell'effetto. Tale modello, che si oppone al "random-effect model" (vedi), assume che gli studi inclusi nella meta-analisi effettuino una stima dello stesso parametro e che i singoli studi differiscano per variabilità campionaria.

MODELLO A EFFETTI "RANDOM" ("RANDOM-EFFECT MODEL")

Modello statistico utilizzato per combinare le dimensioni degli effetti (vedi) e, quindi, per calcolare la dimensione media dell'effetto. L'analisi ad effetti "random" assume che non ci sia un'unica vera dimensione dell'effetto, ma che questo differisca nei vari campioni e studi.

Occorre tenere presente che un modello a effetti "random" tende ad attribuire più peso a studi di piccole dimensioni rispetto a quanto accade in un modello a effetti fissi (vedi).

"NETWORK META-ANALYSIS"

Meta-analisi nella quale trattamenti multipli (tre o più) vengono confrontati sulla base dei risultati di studi clinici randomizzati, generando anche confronti indiretti, basandosi su un comune trattamento di confronto.

Ad es., uno studio confronta i farmaci A e B e dimostra la superiorità di A; un secondo studio confronta i farmaci B e C e ne dimostra l'equivalenza. Una "network meta-analysis" può consentire di dimostrare, su base inferenziale, che il farmaco A è superiore a C.

"NUMBER NEEDED TO DIAGNOSE" (NND)

Misura che esprime il numero di pazienti da sottoporre a una procedura diagnostica, rispetto a una tecnica di riferimento, per diagnosticare un caso. Si calcola come funzione della sensibilità (vedi) e della specificità (vedi) come:

$$\text{NND} = \frac{1}{\text{sensibilità} - (1 - \text{specificità})}$$

"NUMBER NEEDED TO TREAT" (NNT)

Misura che esprime numero di pazienti da trattare per prevenire un evento in un definito intervallo di tempo. Si calcola come reciproco della differenza di rischio:

$$\text{NNT} = \frac{1}{\text{differenza di rischio}}$$

Se, ad es., in uno studio il rischio di un evento di interesse, come l'ictus, è 0,07 (7%) nei pazienti

Tabella 1

Rappresentazione grafica del calcolo del rapporto degli "odds"

	Trattamento sperimentale	Trattamento di controllo
Evento	F _T =15	F _C =20
Non evento	N _T -F _T =100-15=85	N _C -F _C =80-20=60

assegnati al trattamento sperimentale e 0,10 (10%) nel gruppo di controllo, il numero di pazienti da trattare, per la durata del trattamento nello studio da cui derivano i risultati, è:

$$NNT = \frac{1}{0,10 - 0,07} = \frac{1}{0,03} \approx 33$$

cioè dovremo trattare 33 pazienti con il trattamento sperimentale invece che con il trattamento di controllo per prevenire un ictus.

"PERFORMANCE BIAS"

Sorgente potenziale di "bias" (vedi), che deriva da differenze sistematiche tra i gruppi nel trattamento ricevuto o nell'esposizione a fattori diversi dal trattamento allo studio.

PESO ("WEIGHT")

Caratteristica attribuita nella meta-analisi a ogni studio primario, che incide sul calcolo della dimensione media dell'effetto. Il peso attribuito a ciascun studio dipende dal modello scelto, modello a effetti fissi (vedi) o a effetti "random" (vedi).

PICOS

Acronimo che facilita la memorizzazione del processo di formulazione di un quesito preciso e clinicamente rilevante: P ("participants"), popolazione di pazienti o patologia; I ("intervention"), intervento o esposizione; C ("comparators"), trattamento o gruppo di controllo; O ("outcome"), variabile di risposta di interesse; S ("study design"), disegno dello studio. Viene solitamente utilizzato quando si effettuano ricerche bibliografiche.

RAPPORTO DEGLI "ODDS" ("ODDS RATIO")

Misura di effetto per dati binari, costituita dal rapporto tra l'"odds" dell'evento di interesse nel gruppo sperimentale e l'"odds" dell'evento nel gruppo di controllo. L'"odds" è il rapporto tra il numero di soggetti che presentano l'evento di interesse e il numero di soggetti che non lo presentano.

Se ad es., N_T=100 pazienti vengono sottoposti al trattamento sperimentale e F_T=15 pazienti presentano l'evento di interesse (ad es., ictus), l'"odds" è:

$$O_T = \frac{F_T}{N_T - F_T} = \frac{15}{100 - 15} = \frac{15}{85} = 0,176$$

Tabella 2

Rappresentazione schematica per il calcolo del rapporto degli odds diagnostico

	Presenza di malattia (D+)	Assenza di malattia (D-)
Test positivo (T+)	Veri positivi (A)	Falsi positivi (B)
Test negativo (T-)	Falsi negativi (C)	Veri negativi (D)

Se N_C=80 pazienti vengono assegnati al trattamento di controllo e F_C=20 pazienti presentano l'evento, l'"odds" è:

$$O_C = \frac{F_C}{N_C - F_C} = \frac{20}{80 - 20} = \frac{20}{60} = 0,33$$

Il rapporto degli "odds" (OR) risulta:

$$OR = \frac{0,176}{0,33} = 0,53$$

Valori di OR <1 indicano che l'"odds" dell'evento è ridotto nel gruppo trattato; valori di OR prossimi a 1 stanno a indicare assenza di effetto.

I dati dell'esempio possono essere rappresentati come nella Tabella 1. Poiché si dimostra che la formulazione del rapporto degli "odds" è equivalente a calcolare:

$$OR = \frac{F_T \cdot (N_C - F_C)}{(N_T - F_T) \cdot F_C} = \frac{15 \cdot 60}{85 \cdot 20} = 0,53$$

è comprensibile perché (si osservino le frecce nella Tabella 1) viene detto anche rapporto crociato.

RAPPORTO DEGLI "ODDS" DIAGNOSTICO ("DIAGNOSTIC ODDS RATIO")

Misura di effetto che descrive l'accuratezza diagnostica di un esame come rapporto tra l'"odds" di avere un risultato positivo in caso di malattia rispetto a un soggetto senza malattia, come esemplificato nella Tabella 2.

Il rapporto degli "odds" diagnostico (DOR) si calcola quindi, in analogia a OR, come:

$$DOR = \frac{A \cdot D}{B \cdot C}$$

La misura è utile per le meta-analisi, ma, per la sua interpretazione non immediata, è usata di rado negli studi primari.

RAPPORTO DI VEROSIMIGLIANZA ("LIKELIHOOD RATIO")

Rapporto usato per stimare il valore di un esame diagnostico, basato su sensibilità (vedi) e specificità (vedi), come funzione del cambiamento della probabilità di malattia.

Il rapporto di verosimiglianza positivo ("positive likelihood ratio", LR+) rappresenta il rapporto tra la probabilità di avere un esame positivo in una persona che abbia la malattia e la probabilità di avere un esame positivo in una persona che non abbia la malattia. Si

Tabella 3

Valore clinico del rapporto di verosimiglianza ("likelihood ratio") (LR) per un dato esame diagnostico

LR+	LR-	Impatto sulla decisione clinica
>10	<0,1	Elevato
5-10	0,1-0,2	Moderato
2-5	0,2-0,5	Lieve
1	1	Assente

calcola come:

$$LR+ = \frac{\text{sensibilità}}{1-\text{specificità}}$$

Il rapporto di verosimiglianza negativo ("negative likelihood ratio", LR-) rappresenta il rapporto tra la probabilità di avere un esame negativo in una persona che ha la malattia diviso per la probabilità di avere un esame negativo in una persona che non ha la malattia. Si calcola come:

$$LR- = \frac{1-\text{sensibilità}}{\text{specificità}}$$

La Tabella 3 indica l'impatto del valore del rapporto di verosimiglianza di un esame sulla decisione clinica.

REVISIONE SISTEMATICA

Progetto di ricerca che sintetizza e valuta criticamente in un unico documento gli esiti di tutti gli studi sperimentali condotti riguardo a un determinato e ben definito quesito clinico o intervento sanitario. L'esecuzione di una revisione sistematica richiede la definizione di un protocollo che espliciti le strategie di ricerca e i criteri di selezione e di esclusione. Una revisione sistematica non necessariamente precede una meta-analisi (vedi).

RIDUZIONE ASSOLUTA DEL RISCHIO ("ABSOLUTE RISK REDUCTION")

Corrisponde alla differenza di rischio (vedi), ma può essere espressa come percentuale. La differenza di rischio, di cui all'esempio in tale voce, risulta:

$$DR = 0,15 - 0,3125 = -0,1625.$$

La riduzione assoluta del rischio può essere espressa come:

$$ARR = -0,1625 \text{ o } ARR = -16,25\%.$$

RIDUZIONE DEL RISCHIO RELATIVO ("RELATIVE RISK REDUCTION")

Espressione del rischio relativo (RR) (vedi) come riduzione percentuale:

$$RRR = (1-RR) \cdot 100\%$$

Se un trattamento sperimentale porta il rischio dell'evento di interesse (ad es., il reinfarto) da 0,04 (4%) a 0,03 (3%), RR sarà:

$$RR = \frac{0,03}{0,04} = 0,75$$

per cui la riduzione del rischio relativo sarà:

$$RRR = (1-0,75) \cdot 100\% = 25\%.$$

Questo tipo di presentazione tende a dare più enfasi al risultato; è più di effetto comunicare una riduzione del 25% che presentare lo stesso risultato in termini di riduzione assoluta del rischio (vedi) (pari a ARR = 0,04 - 0,03 = 0,01), per cui l'informazione sarebbe una riduzione assoluta del rischio del 1%.

RISCHIO RELATIVO ("RISK RATIO")

Misura di effetto per dati binari, costituita dal rapporto tra il rischio dell'evento di interesse nel gruppo sperimentale (cioè la proporzione di soggetti che presentano l'evento) e il rischio dell'evento nel gruppo di controllo.

Se, ad es., $N_T=100$ pazienti vengono sottoposti al trattamento sperimentale e $N_C=80$ al trattamento di controllo e $F_T=15$ pazienti presentano l'evento di interesse nel gruppo sperimentale e $F_C=25$ pazienti nel gruppo di controllo, il rischio dell'evento nel gruppo sperimentale è:

$$R_T = \frac{F_T}{N_T} = \frac{15}{100} = 0,15$$

Il rischio nel gruppo di controllo è:

$$R_C = \frac{F_C}{N_C} = \frac{25}{80} = 0,3125$$

RR risulta:

$$RR = \frac{0,15}{0,3125} = 0,48$$

SENSIBILITÀ ("SENSITIVITY")

Percentuale di individui con la malattia che presentano un risultato positivo. Si calcola come:

$$\text{sensibilità} = \frac{\text{veri positivi}}{\text{veri positivi} + \text{falsi negativi}}$$

"SENSITIVITY ANALYSIS"

Meta-analisi effettuata escludendo uno o più studi o un sottogruppo di pazienti per valutare se tale esclusione modifichi sensibilmente la stima dell'effetto. Si usa quando vi sia da affrontare una decisione non chiara, ad es., sull'inclusione o meno di uno studio.

SPECIFICITÀ (“SPECIFICITY”)

Percentuale di individui senza malattia che presentano un risultato negativo. Si calcola come:

$$\text{specificità} = \frac{\text{veri negativi}}{\text{veri negativi} + \text{falsi positivi}}$$

STRATEGIA DI RICERCA (“SEARCH STRATEGY”)

Strategia adottata per individuare gli studi primari da inserire in una meta-analisi. Include la scelta dei “database” da utilizzare per la ricerca e la scelta dei criteri di ricerca e di inclusione.

STUDI PRIMARI (“PRIMARY STUDIES”)

Studi inseriti in una meta-analisi.

“SUMMARY ROC ANALYSIS” (SROC)

Tecnica statistica applicata alla meta-analisi di esami diagnostici. Per ciascuno studio viene interpolata linearmente la relazione tra sensibilità e 1-specificità; i coefficienti di tali rette vengono utilizzati per generare la curva SROC. L'area sotto la curva consente il confronto di diversi esami diagnostici.

TEST Q DI COCHRAN (“COCHRAN'S Q TEST”)

Test statistico che saggia l'eterogeneità (vedi) tra gli studi inclusi in una meta-analisi; si ritiene presente quando $P < 0,05$. È un test dotato di bassa potenza, per cui i risultati vanno interpretati con cautela.

“TIME-LAG BIAS”

Sorgente potenziale di “bias” (vedi), che può derivare

da rapida o ritardata pubblicazione di un risultato, a seconda della natura del risultato e della relativa direzione.

Ad es., è dimostrato che studi con risultati negativi vengono pubblicati più tardivamente, quand'anche non vengano pubblicati per nulla, causando un “bias” di pubblicazione (vedi) (4).

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Zanolta L, Graziani MS. Glossario per il lettore di un articolo scientifico. Parte I: la statistica descrittiva. *Biochim Clin* 2014;38:129-35.
2. Zanolta L, Graziani MS. Glossario per il lettore di un articolo scientifico. Parte II: la statistica inferenziale. *Biochim Clin* 2014;38:314-25.
3. Lewington S, Bragg F, Clarke R. Una revisione delle meta-analisi sui biomarcatori: promesse e inganni. *Biochim Clin* 2014;38:330-43.
4. Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *Br Med J* 1997;315:640-5.
5. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Br Med J* 2003;327:557-60.
6. Ross JS, Madigan D, Hill KP, et al. Pooled analysis of rofecoxib placebo-controlled clinical trial data: lessons for postmarket pharmaceutical safety surveillance. *Arch Intern Med* 2009;169:1976-85.
7. Riley RD, Lambert PC, Abo-Zaid G. Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *Br Med J* 2010;340:c221.
8. Odom DM, Mladsı DM, Saag KG, et al. Relationship between diclofenac dose and risk of gastrointestinal and cardiovascular events: meta-regression based on two systematic literature reviews. *Clin Ther* 2014;36:906-17.

APPENDICE

Termini considerati, ordinati alfabeticamente secondo la lingua italiana (a sinistra) e inglese (a destra)

Italiano	Inglese	Inglese	Italiano
Analisi dei sottogruppi	Subgroup analysis	Absolute risk reduction	Riduzione assoluta del rischio
Analisi SROC	Summary receiver operating characteristics analysis	Cochran's Q test	Test Q di Cochran
"Bias" di linguaggio	Language bias	Cohen's kappa	Kappa di Cohen
"Bias" di performance	Performance bias	Covariate, moderator variable	Covariata
"Bias" di pubblicazione	Bias di pubblicazione	Cumulative meta-analysis	Meta-analisi cumulativa
"Bias" di pubblicazione duplicata	Duplicate publication bias	Detection bias	"Bias" di rilevazione
"Bias" di rilevazione	Detection bias	Diagnostic odds ratio	Rapporto degli "odds" diagnostico
"Bias" di selezione	Selection bias	Duplicate publication bias	"Bias" di pubblicazione duplicata
Covariata	Covariate, moderator variable	Effect size	Dimensione dell'effetto
Differenza di rischio	Risk difference	Fixed-effect model	Modello a effetti fissi
Differenza media standardizzata	Standardized mean difference	Gray literature	Letteratura grigia
Dimensione dell'effetto	Effect size	Heterogeneity	Eterogeneità
Eterogeneità	Heterogeneity	Language bias	"Bias" di linguaggio
Kappa di Cohen	Cohen's kappa	Likelihood ratio	Rapporto di verosimiglianza
Letteratura grigia	Gray literature	Meta-analysis	Meta-analisi
Meta-analisi	Meta-analysis	Meta-analysis of individual participant data	Meta-analisi di dati individuali
Meta-analisi cumulativa	Cumulative meta-analysis	Meta-regression	Meta-regressione
Meta-analisi di dati individuali	Meta-analysis of individual participant data	Odds ratio	Rapporto degli "odds"
Meta-analisi prospettica	Prospective meta-analysis	Performance bias	"Bias" di performance
Meta-regressione	Meta-regression	Primary studies	Studi primari
Modello a effetti fissi	Fixed-effect model	Prospective meta-analysis	Meta-analisi prospettica
Modello a effetti "random"	Random-effect model	Publication bias	"Bias" di pubblicazione
Peso	Weight	Random-effect model	Modello a effetti "random"
Rapporto degli "odds"	Odds ratio	Relative risk reduction	Riduzione del rischio relativo
Rapporto degli "odds" diagnostico	Diagnostic odds ratio	Risk difference	Differenza di rischio
Rapporto di verosimiglianza	Likelihood ratio	Risk ratio	Rischio relativo
Riduzione assoluta del rischio	Absolute risk reduction	Search strategy	Strategia di ricerca
Riduzione del rischio relativo	Relative risk reduction	Selection bias	"Bias" di selezione
Rischio relativo	Risk ratio	Sensitivity	Sensibilità
Sensibilità	Sensitivity	Specificity	Specificità
Specificità	Specificity	Standardized mean difference	Differenza media standardizzata:
Strategia di ricerca	Search strategy	Subgroup analysis	Analisi dei sottogruppi
Studi primari	Primary studies	Summary receiver operating characteristics analysis	Analisi SROC
Test Q di Cochran	Cochran's Q test	Weight	Peso