

**POLITECNICO DI TORINO**

**Corso di Laurea Magistrale  
in Ingegneria Matematica**

**Tesi di Laurea Magistrale**

**De-escalation per la Doppia Terapia Antiaggregante per pazienti  
con Sindrome Coronarica Acuta dopo un Intervento Coronarico  
Percutaneo: una Network Meta-analisi di studi randomizzati e  
controllati**



**Relatore/i**

prof. Mauro Gasparini

**Candidato**

Giulia Rizzello

Anno Accademico 2020-2021

## Sommario

Per Sindrome Coronarica Acuta (ACS) si intende un gruppo di manifestazioni cliniche determinate da un'ostruzione acuta di un'arteria coronaria. Essa rappresenta uno dei più comuni motivi di ricovero ospedaliero e morte al mondo. I pazienti con ACS sono solitamente trattati con un Intervento Coronarico Percutaneo, una terapia di ripristino dell'afflusso di sangue consistente nell'inserimento di uno stent all'interno dell'arteria coronaria, intervento che tuttavia comporta il rischio di sviluppare un coagulo di sangue. In questi casi, la più nota terapia per ridurre il rischio di formazione di trombi è la Duplice Terapia Antiaggregante (DAPT), che prevede l'associazione dell'uso dell'aspirina a un agente antiaggregante. Le raccomandazioni attuali sono quelle di attuare una DAPT di 12 mesi a seguito di ACS, ma restano ancora aperte diverse questioni. Tra queste in particolare la ricerca si è focalizzata su due punti: la durata ottimale del trattamento e la scelta dell'agente antiaggregante da adottare. Infatti, non sembra giustificato prolungare la terapia, considerato il suo marginale beneficio assoluto a fronte del consistente rischio emorragico che comporta. Inoltre, sono presenti diverse alternative sul tipo di DAPT, ognuna con un diverso bilanciamento tra efficacia e sicurezza. In questo contesto, il termine "de-escalation" sta ad indicare il passaggio da DAPT ad una terapia meno potente. L'obiettivo di questo lavoro è valutare le evidenze disponibili allo scopo di identificare la strategia di de-escalation ottimale, in termini di durata e tipologia. Lo strumento statistico che permette di combinare i risultati ottenuti a partire da diversi studi condotti sull'argomento è la Network Meta-analisi. Essa sintetizza l'efficacia di diverse terapie sperimentali in confronto tra di loro e rispetto a una terapia standard. L'approccio consigliato per condurre una Network Meta-analisi, per la sua flessibilità e facilità di implementazione, è quello dei modelli gerarchici bayesiani.

Il presente lavoro è stata la base dell'articolo scientifico omonimo in fase di revisione presso Cochrane, organizzazione no profit che promuove la produzione e l'uso di rassegne (reviews) sistematiche a supporto delle decisioni in ambito sanitario.

Dal punto di vista strutturale il lavoro si compone di cinque capitoli. Il primo ha l'obiettivo di offrire nozioni e concetti generali circa la diagnosi e la cura della Sindrome Coronarica Acuta. Nel secondo viene descritta la struttura di una Cochrane Review. Nel terzo e quarto capitolo viene data, rispettivamente, una panoramica sulla tecnica della Network Meta-analisi e un approfondimento sulla sua implementazione tramite un modello gerarchico bayesiano. Infine, nell'ultimo capitolo viene esposta la metodologia applicata per giungere ai risultati, ottenuti mediante il supporto dei software R e OpenBUGS. La trattazione si conclude con un'appendice dedicata a concetti di base necessari per la lettura.

## **Ringraziamenti**

Ringrazio sentitamente Prof. Gasparini, relatore di questa Tesi, per avermi dato l'opportunità di lavorare ad un argomento per me interessante e per la fiducia dimostrata nei miei confronti.

Desidero ringraziare inoltre il Dr. Fabrizio D'Ascenzo ed il Dr. Ovidio De Filippo, che sono stati sempre disponibili a dirimere i miei dubbi durante la stesura di questo lavoro.

Un grazie a tutti coloro che in questi anni hanno stimolato la mia curiosità, permettendomi di arricchirmi intellettualmente e umanamente, e a Federico, che mi ha insegnato che se c'è una cosa più difficile della matematica, quella è amare ed essere amati.

Un ringraziamento particolare va a Laura e Vanessa, senza le quali questo traguardo non avrebbe lo stesso sapore, e alla mia famiglia, che ha sempre messo la mia felicità e serenità sopra ogni cosa. Questa Tesi porta anche il vostro nome.

# Indice

1	Introduzione alla Medicina: Sindrome Coronarica Acuta e Doppia Terapia Antiaggregante .....	1
2	Le Cochrane Review .....	5
2.1	Cosa è la Cochrane Organization .....	5
2.2	Struttura di una Cochrane Review .....	6
2.2.1	Background e Obiettivi.....	7
2.2.2	Criteri di ammissibilità e criteri di ricerca degli studi.....	8
2.2.3	Raccolta e analisi dei dati .....	9
2.3	Sfide in corso per le Cochrane Review .....	11
3	Introduzione alla Statistica: Meta-analisi e Network Meta-analisi.....	12
3.1	Introduzione alla meta-analisi.....	12
3.2	Meta-analisi per dati dicotomici .....	14
3.2.1	Risk ratio.....	16
3.2.2	Odds ratio .....	16
3.3	Approccio bayesiano alla meta-analisi .....	18
3.4	Network meta-analisi.....	20
3.4.1	Confronti indiretti, transitività e coerenza.....	21
3.4.2	Diagramma di rete .....	22
4	Il modello gerarchico Bayesiano per NMA .....	24
4.1	I modelli lineari generalizzati .....	24
4.2	Monte Carlo Markov Chain.....	26
4.2.1	Catene di Markov .....	26
4.2.2	Il metodo Monte Carlo .....	27
4.2.3	MCMC, algoritmo di Metropolis e il campionamento di Gibbs.....	29
4.3	NMA per dati Binomiali: sviluppo del modello.....	32
4.4	Ranking dei trattamenti.....	36
5	L'applicazione del modello.....	38
5.1	Perché è importante condurre questa Review?.....	38
5.2	Gli studi e i pazienti .....	38
5.3	Trattamenti ed endpoint .....	39

5.4	Il modello in OpenBUGS .....	42
5.4.1	Il software .....	42
5.4.2	Il modello.....	43
5.5	Il metodo .....	45
5.5.1	Esempio: endpoint <i>MI</i> .....	46
5.6	Risultati.....	57
5.7	Conclusioni .....	64
	Appendice.....	67
	Ricadute pratiche del presente lavoro .....	70
	Bibliografia.....	71

*L'ignoto della vita delle persone è come quello della  
natura, che ogni scoperta scientifica fa indietreggiare  
ma non annulla.*

[MARCEL PROUST, *Alla ricerca del tempo perduto*]

# 1 Introduzione alla Medicina: Sindrome Coronarica Acuta e Doppia Terapia Antiaggregante

Il cuore è l'organo centrale dell'apparato cardiocircolatorio. Esso funziona proprio come una pompa: riceve il sangue dalla periferia e lo spinge nelle arterie rimettendolo in circolo. Il muscolo cardiaco necessita di un costante apporto di sangue ricco di ossigeno. A garantire questa necessaria quota ematica sono le arterie coronarie, che si ramificano dall'aorta alla sua uscita dal cuore. La coronaropatia è una sindrome che implica una parziale o completa ostruzione delle suddette arterie, e quindi dell'afflusso sanguigno al cuore.

La coronaropatia è quasi sempre dovuta all'accumulo del colesterolo e di altri grassi (ateromi o placche aterosclerotiche) sulle pareti di un'arteria coronarica. Alcuni fattori che influenzano lo sviluppo di una coronaropatia sono età, fumo, obesità, ipercolesterolemia e ipertensione arteriosa.

Un ateroma può rompersi bruscamente. La rottura di un ateroma causa la formazione di un coagulo di sangue (trombo). Il coagulo restringe ulteriormente o ostruisce totalmente l'arteria, dando luogo a un'ischemia miocardica acuta. Le conseguenze di questa ischemia acuta sono racchiuse nella definizione di **Sindrome Coronarica Acuta (ACS)**. Questa sindrome comprende diversi tipi di attacco cardiaco. Un attacco cardiaco è la morte del tessuto cardiaco a causa del mancato apporto di sangue (il cosiddetto **infarto miocardico - MI**).

La ACS è uno dei più comuni motivi di ricovero ospedaliero e morte al mondo. Sono stimati 7.29 milioni di casi di infarto miocardico (MI) nel mondo ogni anno [1]. Il costo medio dei MI varia da Paese a Paese, ma è piuttosto alto soprattutto per l'alta ricorrenza dell'evento. Recentemente è stato dimostrato che, dopo un infarto miocardico, il 18,3% dei pazienti sperimenta un nuovo evento cardiovascolare (MI, ictus o morte cardiovascolare) entro un anno. A questo riguardo, la priorità clinica è trovare la terapia ottimale per la prevenzione secondaria, con l'obiettivo di

impedire la progressione della malattia e l'insorgenza di nuovi eventi cardiovascolari.

I soggetti che manifestano sindrome coronarica acuta presentano generalmente fastidio o dolore toracico acuto (di nuova insorgenza) insieme ad alterazioni dell'elettrocardiogramma coerenti con l'infarto miocardico. I pazienti con ACS che soffrono di occlusione di un'arteria coronarica sono solitamente trattati con un **Intervento Coronarico Percutaneo (PCI)**, una terapia di ripristino dell'afflusso di sangue consistente nell'inserimento all'interno dell'arteria coronarica di un tubicino costituito da un filo metallico o da una rete di fili (stent).

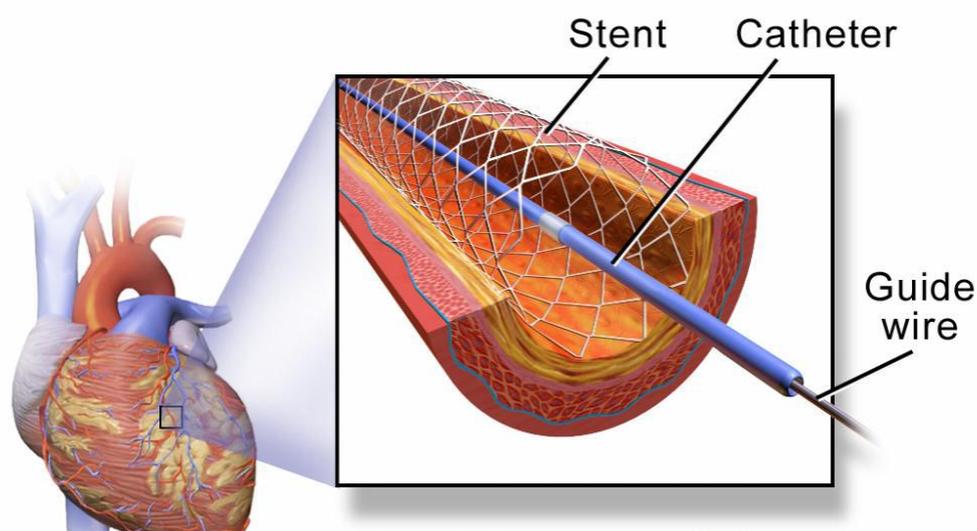


Figura 1.1 - Impianto di stent coronarico

Nel 75% dei casi, si impiegano stent rivestiti di farmaco che viene rilasciato lentamente al fine di prevenire una nuova ostruzione dell'arteria coronarica, che è un evento comune legato all'impianto di stent non rivestiti (stent metallici nudi). Tuttavia, anche se questi stent a rilascio di farmaco sono molto utili per mantenere aperta l'arteria, i pazienti con questo tipo di stent presentano un rischio lievemente superiore di sviluppare un coagulo di sangue nello stent rispetto ai pazienti nei quali si usa lo stent metallico nudo.

Per ridurre il rischio di formazione di trombi, i pazienti con ACS che hanno subito PCI vengono trattati con la nota **Duplica Terapia Antiaggregante (DAPT)**, che prevede l'associazione dell'uso dell'aspirina a un inibitore del recettore piastrinico  $P2Y_{12}$  (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor).

La DAPT è una delle opzioni terapeutiche in ambito cardiovascolare più studiate, ma, nonostante ciò, su di essa restano ancora aperte diverse questioni importanti da un punto di vista clinico. Tra queste in particolare la ricerca si è focalizzata sulla durata ottimale del trattamento. La DAPT resta una strategia di prevenzione efficace per la trombosi dello stent, tuttavia, poiché i nuovi stent a rilascio di farmaco hanno notevolmente ridotto il rischio di trombosi tardiva del dispositivo, non sembra giustificato prolungare la terapia, considerato il suo marginale beneficio assoluto a fronte del consistente rischio emorragico. Infatti, una DAPT a lungo termine è correlata ad un maggior **rischio di sanguinamento** durante il follow-up, principalmente a causa del sanguinamento di tessuti vulnerabili come il tratto gastrointestinale o la vescica: l'aspirina causa sanguinamento gastrointestinale dovuto all'enzima COX-1, che gioca un ruolo protettivo nello stomaco contro le ulcere producendo il gastro protettivo  $PGE_2$ ; clopidogrel, prasugrel e ticagrelor, invece, inattivano le piastrine, quindi bloccano la formazione di trombi, causando l'incapacità del corpo a fermare l'emorragia. Si è stimato che il 6.2% dei pazienti in DAPT a seguito di MI hanno un sanguinamento in 300 giorni in media, con due terzi dei casi relativi al tratto gastrointestinale. La gestione della DAPT richiede un attento bilanciamento tra il tipo di agente antiaggregante e la durata della terapia, al fine di ottenere il miglior risultato per il paziente.

Riassumiamo così le alternative più rilevanti che emergono dalla scelta di queste due variabili:

#### 1. Tipo di DAPT:

- i) Clopidogrel; è stato il primo inibitore antiaggregante, ma ha alcuni limiti come la bassa biodisponibilità (alcuni farmaci non raggiungono il sangue circolante nel corpo), la risposta molto variabile del paziente al farmaco, e l'azione ritardata; clopidogrel è un profarmaco, e il suo legame ai recettori piastrinici  $P2Y_{12}$

avviene attraverso un metabolita attivo; tuttavia, il test di reattività piastrinica ha dimostrato che il 30% dei pazienti non ha livelli richiesti di reattività. Questo di solito è dovuto al gene CYP2C19 presente nel 30% della popolazione.

ii) Prasugrel; è una tienopiridina di terza generazione con un pessimo profilo di sanguinamento ma migliori risultati per quanto riguarda le trombosi.

iii) Ticagrelor; è un nuovo farmaco che agisce direttamente sui recettori piastrinici  $P2Y_{12}$ . Come Prasugrel, è clinicamente più efficace di Clopidogrel ma ha maggior rischio di sanguinamento.

2. Durata della terapia: meno di 12 mesi (1, 3 o 6 mesi), 12 mesi o più di 12 mesi (24 mesi).

Le raccomandazioni attuali sono quelle di attuare una DAPT di 12 mesi a seguito di ACS. Nonostante queste raccomandazioni, il momento ottimale per passare da DAPT a una singola terapia antiaggregante (SAPT) è dibattuto.

In questo contesto, *de-escalation* sta proprio ad indicare questo passaggio da DAPT a SAPT con solo l'aspirina o con uno tra i farmaci clopidogrel, prasugrel e ticagrelor.

## 2 Le Cochrane Review

### 2.1 Cosa è la Cochrane Organization

La Cochrane Organization è un'organizzazione no profit la cui missione è promuovere processi decisionali in ambito medico basati sull'evidenza, producendo revisioni (review) sistematiche di alta qualità e accessibili ad un network globale di professionisti e ricercatori del Settore Sanitario. In 28 anni dalla fondazione, Cochrane è cresciuta fino a raggiungere 13 000 membri e 50 000 sostenitori da oltre 130 paesi, facendo di essa la più grande organizzazione del suo genere.

Cochrane lavora in collaborazione con organizzazioni internazionali come la World Health Organization (WHO) per sviluppare linee guida su cruciali questioni di Salute Pubblica. Le Cochrane Review stanno alla base di queste linee guida.

I principi fondamentali ai quali l'organizzazione si ispira nell'esercizio della propria attività sono:

1. *Collaborazione*  
favorendo la cooperazione all'interno del network;
2. *Infondere entusiasmo negli individui*  
coinvolgendo e formando professionisti con background differenti;
3. *Evitare la duplicazione degli sforzi*  
attraverso una comunicazione efficace e una gestione ottimizzata del carico economico e di lavoro;
4. *Minimizzare i bias*  
evitando i conflitti di interesse e integrando approcci diversi;
5. *Mantenersi aggiornati*  
assicurando che le Review siano supportate da evidenze sempre nuove;
6. *Ricerca della pertinenza*  
promuovendo la valutazione degli studi attraverso outcome che permettano di trarre conclusioni utili alla pratica medica;

7. *Favorire l'accesso all'informazione*  
attraverso un'ampia diffusione dei risultati, sfruttando alleanze strategiche e promuovendo modelli di accesso appropriati per soddisfare le esigenze degli utenti in tutto il mondo;
8. *Assicurare qualità*  
traendo beneficio dal progresso delle metodologie e dalle osservazioni dei membri;
9. *Continuità*  
garantendo che le funzioni chiave dell'organizzazione siano mantenute e rinnovate;
10. *Permettere larga partecipazione*  
incoraggiando la diversità.

## 2.2 Struttura di una Cochrane Review

Uno degli elementi chiave che distingue Cochrane è la rigorosa metodologia adottata per la stesura delle Review, metodologia messa a punto da un Comitato Scientifico che ha identificato la struttura più idonea per l'analisi e l'interpretazione dei risultati, inclusi i requisiti di Pianificazione, Reporting e Aggiornamento.

Ai fini di questa Tesi, ci concentreremo sulla fase di **Reporting**, una fase cruciale in quanto un reporting chiaro facilita la riproducibilità dei risultati e rende la Review maggiormente fruibile da parte dei decisori.

Prima della stesura della Review vera e propria, è importante preparare un buon **Protocollo**. Il Protocollo è un documento pubblico in cui sono riportati gli obiettivi e i metodi previsti prima che i risultati dello studio siano noti.

I campi del protocollo previsti dalle linee guida per la creazione di una nuova Cochrane Review sono:

1. Background;
2. Obiettivi;
3. Criteri di ammissibilità degli studi all'interno della Review;

4. Metodi di ricerca degli studi;
5. Raccolta e analisi dei dati.

Queste sezioni corrispondono a quelle di cui è composta la Review vera e propria, con la sola differenza che nel caso del protocollo la sezione dei metodi è scritta al futuro.

Inoltre, ogni Review deve includere un **Abstract** di non più di 1000 parole, in grado di riassumere i metodi chiave e le conclusioni dello studio. È importante che un Abstract sia semplice e chiaro, in quanto indirizzato a un pubblico non specializzato, ma esaustivo, in quanto per molti lettori potrebbe essere l'unico testo disponibile che hanno per comprendere lo scopo e i risultati della Review.

Come per l'Abstract, anche se in misure differenti, il testo principale della Review deve essere breve e di facile comprensione anche da parte di lettori non esperti dell'argomento di interesse, dal momento che l'audience di una Cochrane Review include professionisti del settore sanitario, ma anche consumatori e decisori politici.

### 2.2.1 Background e Obiettivi

La Sezione Background mira a specificare il contesto entro cui la review si interroga, che solitamente è un insieme di conoscenze già noto.

Una Sezione Background ben formulata contiene:

1. La **descrizione della malattia** in esame, incluse le informazioni sulla biologia, la diagnosi, la prognosi, la prevalenza, l'incidenza e la sua gravità.
2. La **descrizione delle terapie sperimentali**, nonché il ruolo della **terapia standard**, a seconda del contesto. Per esempio, nel caso di medicinali, se disponibili, devono essere riportate le informazioni di base sulla farmacologia clinica, quali range di dosaggio, emittiva, durata ed eventuali interazioni note con altri farmaci.
3. **Come la terapia potrebbe funzionare**, ovvero fornire una giustificazione teorica della probabile efficacia della terapia in esame.
4. Il **perché è importante condurre questa Review**. Ad esempio, è utile mettere in evidenza aspetti dei dati che giustifichino la Review,

come la presenza di studi che hanno raggiunto conclusioni contrastanti.

La Sezione Background è seguita dalla Sezione Obiettivi, in cui c'è la chiara esplicitazione dell'obiettivo principale della Review. Idealmente questo è espresso in un'unica frase nella forma “Valutare gli effetti di [terapia o confronto] per [problema di salute] per/in [tipi di persone, malattia o problema e contesto se specificato]”. Questo potrebbe essere seguito da obiettivi secondari, relativi a diversi gruppi di pazienti o diverse misure di outcome.

### **2.2.2 Criteri di ammissibilità e criteri di ricerca degli studi**

Gli autori della Review dovrebbero indicare tutti i criteri usati per decidere quali studi sono stati inclusi nella Review. I criteri di selezione devono essere sufficientemente ampi da contenere la probabile diversità degli studi, ma anche abbastanza stringenti da garantire che si possano ottenere esiti significativi quando gli studi sono considerati in forma aggregata.

I criteri di ammissibilità sono basati sui cosiddetti elementi **PICO** (population, interventions, comparator, outcomes), più eventuali valutazioni aggiuntive sui tipi di studio che rispondono alle esigenze della Review:

- **Population:** si riferisce ai criteri di partecipazione dei pazienti (età, genere, severità della condizione, provenienza geografica etc.);
- **Interventions e comparator:** si riferisce ai criteri di selezione dei trattamenti (distribuzione, dosi, durate etc.) e del controllo;
- **Outcome:** si riferisce all'identificazione degli outcome di interesse presi in esame, e se la disponibilità della misura degli stessi è considerato come criterio di inclusione o esclusione per uno studio. Gli outcome considerati devono essere solo quelli significativi ai fini delle conclusioni e devono comprendere sia misure idonee a valutare l'efficacia dei trattamenti che misure idonee a valutarne la sicurezza.

Un altro aspetto rilevante riguarda il design specifico degli studi. Gli autori devono tener conto a priori di quale piano sperimentale è maggiormente adeguato ai fini della Review. In particolare, nel caso in cui vengano inclusi

studi non-randomizzati, è importante saper giustificare la scelta. Infatti, le Cochrane Review si concentrano solitamente su **studi randomizzati e controllati** (RCT), dal momento che assegnare ai pazienti il trattamento in modo casuale è l'unico modo di prevenire differenze sistematiche tra le caratteristiche di base dei partecipanti in diversi gruppi di intervento in termini di fattori confondenti, e le considerazioni causa-effetto possono essere basate sui loro risultati con molta più sicurezza di qualunque altro tipo di studio. Tuttavia, in alcuni casi i trattamenti non possono essere randomizzati, o le prove cliniche randomizzate non rispondono all'esigenza di ottenere risultati significativi sull'efficacia dei trattamenti a lungo termine o in contesti specifici: in questi casi risulta giustificata l'inclusione di studi non-randomizzati.

Per permettere ai fruitori di valutare i metodi utilizzati per selezionare gli studi inclusi nella Review è necessario specificare i **metodi di ricerca**, riportando tutte le fonti consultate (database, registri delle prove cliniche, siti internet etc.) ed eventuali strategie di ricerca come analisi testuale automatizzata e *peer review*.

La ricerca degli studi dovrebbe essere il più estesa possibile al fine di ridurre il rischio di *publication bias* e identificare quante più prove cliniche rilevanti possibile. Il database minimo da coprire è il Registro Specializzato del CRG (Cochrane Review Group).

### **2.2.3 Raccolta e analisi dei dati**

Una Cochrane Review, oltre ai metodi di selezione degli studi, deve specificare **come sono stati raccolti i dati** all'interno degli studi: chiarire il significato degli attributi disponibili come i dettagli delle terapie e le caratteristiche dei pazienti, riportare eventuali trasformazioni dei dati in preparazione dell'analisi etc.

Uno step fondamentale è identificare il **tipo di outcome** (dati dicotomici, ordinali, di frequenza, time-to-event etc.) e le **misure di effetto** utilizzate per confrontare i risultati fra diversi trattamenti, per esempio la differenza media nel caso di dati continui o il rapporto di rischio (RR) nel caso di outcome binari.

Un altro importante aspetto da riportare è come sono stati trattati i **dati mancanti** (*missing data*). Sono definiti alcuni principi di massima per la gestione dei dati mancanti, che gli autori sono tenuti a seguire.

Alcune delle strategie più comuni sono:

- Analizzare solo i dati disponibili, ignorando i dati mancanti;
- attribuire ai dati mancanti dei valori di rimpiazzo, come la media o un valore predittivo ottenuto attraverso una regressione.

Per quanto riguarda l'analisi dei dati vera e propria, gli autori dovranno fare esplicito riferimento **ai metodi di sintesi** con cui si è condotta l'analisi, nonché ai **software statistici** utilizzati. I risultati dovranno essere riportati in una tabella di riepilogo ("*Summary of findings*"), che raccoglie le informazioni chiave riguardanti gli effetti relativi e assoluti dei trattamenti esaminati e la qualità delle evidenze riscontrate (attraverso, per esempio, gli intervalli di confidenza delle stime di effetto). È importante presentare i risultati della Review in maniera che siano di facile interpretazione. La direzione dell'effetto di un dato trattamento (in aumento o no, benefico o meno) deve risultare sempre chiara e deve essere sempre segnalata ogni differenza significativa negli outcome. Una discussione strutturata dei risultati è fondamentale per giungere senza ambiguità alle **conclusioni**, che possono essere di due tipi:

- ***implication for practice***: in questa sezione gli autori devono fornire un'interpretazione generale ma sufficientemente pratica delle evidenze riscontrate, in modo che i fruitori possano identificare agevolmente gli aspetti rilevanti per guidare le loro decisioni.
- ***implication for research***: questa sezione contiene utili informazioni a chi volesse condurre ulteriori ricerche in merito ai temi sollevati dalla Review, come suggerimenti sulle direzioni utili da perseguire (per esempio, ricerche in particolari sottogruppi di pazienti) e su come impostare future analisi (tipo di studi o metodi di analisi più idonei).

## **2.3 Sfide in corso per le Cochrane Review**

La metodologia per la stesura delle Review adottata da Cochrane, e qui riassunta, è in continua evoluzione. La sfida principale che è emersa dal suo utilizzo è la necessità di raggiungere un compromesso tra rigore e rapidità. Infatti, portare a termine una Review sistematica necessita fino a due anni dalla pubblicazione del protocollo, tempo ritenuto una barriera da molti autori.

Dalle Cochrane Review emergono sempre questioni complesse nell'ambito di Salute Pubblica e Sistemi Sanitari, e l'importanza di identificare delle soluzioni nel breve tempo possibile ha indotto notevoli sforzi di miglioramento. La direzione sembra essere quella di adottare soluzioni tecnologiche per automatizzare molti aspetti del processo di revisione e di aggiornamento delle Review.

## 3 Introduzione alla Statistica: Meta-analisi e Network Meta-analisi

### 3.1 Introduzione alla meta-analisi

Il nucleo fondamentale di una Cochrane Review consiste nel combinare i risultati ottenuti a partire da diversi studi condotti su un determinato argomento. La meta-analisi è un insieme di tecniche statistiche che si propone di perseguire esattamente questo scopo, per cui è generalmente un metodo molto comune nella ricerca medica. Essa sintetizza l'efficacia di una o più terapie sperimentali in confronto a una standard.

I vantaggi di condurre una meta-analisi si possono identificare nei seguenti punti:

1. Si ottiene **maggior precisione**: raggruppando insieme più studi, è possibile ridurre gli errori casuali, e dunque fornire stime degli effetti più precise. Infatti, combinando i risultati di studi diversi si aumenta la numerosità dei pazienti disponibili, e di conseguenza la potenza statistica dei confronti.
2. Possono essere **sollevate nuove questioni non poste dagli studi presi singolarmente**: ciascuno studio può coinvolgere un tipo specifico di pazienti e prendere in considerazione solo taluni trattamenti. Condurre una meta-analisi in cui sono presenti studi con diverse di queste caratteristiche permette di studiare l'efficacia di più trattamenti sperimentali su un più ampio range di popolazione e interrogarsi sulle differenze.
3. Può **fornire omogeneità a risultati contrastanti di diversi studi**: I dati di sintesi ottenuti mediante una meta-analisi consentono di valutare formalmente il grado di conflitto tra i risultati di diversi studi e di esplorare e quantificare le ragioni delle differenze emerse.

Tuttavia, includere nell'analisi studi diversi in maniera inconsapevole può portare a risultati fuorvianti. Ecco perché la fase di definizione dei criteri di

ammissibilità degli studi e la successiva fase di ricerca e selezione messi a punto da Cochrane sono così cruciali.

La meta-analisi si compone tipicamente di due stadi. In un primo momento si calcolano delle statistiche riassuntive per ogni studio, ovvero si calcola l'effetto osservato del trattamento ( $Y_i$ ) allo stesso modo per tutti gli studi. Nel secondo stadio, la stima dell'effetto combinato è calcolata come media pesata (con pesi  $W_i$ ) degli effetti stimati dei singoli studi:

$$\text{stima effetto combinato} = \frac{\text{somma di (stima effetto} \times \text{peso)}}{\text{somma dei pesi}} = \frac{\sum Y_i W_i}{\sum W_i}$$

Maggiore è il peso assegnato allo studio  $i$ -esimo, maggiore sarà il suo contributo alla media pesata.

La più semplice e comune versione per condurre una meta-analisi è quella che fa uso del **metodo della varianza inversa**, utilizzato sia nel caso di dati dicotomici che di dati continui. Secondo il metodo della varianza inversa il peso assegnato a ciascuno studio è pari all'inverso della varianza dell'effetto stimato. Quindi, più gli studi sono grandi, minore sarà la loro varianza, e dunque verrà loro assegnato un peso maggiore rispetto agli studi più piccoli, caratterizzati da una varianza maggiore.

Tipicamente, è logico aspettarsi che le stime puntuali dell'effetto del trattamento non siano le stesse per tutti gli studi: dal punto di vista statistico il problema è quello di verificare se queste variazioni siano imputabili al solo effetto di casualità. Se le variazioni rilevate fossero dovute esclusivamente ad errori casuali, e non ad errori sistematici, allora l'"effetto vero" sarebbe lo stesso per ogni studio, e le singole stime andrebbero considerate come stime omogenee. Il test generalmente usato è basato sulla distribuzione chi-quadro; si vuole testare l'ipotesi nulla che il valore vero dell'effetto è lo stesso per tutti gli studi.

Se si accetta l'ipotesi nulla, i dati vengono assunti consistenti, e l'effetto del trattamento è considerato costante in tutti gli studi. In questo caso viene

utilizzato il **modello a effetti fissi**. Ipotizziamo di misurare la differenza di due trattamenti attraverso un parametro, che chiamiamo  $\theta$ . Nel modello a effetti fissi si ipotizza che il valore vero di  $\theta$  sia lo stesso per ogni singolo studio. Di conseguenza, si considera che la variabilità dei risultati attorno alla stima cumulativa fornita dalla meta-analisi sia influenzata esclusivamente dall'errore di campionamento all'interno di ogni singolo studio. In questo caso:

$$W_i = \frac{1}{SE_i^2}$$

Se invece l'ipotesi nulla viene rifiutata, si protende spesso per un **modello a effetti casuali**. Nel modello a effetti casuali si assume che i singoli studi forniscono misure di stima di effetti i cui valori veri sono diversi tra loro. In particolare, gli effetti degli studi primari sono pensati come campioni provenienti da una distribuzione casuale di effetti con media e varianza fissate. Innanzitutto, si cerca di esplorare la natura dell'eterogeneità, identificando e isolando gli studi che si discostano maggiormente. Si procede poi ad una stima dell'effetto medio per questa popolazione. In questo caso le varianze sono aggiustate per una costante che rappresenta una stima della variabilità tra gli effetti dei diversi studi. Quindi si avrà:

$$W_i = \frac{1}{SE_i^2 + \hat{\tau}^2}$$

### 3.2 Meta-analisi per dati dicotomici

La scelta della **misura di effetto** da utilizzare nella meta-analisi dipende dal tipo di dato degli outcome, ovvero se gli studi utilizzano dati continui, dicotomici, ordinali, di conteggio o di frequenza o time-to-event.

Ai fini di questa tesi ci limiteremo a descrivere la procedura per una meta-analisi con dati dicotomici, ovvero nel caso in cui l'outcome per ogni paziente è uno tra due alternative, per esempio vivo/morto, affetto/non affetto da una certa malattia etc.

In caso di dati dicotomici, l'effetto di un trattamento può essere espresso come effetto relativo o assoluto. Il rischio relativo (RR) e l'odds ratio (OR)

sono misure relative, mentre la differenza tra i rischi è una misura di effetto assoluta. La scelta dipende dalla specifica situazione ed è influenzata da tre criteri:

1. La misura di effetto deve dare valori simili per tutti gli studi. Quanto più la statistica è **consistente**, tanto più giustificabile è esprimere l'effetto del trattamento con un unico valore riassuntivo; evidenze empiriche suggeriscono che in media le misure di effetto relative sono maggiormente consistenti di quelle assolute.
2. La misura di effetto scelta deve avere le **proprietà matematiche** necessarie per condurre una meta-analisi valida; la proprietà principale è la disponibilità di una stima della varianza.
3. La misura di effetto deve essere facilmente **interpretabile**; generalmente l'OR è la misura più fraintesa e difficile da applicare nella pratica, mentre le misure assolute risultano più facilmente comprensibili.

Nel tentativo di raggiungere il giusto compromesso tra queste diverse esigenze, è ragionevole condurre la meta-analisi utilizzando una misura di rischio relativa, maggiormente raccomandata, ed esprimere i risultati utilizzandone una seconda, più facilmente interpretabile.

Vediamo nel dettaglio le misure di effetto relative più comuni, riferendoci al caso di una prova clinica randomizzata su due trattamenti con outcome dicotomico. I risultati di una prova clinica così fatta possono essere riassunti in una tabella 2x2;

	Evento ("Success")	No event ("Fail")	Totale
Terapia sperimentale	$S_E$	$F_E$	$N_E$
Terapia di controllo	$S_C$	$F_C$	$N_C$

dove  $S_E$ ,  $S_C$ ,  $F_E$  e  $F_C$  sono il numero di pazienti per ogni outcome (S e F) in ogni gruppo (E e C).

### 3.2.1 Risk ratio

Il concetto di rischio descrive la probabilità con la quale un evento avviene. Solitamente è espresso come un decimale tra 0 e 1, o convertito in percentuale. Il rapporto di rischio ( $\widehat{RR}$ ), o rischio relativo, si calcola come rapporto tra il rischio nel gruppo sperimentale e il rischio nel gruppo di controllo:

$$\widehat{RR} = \frac{\text{rischio nel gruppo sperimentale}}{\text{rischio nel gruppo di controllo}} = \frac{S_E/N_E}{S_C/N_C}$$

Il RR indica quanto più o meno rischioso è usare la terapia sperimentale piuttosto che quella standard. Per esempio, un RR pari a 4 implica che gli eventi nel gruppo sperimentale sono di 4 volte più probabili che nel gruppo di controllo.

### 3.2.2 Odds ratio

Il concetto di “odds” si riferisce al rapporto tra la probabilità che un evento accada e la probabilità che non accada, ed è un numero tra 0 e infinito. L’odds ratio ( $\widehat{OR}$ ) è il rapporto tra odds del gruppo sperimentale e odds del gruppo di controllo:

$$\widehat{OR} = \frac{\text{odds nel gruppo sperimentale}}{\text{odds nel gruppo di controllo}} = \frac{S_E/F_E}{S_C/F_C}$$

L’interpretazione dell’OR, come detto, è più complessa e per assicurarsi che l’interpretazione sia corretta è bene convertire l’odds in rischio (e quindi OR in RR):

$$\text{Odds} = \frac{\text{rischio}}{1 - \text{rischio}}$$

Quando l’odds è pari a 1 significa che per un paziente per cui si osserva l’evento c’è un altro paziente per cui non lo si osserva; quindi, l’evento occorre con una probabilità del 50%.

Sia il RR che l’OR sono pari a 1 quando l’effetto stimato è uguale per entrambe le terapie. Se invece il valore è superiore a 1, nel gruppo sperimentale si osservano più eventi che nel gruppo di controllo. Viceversa,

se il valore è minore di 1 la terapia sperimentale si dimostra più efficace a contrastare l'accadimento di un evento (nel caso sia un evento negativo).

Si noti che entrambe le misure non possono essere calcolate se non ci sono eventi nel gruppo di controllo, perché nel calcolo sarebbe presente una divisione per zero. Ciò capita quando l'evento di interesse è un evento raro. La meta-analisi può essere valida e utile anche in questi casi, ma prestando particolare attenzione ai metodi utilizzati.

Spesso per interpretare i valori delle misure di effetto relativo, come l'OR, conviene operare una trasformazione logaritmica. Infatti, un difetto di queste misure è il fatto che non siano simmetriche: comprendono valori da 0 e infinito, dove l'"effetto neutro" è in corrispondenza del valore 1. La **trasformazione logaritmica** rende la scala simmetrica: il log di 0 tende a meno infinito, il log di 1 è zero e il log di infinito tende a infinito. Inoltre, la simmetria della trasformazione logaritmica implica un'importante conseguenza statistica. Gli stimatori  $\widehat{OR}$  hanno distribuzione asintoticamente normale intorno all'OR, ma per  $n$  non sufficientemente grande la distribuzione è molto distorta. La trasformazione logaritmica, invece, avendo una struttura additiva invece che moltiplicativa, converge alla normalità più rapidamente.

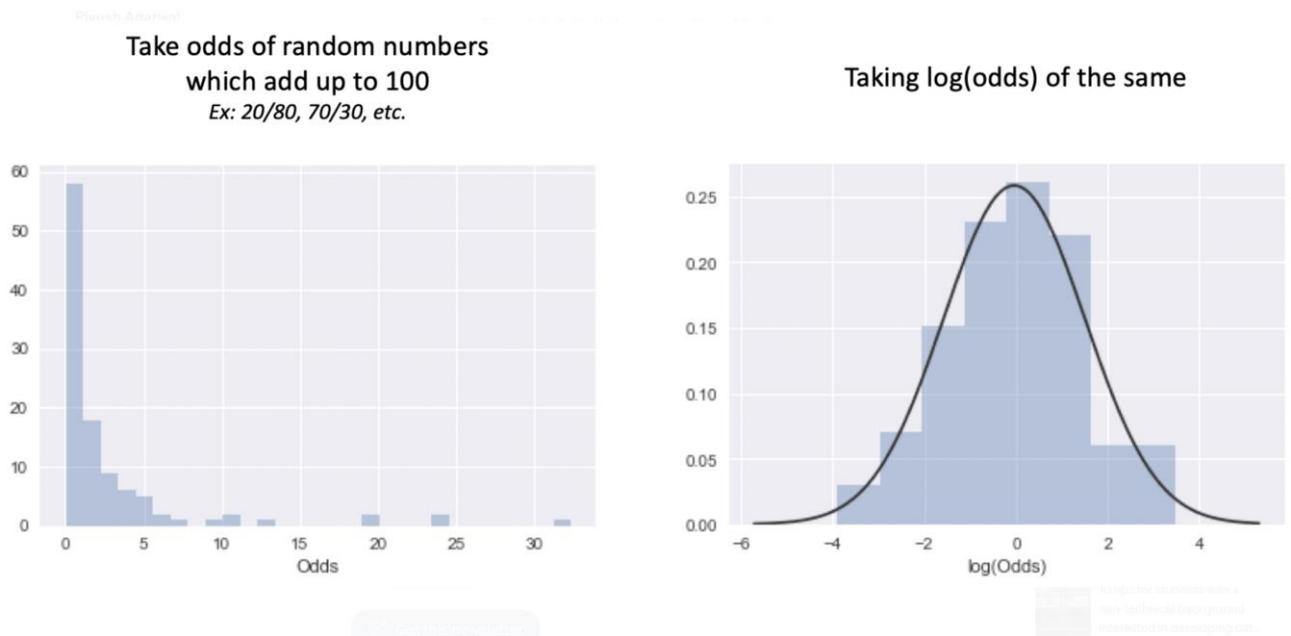


Figura 3.1 - La trasformazione logaritmica degli odds tende asintoticamente ad una distribuzione normale più rapidamente

### 3.3 Approccio bayesiano alla meta-analisi

Nella **statistica frequentista** si assume che il concetto di probabilità sia strettamente legato a quello di *frequenza*, ovvero un dato prettamente “oggettivo”. Più precisamente, secondo questo approccio si può parlare di probabilità soltanto con riferimento agli esiti aleatori di esperimenti ripetuti nelle stesse condizioni. Nell’approccio frequentista, assumiamo i parametri  $\theta$  come “fissi” e ignoti. La funzione di verosimiglianza ci dice quanto è verosimile che il campione  $y$  sia stato generato da un valore specifico di  $\theta$ , e per un campione casuale è calcolata come:

$$\mathcal{L}(\theta; y) = \prod_{i=1}^n f(y_i | \theta)$$

Il valore di  $\theta$  che massimizza  $\mathcal{L}(\theta; y)$  è il nostro stimatore  $\hat{\theta}$ , che è una variabile aleatoria che utilizziamo per stimare il valore vero di  $\theta$ .

La **statistica Bayesiana** ha un approccio differente: propone un concetto più ampio di probabilità, associandola al *grado di fiducia* che un soggetto ha sulla plausibilità che eventi dall'esito incerto possano accadere. Essa utilizza il **teorema di Bayes**, da cui prende il nome, per aggiornare il grado di fiducia su una ipotesi nel momento in cui arriva nuova informazione che vogliamo incorporare.

Nella statistica Bayesiana il parametro incognito  $\theta \in \Theta$  su cui vogliamo fare inferenza è una variabile aleatoria. Per stimare  $\theta$  allora ci basterà ricavare quale sia la legge di questa variabile aleatoria, osservato un particolare campione di dati.

A  $\theta$  viene inizialmente assegnata una **distribuzione a priori** soggettiva, data dal ricercatore, che riflette lo stato dell'informazione iniziale. Questa viene aggiornata una volta acquisiti i dati e, tramite il teorema di Bayes (2.1), si giunge ad una **distribuzione a posteriori**.

**Teorema 2.1** (Teorema di Bayes). *Dato un modello parametrico con parametro  $\theta$  di densità iniziale  $f(\theta)$  e verosimiglianza  $\mathcal{L}(\theta; y)$ , la distribuzione condizionata di  $\theta$  date le osservazioni  $y$  è*

$$f(\theta|y) = \frac{f(y|\theta)f(\theta)}{\int f(y|\theta)f(\theta)d\theta} = \frac{f(y|\theta)f(\theta)}{f(y)} = C(y)f(\theta)\mathcal{L}(\theta; y)$$

dove  $C(y)$  è una quantità indipendente da  $\theta$ .

Generalmente la distribuzione  $\theta|y$  non è una distribuzione nota. L'idea che ha permesso ai metodi Bayesiani di essere utilizzati è che, invece della distribuzione a posteriori vera e propria, possiamo riferirci ai campioni ottenuti da essa facendo ricorso a tecniche di simulazione.

In una meta-analisi, la verosimiglianza è rappresentata sia dai dati degli studi, sia dal modello scelto (a effetti fissi o casuali), mentre la distribuzione a priori rappresenta la nostra conoscenza soggettiva sull'entità dell'effetto e può essere derivata da fonti di evidenza non incluse nell'analisi. L'ampiezza della distribuzione a priori riflette il grado di incertezza sulla quantità di

interesse. Quando le informazioni sono scarse o assenti, è possibile utilizzare una a priori “non informativa”, in cui tutti i valori ammessi sono ugualmente probabili.

I risultati di una meta-analisi bayesiana sono solitamente rappresentati da una stima e da un **intervallo di credibilità** al 95%, molto simile all'intervallo di confidenza della statistica frequentista classica, ma ottenuto con una logica radicalmente differente.

Nell'approccio frequentista un intervallo di confidenza al 95% significa che, ripetendo il campionamento dei dati per un numero elevato di volte, il 95% degli intervalli di confidenza calcolati includerebbe il valore vero del parametro in esame. In termini frequentistici, il parametro è fissato, mentre è l'intervallo di confidenza ad essere casuale (in quanto dipende dal campione di dati raccolto).

Un intervallo di credibilità bayesiano è un intervallo che con una certa probabilità a posteriori conterrà il valore vero del parametro; per esempio, l'intervallo di credibilità al 95% per un OR è la regione in cui crediamo che il valore vero dell'OR si trovi con una probabilità del 95%. Questo approccio, oltre ad essere più intuitivo, permette di calcolare la probabilità che il valore vero stia in un particolare intervallo di valori, cosa non possibile con l'approccio classico. Ad esempio, possiamo determinare la probabilità che l'OR sia inferiore a 1 o qualunque altro valore di nostro interesse. Tuttavia, va specificato che i risultati dipenderanno sempre dalla distribuzione a priori scelta; per questo è importante effettuare analisi di sensitività per indagare come i risultati dipendano dalle ipotesi iniziali.

### **3.4 Network meta-analisi**

Molte Cochrane Review trattano confronti tra due trattamenti, uno sperimentale e uno standard, per una determinata condizione. Tuttavia, spesso, per una specifica condizione sono disponibili più trattamenti da confrontare. Per decidere tra diverse alternative è utile disporre di analisi che includano tutte le terapie rilevanti e che ne confrontino l'efficacia e la

sicurezza. La network meta-analisi è una tecnica che risponde a questa esigenza, combinando le evidenze tratte da una rete di studi nel confronto, sia diretto che indiretto, tra tre o più trattamenti. La potenza della network meta-analisi sta proprio nella sua capacità di effettuare **confronti indiretti** tra i trattamenti, necessari per stimare gli effetti relativi tra due trattamenti che non sono stati confrontati direttamente da nessuna prova clinica. Inoltre, il confronto simultaneo di tutti i trattamenti di interesse nella stessa analisi consente la stima del loro ranking per un dato outcome.

### 3.4.1 Confronti indiretti, transitività e coerenza

Supponiamo di avere prove cliniche randomizzate che confrontino direttamente un trattamento *A* e un trattamento *B* e il trattamento *A* con un terzo trattamento, diciamo *C*. Supponiamo inoltre che siano state condotte delle pair-wise meta-analisi per ottenere le stime dirette dell'effetto del trattamento *A* vs. *B* e *A* vs. *C*; la stima indiretta dell'effetto del trattamento *B* vs. *C* è ottenuta come combinazione matematica delle stime dirette, ovvero possiamo confrontare *B* e *C* attraverso *A*.

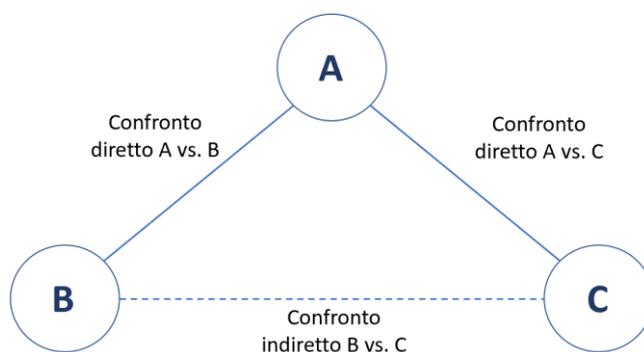


Figura 3.2 - Esempio di confronti diretti e indiretti

La validità di un confronto indiretto richiede la proprietà di **transitività**, che consiste sostanzialmente nel richiedere che le diverse prove cliniche siano simili da un punto di vista clinico e metodologico. In particolare, si richiede che la terapia *A* sia simile quando appare nei confronti *A* vs. *B* e *A* vs. *C* rispetto alle caratteristiche (*effect modifiers*) che influenzano i rispettivi

effetti relativi. Ad esempio, un *effect modifier* potrebbe essere l'età dei pazienti; se l'età media degli studi randomizzati  $A$  vs.  $B$  è significativamente più alta dell'età media degli studi randomizzati  $A$  vs.  $C$ , la transitività potrebbe non sussistere, e quindi un confronto indiretto  $B$  vs.  $C$  potrebbe essere non valido. In altre parole, la proprietà di transitività potrebbe essere vista come la richiesta che tutti gli studi inclusi nella Review siano approssimativamente *congiuntamente randomizzati*.

La manifestazione statistica della proprietà di transitività è la **coerenza**, così come la consistenza è la manifestazione statistica dell'eterogeneità nel contesto della meta-analisi classica. La coerenza si esprime matematicamente dicendo che l'effetto vero di un trattamento è uguale nel confronto diretto e in quello indiretto. Esistono dei metodi specifici per testare l'incoerenza, anche se studi empirici ne hanno dimostrato la scarsa potenza, suggerendo che l'approccio migliore per valutare la validità di una network meta-analisi sia quella di esaminare i possibili *effect modifier*.

### 3.4.2 Diagramma di rete

Prima di eseguire una NMA è utile avere una rappresentazione grafica della struttura della rete. Il diagramma di rete propone un approccio intuitivo per rappresentare la distribuzione degli studi e di tutti i confronti tra i vari trattamenti. Esso consiste in una serie di nodi, che rappresentano i trattamenti, e in una serie di archi, che rappresentano i confronti diretti tra coppie di trattamenti.

Innanzitutto, esaminare il diagramma di rete è il primo step per verificare l'inconsistenza della NMA. Infatti, l'inconsistenza può essere rilevata solo nel caso in cui a contribuire nella stima di un effetto relativo ci siano sia evidenze dirette che indirette, ovvero quando sono presenti cicli nel grafo. Per esempio, il diagramma di rete nella Figura 3.3 è aciclico, quindi nella rete è presente solo un'evidenza diretta per ogni confronto. Invece, nel caso della rete in Figura 3.4, ci sono dei cicli e quindi è possibile identificare evidenze dirette e indirette in disaccordo su un particolare confronto.

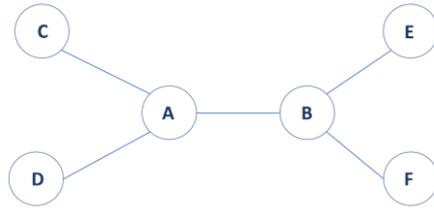


Figura 3.3 - Diagramma di rete aciclico

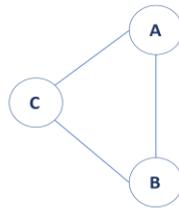


Figura 3.4 - Diagramma di rete ciclico

Un'altra ragione per cui è molto utile costruire un diagramma di rete è che da esso possono emergere due importanti proprietà della rete: **geometria** e **simmetria**. La geometria si riferisce alla struttura complessiva della rete, ovvero quanti cicli ha, come si posizionano le prove multi-braccio se presenti, etc. La simmetria, invece, riassume la quantità di dati per un dato confronto. Queste due caratteristiche sono utili per stabilire quale trattamento può essere definito come riferimento e per adattare il metodo analitico da utilizzare al modello dei dati.

## 4 Il modello gerarchico Bayesiano per NMA

Sebbene la meta-analisi sia ormai un metodo molto comune nella ricerca medica, pochi sono stati i tentativi di sistematizzare il suo utilizzo. I metodi di fatto utilizzati per condurla sono vari, e riflettono la varietà di outcome che di volta in volta ci si trova ad analizzare. La teoria dei modelli lineari generalizzati (GLM) fornisce un approccio unificato nel descrivere i diversi metodi disponibili per una grande range di dati, sia continui con distribuzione normale, sia dati di frequenza con distribuzione di Poisson o binomiale. La teoria GLM può essere applicata sia in un contesto frequentista che bayesiano. In caso di NMA, l'approccio consigliato per la sua flessibilità e facilità di implementazione è quello dei modelli gerarchici bayesiani. Questi presuppongono una conoscenza base dei concetti fondamentali che caratterizzano la teoria, in particolare dei metodi Monte Carlo.

### 4.1 I modelli lineari generalizzati

I modelli lineari generalizzati sono l'estensione del classico modello lineare e permettono la trattazione unificata di un gran numero di situazioni rilevanti per le applicazioni.

Ricordando che nei modelli lineari normali veniva ipotizzato che  $Y_i \sim N(\mu_i; \sigma^2)$ , dove la relazione tra  $\mu_i$  e il predittore lineare  $\eta_i = x_i^T \beta$  era rappresentata dalla funzione identità, la classe dei GLM si ottiene estendendo la formulazione precedente in due direzioni:

1. Si pone  $Y_i$  non strettamente Normale ma appartenente alla **famiglia esponenziale**. La densità di una variabile aleatoria  $y_i$  si dice appartenente alla famiglia esponenziale se può essere scritta nella forma:

$$(3.1) \quad f(y_i, \theta_i, \phi_i) = \exp \left\{ \frac{y_i \theta_i - b(\theta_i)}{a(\phi_i)} + c(y_i, \phi_i) \right\}$$

Dove  $\theta_i$  è chiamato *parametro naturale* e  $\phi_i$  è chiamato *parametro di dispersione*.

Per le distribuzioni della famiglia esponenziale, media e varianza si calcolano facilmente e sono pari a:

$$E(y_i) = \mu_i = b'(\theta_i)$$

$$Var(y_i) = b''(\theta_i)a(\phi_i)$$

Molte delle più note distribuzioni di probabilità appartengono a questa famiglia.

2. Si prendono in considerazione altre forme di legame tra il predittore lineare e il valore medio, ovvero si ipotizza  $g(\mu_i) = \eta_i$ , dove  $g$  è una funzione monotona e differenziabile detta **link function**. La link function che trasforma la media nel parametro naturale, cioè il caso in cui  $g(\mu_i) = \theta_i$  è detta link canonico.

Quando i dati disponibili per gli RCT sono nella forma di conteggi di occorrenze di un certo evento durante un certo periodo di tempo, il processo viene modellizzato attraverso una distribuzione Binomiale

$$y_i \sim Bin(n_i; \pi_i)$$

con  $n_i$  parametro noto.

La distribuzione di  $y_i$  scritta nella forma (3.1) è:

$$\begin{aligned} f(y_i; n_i, \pi_i) &= \binom{n_i}{y_i} \pi_i^{y_i} (1 - \pi_i)^{n_i - y_i} = \\ &= \exp \left\{ \frac{y_i \log\left(\frac{\pi_i}{1 - \pi_i}\right) + n_i \log(1 - \pi_i)}{1} - \log \binom{n_i}{y_i} \right\} \end{aligned}$$

In questo caso  $\phi_i = 0$ , mentre possiamo identificare il parametro naturale con il log odds:

$$\theta_i = \log\left(\frac{\pi_i}{1 - \pi_i}\right)$$

ovvero il logit di  $\pi_i$ . Quindi, il link è quello canonico, in quanto:

$$E(y_i) = \mu_i = n_i \pi_i \quad \text{e} \quad g(\mu_i) = \log\left(\frac{\mu_i}{n_i - \mu_i}\right) = \log\left(\frac{\pi_i}{1 - \pi_i}\right)$$

I modelli lineari generalizzati che usano come link function il logit sono anche detti *logit models*.

## 4.2 Monte Carlo Markov Chain

### 4.2.1 Catene di Markov

**Definizione 3.1** Una collezione di variabili aleatorie  $\{X_t\}_{t \in \mathbb{R}^+}$  è chiamata processo stocastico. Se in particolare  $t \in \mathbb{N}$ , allora tale collezione prende il nome di processo stocastico a tempo discreto e viene indicata con  $(X_n) = (X_0, X_1, \dots)$ .

**Definizione 3.2** Sia  $P$  una matrice  $k \times k$  con elementi  $\{P_{i,j}\} = 1, 2, \dots, k$ . Un processo stocastico a tempo discreto  $(X_0, X_1, \dots)$  a valori in  $S = \{s_1, s_2, \dots, s_k\}$  è detto catena di Markov omogenea con matrice di transizione  $P$  se per ogni  $n$ , ogni  $1 \leq i, j \leq k$  ed ogni  $i_0, i_1, \dots, i_{n-1} \in S$  si ha:

$$(3.1) \quad P(X_{n+1} = s_j | X_0 = s_{i_0}, \dots, X_n = s_i) = P(X_{n+1} = s_j | X_n = s_i) = P_{ij}$$

L'equazione (3.1) stabilisce la cosiddetta proprietà di **assenza di memoria** di una catena di Markov: lo stato della catena al tempo  $t$  dipende esclusivamente dallo stato all'istante  $(t - 1)$  e non dall'intera sequenza di stati visitati dalla catena nella sua evoluzione.

**Definizione 3.3** Sia  $X = (X_1, X_2, \dots, X_N)$  un vettore aleatorio. Si dice che  $X$  è markoviano se

$$f_{X_j | X_1, \dots, X_{j-1}}(x_j | x_1, \dots, x_{j-1}) = f_{X_j | X_{j-1}}(x_j | x_{j-1})$$

**Teorema 3.1** Sia  $(X_0, X_1, \dots)$  una catena di Markov con spazio di stato

finito  $S = \{s_1, s_2, \dots, s_k\}$ , distribuzione iniziale  $\mu^{(0)}$  e matrice di transizione  $P$ . Allora la distribuzione dello stato dopo un numero arbitrario  $n$  di passi soddisfa la relazione

$$\mu^{(n)} = \mu^{(n-1)}P = \mu^{(0)}P^n$$

**Definizione 3.4** Sia  $s_i \in S$  uno stato della catena di Markov  $(X_1, X_2, \dots, X_N)$  con matrice di transizione  $P$ . Si definisce il periodo  $d(s_i)$  dello stato  $s_i$  come

$$d(s_i) = \text{mcd}\{n \geq 1 \mid (P^n)_{i,j} > 0\}$$

Nel caso in cui  $\text{siad}(s_i) = 1$ , lo stato  $s_i$  è detto aperiodico.

**Definizione 3.5** Una catena di Markov  $(X_n)$  con spazio degli stati  $S = \{s_1, s_2, \dots, s_k\}$  e matrice di transizione  $P$  è detta irriducibile se per ogni  $s_i, s_j \in S$ , esiste un  $n$  tale che  $P(X_{n+m} = s_j \mid X_m = s_i)$  per qualsiasi  $m$ . In caso contrario la catena è detta riducibile.

**Teorema 3.2** Ogni catena di Markov irriducibile ed aperiodica ammette una ed una sola distribuzione stazionaria.

**Teorema 3.3 (Teorema di convergenza).** Sia  $(X_n)$  una catena di Markov irriducibile ed aperiodica con spazio degli stati  $S = \{s_1, s_2, \dots, s_k\}$ , matrice di transizione  $P$  e distribuzione iniziale arbitraria  $\mu^{(0)}$ . Allora per ogni distribuzione  $\pi$  che è stazionaria per la matrice  $P$  si ha

$$\mu^{(n)} \rightarrow \pi$$

Il Teorema di Convergenza afferma dunque che se una catena di Markov irriducibile ed aperiodica è lasciata evolvere per un lasso di tempo  $n$  sufficientemente lungo, allora indipendentemente dalla distribuzione iniziale  $\mu^{(0)}$ , la distribuzione dello stato al tempo  $n$  tenderà alla misura stazionaria  $\pi$ . Risultati simili si ottengono per catene di Markov con spazio degli stati continuo.

#### 4.2.2 Il metodo Monte Carlo

Con metodo Monte Carlo si intende una classe di algoritmi computazionali che, a partire da un insieme di numeri generati casualmente o pseudo-casualmente, permetta di ottenere un risultato medio molto vicino al comportamento teorico. Prevede dunque la risoluzione di complicati

problemi deterministici con metodi probabilistici. L'idea è quella di eseguire ripetutamente uno stesso esperimento, ricorrendo alla generazione casuale dei valori di input e unificare i risultati ottenuti attraverso un qualche tipo di media. Questo significa campionare da un universo di possibili realizzazioni e prendere questo campione come stima. La legge dei grandi numeri assicura che questa stima converge al valore vero con il crescere del numero di simulazioni. Il teorema centrale del limite fornisce informazioni sulla grandezza dell'errore nella stima dopo aver eseguito un numero finito di repliche.

Si consideri ad esempio il problema di stimare un integrale della funzione limitata  $f$  sull'intervallo unitario. Allora possiamo rappresentare l'integrale

$$a = \int_0^1 f(x) dx$$

Come il valore atteso  $E[f(U)]$ , dove  $U$  è una variabile aleatoria uniformemente distribuita su  $[0,1]$ . Considerando ora una successione  $\{U_i\}_m$  di  $m$  variabili aleatorie i.i.d. possiamo ripetere il calcolo di  $f$  per  $m$  volte; quindi, mediando i risultati si ottiene la stima di Monte Carlo:

$$a_m = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m f(U_i)$$

Per la legge dei grandi numeri si ha che

$$a_m \rightarrow a \text{ q.c. per } m \rightarrow \infty$$

In generale, se vogliamo calcolare l'integrale

$$\int g(y) f(y|\theta) dy$$

Dove  $g$  è una qualche funzione e non conoscendo  $f(y|\theta)$ , potremo farlo utilizzando  $m$  campioni da  $f(y|\theta)$  dato che:

$$\sum_{j=1}^m \frac{g(y^j)}{m} \approx \int g(y)f(y|\theta)dy$$

Dove  $y^j$  è il campione  $j$ -esimo da  $f(y|\theta)$ .

Si noti che il valore

$$\eta = \sum_{j=1}^m \frac{g(y^j)}{m} \approx \int g(y)f(y|\theta)dy$$

è la media di variabili aleatorie identicamente distribuite (e potenzialmente dipendenti) e quindi vale:

$$\eta \sim N(g(y), \tau^2/m)$$

con

$$\tau^2 = Var(g(y^j)) + 2 \sum_{k=1}^{\infty} Cov(g(y^j), g(y^{j+k}))$$

Che non dipende da  $j$ , e quindi è possibile calcolarla per esempio ponendo  $j = 1$ .

Il metodo Monte Carlo offre la possibilità di trattare problemi dimensionalmente grandi ma ha lo svantaggio dell'implementazione computazionalmente onerosa. Infatti, per il teorema del limite centrale l'ordine di convergenza è pari a  $1/\sqrt{m}$ , quindi per ottenere un errore sufficientemente piccolo potrebbe essere necessario effettuare un numero  $m$  di repliche molto elevato.

### 4.2.3 MCMC, algoritmo di Metropolis e il campionamento di Gibbs

I metodi Markov Chain Monte Carlo (MCMC) sono una classe di algoritmi di campionamento da distribuzioni di probabilità basata sulla costruzione di una catena di Markov avente come distribuzione stazionaria la distribuzione che si vuole campionare.

La tecnica di campionamento MCMC si articola in tre fasi:

1. Costruire una catena di Markov  $(X_n)$  che sia ergodica (cioè irriducibile ed aperiodica) ed abbia misura limite pari a  $\pi$  su  $S = \{s_1, s_2, \dots, s_k\}$ .
2. Simulare l'evoluzione di  $(X_n)$  per un tempo  $T$  sufficientemente lungo. Il Teorema 3.3 assicura che quando  $n \rightarrow \infty$  si ha
 
$$P(X_n = s_i | X_0 = s_j) - \pi \rightarrow 0$$
3. Restituire il valore finale della catena  $X_T$ .

Un metodo MCMC risulta più efficiente di un metodo Monte Carlo semplice in caso di problemi con molte dimensioni. In questo contesto è nato l'**algoritmo di Metropolis**, primo esempio di MCMC, proposto da Nicholas Metropolis intorno agli anni '50 nell'ambito del programma atomico americano.

I passi dell'algoritmo Metropolis sono i seguenti:

1. Si inizializza l'algoritmo assumendo un qualche valore per  $y^0$ ;
2. Si decide una distribuzione *proposal*  $Q$  con densità  $q$ ;
3. Per  $j = 1 \dots m$  ripetere
  - i. si propone un valore  $y^*$  simulando da  $q(y^* | y^{j-1})$
  - ii. si calcola

$$\alpha = \min \left\{ \frac{f(y^* | \theta) q(y^{j-1} | y^*)}{f(y^{j-1} | \theta) q(y^* | y^{j-1})}, 1 \right\}$$

- iii. si genera  $u \sim U(0,1)$  e se
  - $u \leq \alpha$  allora  $y^j = y^*$
  - $u \geq \alpha$  allora  $y^j = y^{j-1}$

La sequenza  $y^1, y^2, \dots, y^m$  sono campioni da  $y | \theta$ .

Quando il campionamento diretto risulta difficoltoso, si può ricorrere al **campionamento di Gibbs** che sfrutta il presupposto che la distribuzione condizionata di ogni variabile sia più facile da campionare.

Ricordiamo che un campione da una distribuzione multivariata  $f(y | \theta)$  con  $y = (y_1, \dots, y_b)$ , può essere ottenuto simulando in sequenza dalle distribuzioni condizionate

$$f(y_1|\theta), f(y_2|y_1, \theta), f(y_3|y_1, y_2, \theta), \dots, f(y_b|y_{b-1}, y_{b-2}, \dots, y_1, \theta)$$

Il set di campione  $y^j = (y_1^j, \dots, y_b^j)$  sono campioni da  $f(y|\theta)$ , mentre se prendiamo solamente i subset di campioni di  $y_k$ ,  $(y_k^1, \dots, y_k^m)$ , questi sono campioni da  $f(y_k|\theta)$ .

L'algoritmo si compone dei seguenti passi:

- Si inizializza l'algoritmo assumendo un qualche valore per  $y^0$ ;
- Per  $j = 1 \dots m$  ripetere
  - i. Campionare  $y_1^j$  dalla distribuzione di  $y_1|y_2^{j-1}, \dots, y_b^{j-1}, \theta$
  - ii. Campionare  $y_2^j$  dalla distribuzione di  $y_2|y_1^{j-1}, y_3^{j-1}, \dots, y_b^{j-1}, \theta$
  - iii. Campionare  $y_3^j$  dalla distribuzione di  $y_3|y_1^{j-1}, y_2^{j-1}, y_4^{j-1}, \dots, y_b^{j-1}, \theta$
  - ...
  - iv. Campionare  $y_b^j$  dalla distribuzione di  $y_b|y_1^{j-1}, \dots, y_{b-1}^{j-1}, \theta$

Qualora non si sia in grado di campionare da una delle distribuzioni condizionate, è possibile utilizzare un passo Metropolis.

La sequenza  $y^1, y^2, \dots, y^m$  sono campioni da  $y|\theta$ .

I campioni generati da algoritmi MCMC dipendono dal valore iniziale assegnato arbitrariamente; per questo è pratica comune ignorare i valori campionati nella parte iniziale (il cosiddetto periodo di **burn-in**). Inoltre, bisogna notare che i campioni consecutivi non sono indipendenti tra loro ma formano una catena di Markov con un certo grado di correlazione; se si vogliono ottenere dei campioni indipendenti si deve procedere con un'operazione di **thinning**, ovvero si prende in considerazione un campione ogni tot.

Il campionamento di Gibbs è particolarmente adatto per campionare la distribuzione a posteriori di una rete bayesiana in quanto tale genere di

rete è specificata tipicamente mediante una collezione di distribuzioni condizionate.

### 4.3 NMA per dati Binomiali: sviluppo del modello

Consideriamo un insieme di  $N$  studi clinici che confrontano  $K$  trattamenti che vogliamo sintetizzare in una network meta-analisi. Definendo  $r_{ik}$  come il numero di eventi rispetto al totale  $n_{ik}$  del numero di pazienti per il braccio  $k$  nello studio  $i$ , assumiamo che il processo di generazione dei dati segua una distribuzione binomiale. Ovvero

$$r_{ik} \sim \text{Bin}(p_{ik}, n_{ik}) \quad i = 1, \dots, N \quad k = 1, \dots, K$$

dove  $p_{ik}$  rappresenta la probabilità di un evento nel braccio  $k$  dello studio  $i$ . Poiché il parametro  $p_{ik}$  è una probabilità il cui valore è compreso da 0 e 1, utilizziamo una trasformazione (link function) per mappare la probabilità in una misura continua che ammetta valori compresi tra meno e più infinito. La link function più utilizzata in caso di distribuzione binomiale è la funzione logit. Quindi modellizziamo le probabilità  $p_{ik}$  secondo la relazione:

$$\begin{aligned} \text{logit}(p_{i1}) &= \mu_i \\ (3.2) \quad \text{logit}(p_{ik}) &= \mu_i + \delta_{i,1k} \quad i = 1, \dots, N \quad k = 2, \dots, K \end{aligned}$$

dove i  $\mu_i$  sono i valori di riferimento per lo studio  $i$ -esimo e rappresentano le log odds dell'outcome nel trattamento di controllo (che supponiamo essere quello del braccio 1), mentre  $\delta_{i,1k}$  sono i log odds ratio di un evento del trattamento nel braccio  $k$  rispetto al trattamento nel braccio 1 (ovvero il trattamento di controllo), ovvero

$$\delta_{i,1k} = \text{logit}(p_{ik}) - \text{logit}(p_{i1})$$

Poniamo  $\delta_{i,11} = 0$ , ovvero poniamo a zero l'effetto relativo del trattamento 1 rispetto a sé stesso. Convenzionalmente, nel modello a effetti casuali, il logOR  $\delta_{i,1k}$  viene generato da una distribuzione normale

$$\delta_{i,1k} \sim N(d_{1k}, \sigma_i^2)$$

Con varianza tra i vari studi uguale ( $\sigma_{i,1k}^2 = \sigma_i^2$ ) e  $d_{1k}$  effetto medio del trattamento nel braccio  $k$  rispetto al trattamento di riferimento, che rappresenta il parametro da stimare. Essendoci posti in un contesto bayesiano, ai parametri da stimare è assegnata una distribuzione a priori. Volendo scegliere una a priori non informativa, una buona scelta è

$$d_{1k} \sim N(0, 100^2)$$

Nel caso in cui invece si decidesse di utilizzare il modello a effetti fissi, assumendo che la variabilità tra i diversi studi sia dovuta esclusivamente al caso, l'equazione (3.2) diventa

$$\text{logit}(p_{ik}) = \mu_i + d_{1k} \quad i = 1, \dots, N \quad k = 2, \dots, K$$

In questo senso, il modello a effetti fissi è un caso particolare del modello a effetti casuali in cui la varianza tra le prove viene posta a zero  $\sigma_i^2 = 0$ .

Se supponiamo di includere una o più prove multi-braccio dove il numero di trattamenti da confrontare sono tre o più, ogni processo multi-braccio  $i$  che mette a confronto  $na_i$  trattamenti produce un vettore

$\delta_i = (\delta_{i,12}, \dots, \delta_{i,1na_i})'$  di effetti rispetto al trattamento di riferimento di dimensione  $na_i - 1$ . A causa della varianza tra le diverse prove, è necessario includere la covarianza dell'effetto casuale. L'assunzione di omogeneità tra gli studi, implica che la covarianza tra due trattamenti è pari a  $\sigma^2/2$ . Dunque,  $\delta_i$  segue una distribuzione normale multivariata:

$$\delta_i = \begin{pmatrix} \delta_{i,12} \\ \vdots \\ \delta_{i,1na_i} \end{pmatrix} \sim N_{na_i-1} \left( \begin{pmatrix} d_{t_{i1}t_{i2}} \\ \vdots \\ d_{t_{i1}t_{i(na_i)}} \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \sigma^2 & \sigma^2/2 & \dots & \sigma^2/2 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \sigma^2/2 & \sigma^2/2 & \dots & \sigma^2 \end{pmatrix} \right)$$

Allora, per un noto Teorema (Teorema A.6 in appendice), la distribuzione condizionata univariata per l'effetto del trattamento nel braccio  $k > 2$  dati tutti i bracci da 2 a  $k - 1$  è una distribuzione normale:

$$\delta_i \left| \begin{pmatrix} \delta_{i,12} \\ \vdots \\ \delta_{i,1(k-1)} \end{pmatrix} \right. \sim N \left( (d_{1t_{ik}} - d_{1t_{i1}} + \frac{1}{k-1} \sum_{j=1}^{k-1} [\delta_{i,12} - (d_{1t_{ik}} - d_{1t_{i1}})]) , \frac{k}{2(k-1)} \sigma^2 \right)$$

La formulazione del modello che utilizza la distribuzione condizionata porta ad una implementazione più generale. Il modello implementato (Codice 4.1) appartiene a una classe nota come *Directed Acyclic Graphs* (DAG), per la quale esiste un'elegante teoria matematica sottostante; questo ci permette di scomporre analisi arbitrariamente complesse in una sequenza di calcoli relativamente semplici.

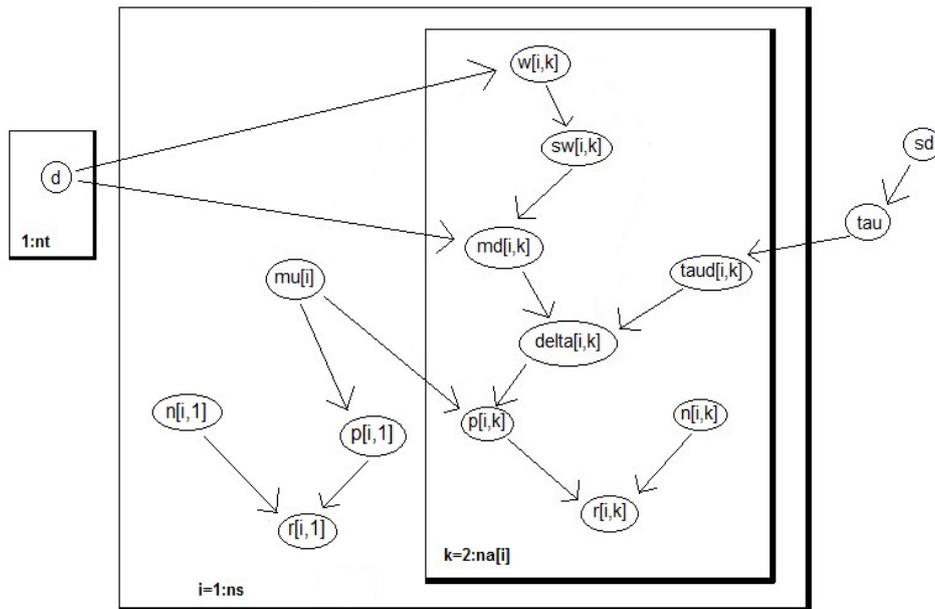


Figura 4.1- DAG del modello

## Codice 4.1

---

```
wi1 = 0
δi1 = 0
d1 = 0

μi1 ~ N(0, 1002)
for (k in 1 : nai) {
  dk ~ N(0, 1002)
}
sd ~ U(0, 0.10)
τ = sd2

for (i in 1 : ns) {
  for (k in 1 : nai) {
    rik ~ Bin(pik, nik)
    logit(pik) = μi + δik
  }
  for (k in 2 : nai) {
    δik ~ N(mdik, τdik)
    mdik = d1tik - d1ti1 + swik
    τdik = τ · 2 · (k - 1) / k
    wik = δik - d1tik + d1ti1
    swik =  $\frac{1}{k-1} \sum_{i=1}^{k-1} w_{ik}$ 
  }
}

for (c in 1 : (nt - 1)) {
  for (k in (c + 1) : nt) {
    lorck = dk - dc
    orck = exp(dk - dc)
  }
}
```

---

Nel Codice 4.1, le notazioni sono quelle utilizzate finora, salvo  $ns$  che rappresenta il numero totale di studi,  $nt$  che rappresenta il numero totale di trattamenti e  $sd$ , che rappresenta la deviazione standard e alla quale si assegnano valori casuali positivi vicino allo zero secondo una distribuzione uniforme.

## 4.4 Ranking dei trattamenti

I risultati di una NMA possono essere difficili da interpretare, soprattutto quando ci sono molti trattamenti tra cui scegliere. Un vantaggio dell'approccio bayesiano è che la distribuzione della stima dell'effetto del trattamento a posteriori  $d_{1k}$ , con i relativi intervalli di credibilità, può essere interpretata in termini di probabilità e ciò permette un'interpretazione più intuitiva della classifica dei trattamenti dal migliore al peggiore. La probabilità che il trattamento  $k$  occupi la posizione  $h$  nella classifica degli  $nt$  trattamenti è definita come *scaled rank*, a partire dalla "posizione vera"  $rank_k$  del trattamento  $k$ :

$$p_{kh} = \frac{nt - rank_k}{nt - h} \quad h = 1, \dots, nt - 1$$

$$p_{knt} = 1 - \sum_{h=1}^{nt-1} p_{kh}$$

Un metodo di ordinamento dei trattamenti è quello che fa riferimento al valore assunto da una grandezza chiave chiamata **SUCRA** (*surface under the cumulative ranking curve*). Essa si calcola secondo la formula:

$$SUCRA_k = \frac{\sum_{b=1}^{nt-1} cum_{kb}}{nt - 1} = \frac{\sum_{b=1}^{nt-1} \sum_{h=1}^b p_{kh}}{nt - 1}$$

Dove  $k$  è il trattamento,  $h$  sono i  $h = 1, \dots, nt - 1$  migliori trattamenti, e  $cum_{kb}$  rappresenta la probabilità cumulativa che il trattamento  $k$  sia tra i migliori  $b$  trattamenti.

Un'altra possibilità è ordinare i trattamenti in base alla probabilità che ciascun trattamento sia il migliore o il peggiore. In altre parole:

$$pbest_k = p_{k1} = cum_{k1}$$

$$pworst_k = p_{knt} = 1 - cum_{k(nt-1)}$$

Per far sì che il nostro modello incorpori anche tale informazione, è sufficiente aggiungere gli ulteriori passi riportati nel Codice 4.2, dove si è assunto che il modello abbia come endpoint eventi avversi.

#### Codice 4.2

---

```
for ( k in 1 : nt ){  
    rkk = rank(d, k)  
    bestkm = equals(rkk, 1)  
    worstkm = equals(rkk, nt)  
    for ( h in 1 : nt ){  
        pkh = equals(rkk, h)  
    }  
}
```

---

Se invece si trattano eventi favorevoli il vettore *rk* deve essere ordinato in modo inverso:

$$rk_k = nt + 1 - rank(d, k)$$

Il ranking basato su queste probabilità è un utile linea guida per scegliere un trattamento piuttosto che un altro, ma non dovrebbe essere l'unico criterio per prendere decisioni. Infatti, ci sono diverse ragioni per cui questo metodo potrebbe indurre in errore. Innanzitutto, l'evidenza su cui è basato il ranking è molto scarsa (ovvero c'è alta incertezza) e quindi inaffidabile. Inoltre, tipicamente gli endpoint da valutare sono vari e potrebbe capitare che un trattamento sia il migliore per un outcome (per esempio uno di efficacia) ma il peggiore per un altro (per esempio di sicurezza). Infine, bisogna tener presente che il metodo non considera la magnitudine della differenza tra i trattamenti; per esempio, può succedere che il trattamento risultato il migliore lo è per poco e questa differenza con il secondo potrebbe essere dovuta al caso.

## **5 L'applicazione del modello**

### **5.1 Perché è importante condurre questa Review?**

L'ACS, come detto, è una delle principali cause di mortalità. La terapia più comune è PCI seguito da DAPT, che combina l'aspirina con un inibitore di  $P2Y_{12}$ . Tuttavia, nei pazienti ritenuti ad alto rischio di sanguinamento esiste una controversia riguardo alle raccomandazioni sul tipo e sul periodo di tempo ottimale per considerare la de-escalation. Sebbene la maggior parte degli RCT che hanno preso in considerazione la strategia di de-escalation della DAPT abbia dimostrato la sicurezza di questo approccio rispetto agli eventi di sanguinamento, erano per lo più studi sottodimensionati per stabilire l'efficacia di tale strategia per endpoint rari ma preoccupanti come ST. Inoltre, precedenti meta-analisi che hanno studiato le prestazioni della strategia di de-escalation della DAPT erano limitate a specifici bracci di de-escalation (cioè da DAPT con potente  $P2Y_{12}$  a clopidogrel) o riferite sia a pazienti con ACS che con CCS (Sindrome Coronarica Cronica). Pertanto, lo scopo della presente metanalisi di rete è confrontare tutte le strategie DAPT disponibili testate in RCT e stabilire se la strategia di de-escalation DAPT offre l'equilibrio ottimale tra sicurezza ed efficacia dopo PCI per pazienti con ACS rispetto ad altri regimi DAPT.

Per perseguire questo scopo, si è scelto quindi di condurre una NMA, che presenta molti vantaggi rispetto alla convenzionale meta-analisi a coppie, poiché la tecnica consente di confrontare tutte le strategie, compresi quelle per le quali non sono stati condotti confronti diretti. Aiuta anche a comprendere la quantità di prove disponibili per ciascun trattamento e per ciascun confronto tra trattamenti.

### **5.2 Gli studi e i pazienti**

Nella NMA sono stati inclusi i RCT che confrontano due differenti strategie DAPT e a cui hanno preso parte pazienti adulti sopra i 18 anni di età con ACS trattati con PCI.

Sono stati esclusi quegli studi:

- che non riportavano almeno un outcome di efficacia e uno di sicurezza separatamente;
- caratterizzati da un follow-up più breve di 6 mesi;
- in cui sono state somministrate terapie antiaggreganti eterogenee a pazienti assegnati a un singolo braccio (cioè diversi inibitori  $P2Y_{12}$  clopidogrel, prasugrel o ticagrelor), a meno che una percentuale di pazienti  $>80\%$  assegnati a quel braccio ricevesse un trattamento omogeneo;
- caratterizzati da popolazioni miste, ovvero gli studi in cui alcuni partecipanti sono stati arruolati a seguito di ACS e altri no, a meno che una percentuale  $>85\%$  dei partecipanti soddisfaceva i criteri di ammissibilità. Studi con popolazioni miste sono stati inclusi se le informazioni sugli esiti nel sottogruppo di pazienti con ACS sono state riportate separatamente come parte di una sotto-analisi.

I database bibliografici consultati sono:

- a) Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- b) MEDLINE
- c) Embase
- d) CPCI-Web of Science
- e) Clinical Trials Register

Sono stati identificati 35 studi che soddisfano i criteri di inclusione e, dopo la valutazione dell' idoneità, ci si è ridotti a 23 RCT per un totale di 75064 pazienti con ACS. A questi sono stati poi esclusi 2 studi che non sono RCT multicentrici. Gli studi selezionati sono randomizzati a livello di paziente. Il follow-up degli studi varia tra 12 e 18 mesi, mentre il periodo di iscrizione allo studio va dal 2004 al 2020.

### **5.3 Trattamenti ed endpoint**

Ognuno degli studi inclusi nella Review confrontano 2 trattamenti tra i seguenti:

- f) **T1 (trattamento di riferimento):** DAPT con aspirina (acido acetilsalicilico) e Prasugrel per 12 mesi;
- g) **T2:** DAPT con aspirina e Prasugrel a basso dosaggio per 12 mesi;
- h) **T3:** DAPT con aspirina e Ticagrelor per 12 mesi;
- i) **T4:** DAPT de-escalation con aspirina e un potente inibitore di  $P2Y_{12}$  (Prasugrel o Ticagrelor) per 1-3 mesi, seguito da SAPT con inibitore di  $P2Y_{12}$  o DAPT con Clopidogrel;
- j) **T5:** DAPT con aspirina e Clopidogrel per 12 mesi;
- k) **T6:** DAPT con aspirina e Clopidogrel per 3-6 mesi, seguito da SAPT con aspirina.

secondo la Tabella 5.1.

È possibile visualizzare la struttura della rete attraverso il diagramma di rete in Figura 5.1, nel caso di un outcome che comprende tutti e 21 gli studi.

<b>Autore, anno</b>	<b>Acronimo dello studio</b>	<b>Braccio 1</b>	<b>Braccio 2</b>
<b>Savonitto, 2018</b>	ELDERLY ACS	T2	T5
<b>Hyo-Soo Kim, 2020</b>	HOST-REDUCE-POLYTECH-ACS	T2	T1
<b>Carrabba, 2016</b>	BLESS	T1	T2
<b>Gilard, 2015</b>	ITALIC	T6	T5
<b>Wang, 2016</b>	ELDERLY CHINESE	T5	T3
<b>Hahn, 2018</b>	SMART-DATE	T6	T5
<b>Watanabe, 2021</b>	STOPDAPT2-ACS	T4	T5
<b>Wallentin, 2009</b>	PLATO	T3	T5
<b>Tomaniak, 2019</b>	GLASSY - GLOBAL LEADERS substudy	T3	T4
<b>Jang, 2018</b>	EXCELLENT, IVUS-XPL, RESET (pooled analysis)	T6	T5
<b>Gimbel, 2020</b>	POPular AGE	T5	T3
<b>Goto, 2015</b>	Philo III	T3	T5
<b>Baber, 2020</b>	TWILIGHT-ACS	T4	T3
<b>Han, 2016</b>	i love it II	T6	T5
<b>Lohaus, 2016</b>	ISAR-SAFE	T5	T6
<b>Kim, 2020</b>	TICO	T3	T4
<b>Park, 2019</b>	TICAKOREA	T3	T5
<b>Wiviott, 2007</b>	TRITON-TIMI 38	T1	T5
<b>Schüpke, 2019</b>	ISAR-REACT 5	T3	T1
<b>Motovska, 2018</b>	PRAGUE-18	T1	T3
<b>Kim, 2021</b>	TALOS-AMI	T4	T3

Tabella 5.1 - Studi inclusi nell'analisi

Ogni studio raccoglie i dati sul numero di eventi occorsi per i pazienti coinvolti a un anno. Per ogni paziente, viene considerato solo il primo evento. Gli endpoint considerati sono:

1. Endpoint primario: morte per cause cardiovascolari (*cardiovascular death*)
2. Eventi di sanguinamento (*all bleeding events*)
3. Eventi di sanguinamento maggiore (*major bleeding events*)
4. Eventi di sanguinamento minore (*minor bleeding events*)
5. Trombosi dello stent (*ST*)

6. Ictus sia ischemico che emorragico (*Stroke*)
7. Infarto miocardico (*MI*)
8. Morte per tutte le cause (*all cause death*)
9. Eventi cardiovascolari avversi maggiori (*MACE*)

Poiché gli outcome sono dicotomici, i confronti sono basati sugli OR.

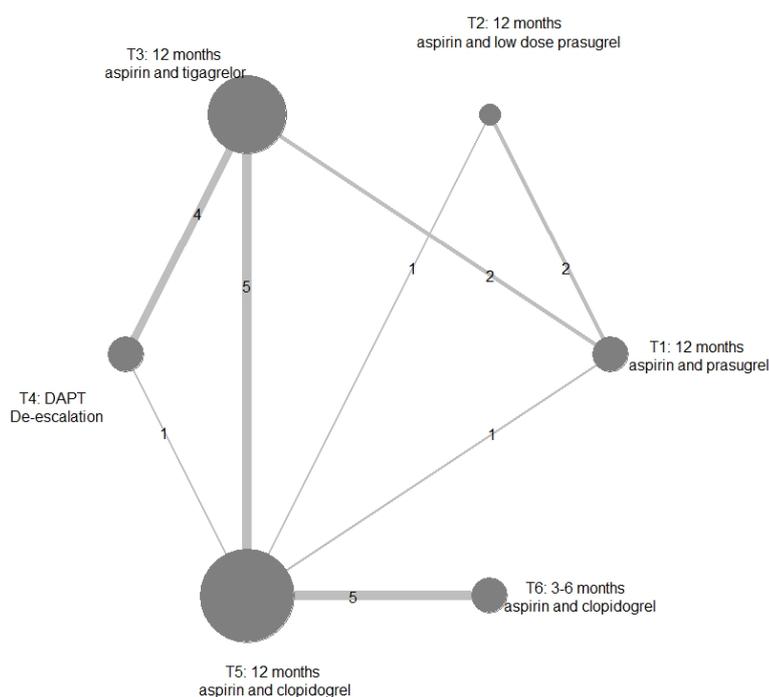


Figura 5.1 - Diagramma di rete per l'endpoint "all cause death". La dimensione dei nodi è commisurata al numero di studi che includono il trattamento corrispondente. Lo spessore degli archi è commisurato al numero di studi in ogni confronto.

## 5.4 Il modello in OpenBUGS

### 5.4.1 Il software

Per la sintesi dei dati è stata condotta una NMA per ognuno degli outcome, effettuata usando un modello gerarchico bayesiano a effetti casuali per dati

binomiali e logit link function. Il software utilizzato è OpenBUGS, attraverso l'interfaccia fornita dal package BRugs di R.

OpenBUGS è la versione open-source del software statistico BUGS (Bayesian inference Using Gibbs Sampling), sviluppato per l'analisi bayesiana con metodi MCMC.

Il progetto BUGS è nato dal lavoro nell'ambito dell'intelligenza artificiale di un gruppo di ricercatori dell'unità biostatistica MRC di Cambridge nel 1989, con lo scopo di comprendere come i metodi di simulazione possono essere utilizzati per l'inferenza. Nel 1996, il progetto si trasferisce all'Imperial College di Londra, dove gli algoritmi molto specializzati delle prime versioni sono stati generalizzati e le funzionalità ampliate.

Il software BUGS è diventato il software più utilizzato per l'analisi bayesiana al mondo. I programmi BUGS sono ragionevolmente facili da usare e vengono forniti una vasta gamma di esempi. Tuttavia, richiedono cautela. Si presume una buona conoscenza della teoria bayesiana, in particolare si richiede una certa consapevolezza del ruolo ricoperto dalle distribuzioni a priori e del fatto che i metodi MCMC sono intrinsecamente meno robusti dei metodi statistici analitici.

#### **5.4.2 Il modello**

Il modello utilizzato è quello proposto dal NICE (National Institute for Health and Care Excellence), organismo del Servizio Sanitario Nazionale inglese, che ha l'autorità di fornire linee guida basate sull'evidenza in ambito sanitario. NICE rende disponibile alla comunità scientifica la propria Guida ai Metodi di Valutazione Tecnologica (*The NICE Guide to the Methods of Technology Appraisal*), un documento regolarmente aggiornato che fornisce una panoramica dei principi e dei metodi chiave nella valutazione delle tecnologie sanitarie, integrata con una serie di documenti di supporto tecnico che forniscono i dettagli su come implementare i diversi metodi. In particolare, qui faremo riferimento al Documento di Supporto Tecnico all'implementazione di NMA di RCT dell'Unità del Supporto Decisionale (DSU) di NICE [4].

Il codice è scritto nel linguaggio BUGS, un linguaggio statistico utilizzato per definire il modello; il modello ricalca quello generale descritto nel Cap 4 e riportato nel Codice 5.1.

## Codice 5.1 - Modello in OpenBUGS

---

```
model{
  for (i in 1 : ns){
    w[i,1] <- 0
    delta[i,1] <- 0
    mu[i] ~ dnorm(0,.0001)
    for (k in 1:na[i]) {
      r[i,k] ~ dbin(p[i,k],n[i,k])
      logit(p[i,k]) <- mu[i] + delta[i,k]
    }

    for (k in 2:na[i]) {
      delta[i,k] ~ dnorm(md[i,k],taud[i,k])
      md[i,k] <- d[t[i,k]] - d[t[i,1]] + sw[i,k]
      taud[i,k] <- tau *2*(k-1)/k
      w[i,k] <- (delta[i,k] - d[t[i,k]] + d[t[i,1]])
      sw[i,k] <- sum(w[i,1:(k-1)])/(k-1)
    }
  }
  d [1] <- 0
  for (k in 2: nt) {d[k] ~ dnorm(0,.0001) }
  sd ~ dunif(0,5)
  tau <- pow (sd, -2)

  for (k in 1: nt) {
    rk[k] <- rank(d [, k])
    best[k] <- equals(rk[k],1)
    worst[k] <- equals(rk[k],6)
    for (h in 1: nt){ prob[h,k] <- equals(rk[k],h) }
  }

  for (c in 1:(nt-1)) {
    for (k in (c+1):nt) {
      lor[c,k] <- d[k] - d[c]
      log(or[c,k]) <- lor[c,k]
    }
  }
}
```

---

## 5.5 Il metodo

La simulazione MCMC permette di stimare le distribuzioni a posteriori dei nostri parametri, e quindi di generare i risultati della nostra NMA. Per fare ciò, abbiamo bisogno di assicurare che le prime iterazioni, che verosimilmente produrranno risultati inadeguati, non abbiano un grande impatto sull'intera simulazione e che il processo duri abbastanza a lungo da consentirci di ottenere stime accurate (cioè dovrebbe convergere). A tal scopo, abbiamo eseguito 1000000 iterazioni per ogni simulazione, con un *burn-in* iniziale di 100.

Gli output presi in considerazione sono stati gli OR con media, deviazione standard e intervallo di credibilità al 95% di probabilità; inoltre, per ottenere il ranking dei trattamenti, come descritto nel Capitolo 4, sono stati considerati anche i vettori *best* e *worst*.

Poiché prevedere tutti gli endpoint non è stato considerato un criterio di inclusione degli studi, per ogni endpoint sono stati esclusi dall'analisi gli studi il cui dato era mancante.

Abbiamo eseguito una *subgroup analysis* unificando i bracci T1 e T3, ovvero DAPT con aspirina e ticagrelor o prasugrel per 12 mesi. Questa analisi è stata condotta sulla base del presupposto che prasugrel e ticagrelor siano entrambi considerati inibitori  $P2Y_{12}$  "potenti" di rispetto a clopidogrel.

Inoltre, è stato pianificato di eseguire una seconda *subgroup analysis* che coinvolgesse solo pazienti asiatici, ma il piano è stato abbandonato poiché la relativa rete risultava sconnessa e l'approccio standard alla NMA usato non è adeguato in questi casi.

Per quanto riguarda le analisi di sensitività, per ogni outcome sono state eseguite le seguenti analisi:

- a) escludendo gli studi con alto rischio di bias (PRAGUE);



	r[i,1]	r[i,2]
ELDERLY ACS	14	19
HOST-REDUCE-POLYTECH-ACS	7	8
BLESS	1	1
ITALIC	2	2
ELDERLY CHINESE	15	6
SMART-DATE	24	10
STOPDAPT2-ACS	31	19
PLATO	504	593
GLASSY - GLOBAL LEADERS substudy	30	18
EXCELLENT, IVUS-XPL, RESET (pooled analysis)	7	5
POPular AGE	37	37
Philo III	6	3
TWILIGHT-ACS	70	72
i love it II	34	32
ISAR-SAFE	8	6
TICO	11	6
TICAKOREA	20	16
TRITON-TIMI 38	475	620
ISAR-REACT 5	96	60
PRAGUE-18	19	15
TALOS-AMI	12	20

Tabella 5.2 - Matrice r del numero di eventi *MI*

	n[i,1]	n[i,2]
ELDERLY ACS	713	730
HOST-REDUCE-POLYTECH-ACS	1170	1168
BLESS	95	98
ITALIC	395	397
ELDERLY CHINESE	100	100
SMART-DATE	1357	1355
STOPDAPT2-ACS	2058	2078
PLATO	9333	9291
GLASSY - GLOBAL LEADERS substudy	3737	3750
EXCELLENT, IVUS-XPL, RESET (pooled analysis)	1119	1097
POPular AGE	500	502
Philo III	401	400
TWILIGHT-ACS	2273	2341
i love it II	909	920
ISAR-SAFE	807	794
TICO	1529	1527
TICAKOREA	400	400
TRITON-TIMI 38	6813	6795
ISAR-REACT 5	2012	2006
PRAGUE-18	634	596
TALOS-AMI	1349	1348

Tabella 5.3 - Matrice n del numero di pazienti

	t[i,1]	t[i,2]
ELDERLY ACS	T2	T5
HOST-REDUCE-POLYTECH-ACS	T2	T1
BLESS	T1	T2
ITALIC	T6	T5
ELDERLY CHINESE	T5	T3
SMART-DATE	T6	T5
STOPDAPT2-ACS	T4	T5
PLATO	T3	T5
GLASSY - GLOBAL LEADERS substudy	T3	T4
EXCELLENT, IVUS-XPL, RESET (pooled analysis)	T6	T5
POPular AGE	T5	T3
Philo III	T3	T5
TWILIGHT-ACS	T4	T3
i love it II	T6	T5
ISAR-SAFE	T5	T6
TICO	T3	T4
TICAKOREA	T3	T5
TRITON-TIMI 38	T1	T5
ISAR-REACT 5	T3	T1
PRAGUE-18	T1	T3
TALOS-AMI	T4	T3

Tabella 5.4 - Matrice t dei trattamenti

Per vedere se la simulazione ha portato alla convergenza dell'algoritmo si sono esaminati alcuni plot. Il primo è il diagramma di traccia (*trace plot*), che fornisce una sorta di "serie temporale" per ogni confronto su tutte le iterazioni. La Figura 5.2 mostra il trace plot del parametro  $or[1,2]$  per l'endpoint MI per due diverse catene: come si può vedere le stime delle due catene hanno un andamento simile, e questo è indice che le impostazioni della MCMC sono adeguate.

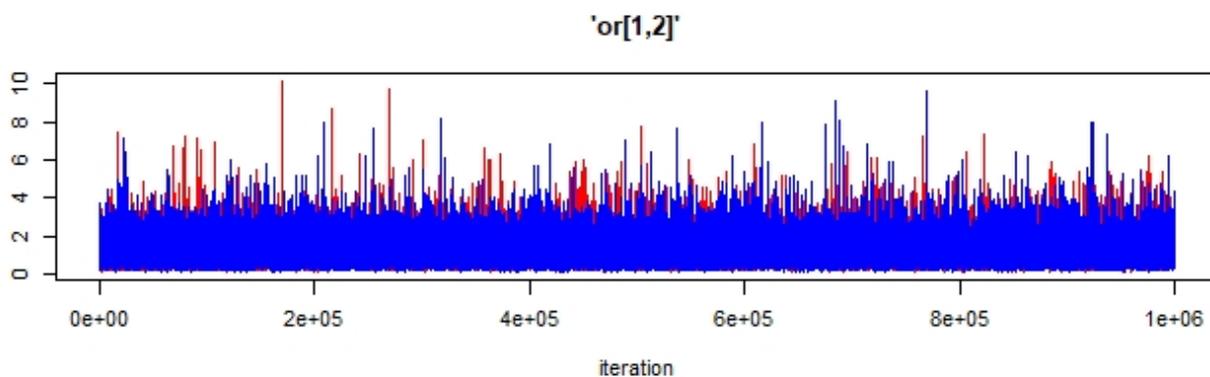


Figura 5.2 – endpoint MI: trace plot per il parametro or [1.2]

Un altro modo per valutare la convergenza dell'algoritmo è plottando la **densità della distribuzione a posteriori** degli effetti stimati, assicurandoci che si avvicini ad una classica curva a campana. Ad esempio, la Figura 5.3 mostra la densità della distribuzione a posteriori dell'effetto stimato di T2 contro il trattamento di riferimento.

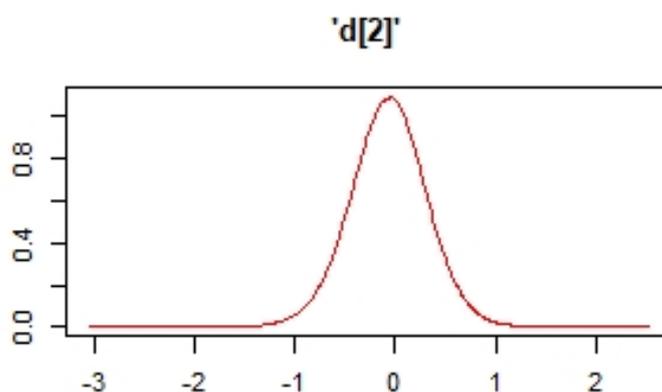


Figura 5.3 - endpoint MI: densità a posteriori dell'effetto stimato di T2 contro il trattamento di riferimento

L'output del modello è rappresentato in forma tabellare (Tabella 5.5): per ogni confronto (ogni trattamento contro tutti gli altri) è riportato l'odds ratio con relativo intervallo di credibilità, mediana, deviazione standard a posteriori e l'errore MCMC. Quest'ultimo riflette sia il numero di simulazioni che il grado di autocorrelazione, e dovrebbe essere più del 5% della deviazione standard a posteriori. Un modo conveniente per riportare questi risultati in modo da renderli più leggibili è costruire una *league table* (Tabella 5.6), che riporta l'effetto stimato per tutti i possibili confronti tra i trattamenti e relativo intervallo di credibilità nella forma di una matrice triangolare.

<b>node</b>	<b>mean</b>	<b>sd</b>	<b>MC error</b>	<b>2.5%</b>	<b>median</b>	<b>97.5%</b>
<b>or[1,2]</b>	1.00	0.40	0.0015830	0.43	0.94	1.96
<b>or[1,3]</b>	1.34	0.29	0.0010790	0.84	1.31	2.00
<b>or[1,4]</b>	1.18	0.34	0.0011760	0.62	1.15	1.94
<b>or[1,5]</b>	1.33	0.29	0.0011250	0.81	1.32	1.96
<b>or[1,6]</b>	1.79	0.60	0.0023410	0.86	1.72	3.19
<b>or[2,3]</b>	1.52	0.64	0.0023290	0.65	1.40	3.08
<b>or[2,4]</b>	1.33	0.61	0.0021290	0.52	1.22	2.82
<b>or[2,5]</b>	1.50	0.59	0.0022180	0.67	1.40	2.91
<b>or[2,6]</b>	2.01	0.97	0.0036010	0.75	1.82	4.38
<b>or[3,4]</b>	0.88	0.17	0.0004545	0.57	0.87	1.26
<b>or[3,5]</b>	1.01	0.16	0.0004222	0.70	1.00	1.35
<b>or[3,6]</b>	1.35	0.40	0.0012810	0.71	1.31	2.29
<b>or[4,5]</b>	1.18	0.28	0.0006792	0.73	1.15	1.83
<b>or[4,6]</b>	1.59	0.57	0.0016110	0.77	1.50	2.93
<b>or[5,6]</b>	1.35	0.33	0.0010550	0.81	1.31	2.12

Tabella 5.5 - Output del Modello: OR per l'endpoint *MI*

<b>T1: 12 months aspirin and clopidogrel</b>					
1.00 [0.43-1.96]	<b>T2: 12 months aspirin and</b>				
1.34 [0.84-2.00]	1.52 [0.65-3.08]	<b>T3: 12 months aspirin and prasugrel</b>			
1.18 [0.62-1.94]	1.33 [0.52-2.82]	0.88 [0.57-1.26]	<b>T4: 12 months aspirin and low dose prasugrel</b>		
1.33 [0.81-1.96]	1.50 [0.67-2,91]	1.01 [0.70-1.35]	1.18 [0.73-1.83]	<b>T5: 3-6 months aspirin and clopidogrel</b>	
1.78 [0.86-3.19]	2.01 [0.75-4.38]	1.35 [0.71-2.29]	1.59 [0.77-2.93]	1.35 [0.81-2.12]	<b>T6: DAPT De-escalation</b>

Tabella 5.6 - endpoint MI: league table. Mostra i risultati della NMA confrontando gli effetti di tutti i trattamenti attraverso l'OR e il relativo intervallo di credibilità al 95%. OR>1 significa che il trattamento nella stessa colonna in alto è migliore di quello nella stessa riga a destra.

L'interpretazione dei risultati in prima battuta passa attraverso la presenza di significatività statistica. Il *forest plot* (Figura 5.4) è utile per meglio visualizzare quali dei risultati sono significativi da un punto di vista statistico. Esso riporta gli OR, il cui valore è indicato da un quadrato la cui dimensione è proporzionale alla popolazione coinvolta nel singolo confronto. Questa stima puntuale è integrata da un segmento, che rappresenta l'intervallo di credibilità calcolato per l'effetto osservato, da cui è possibile esaminarne l'ampiezza facilmente. Il forest plot include una linea verticale di riferimento, che indica il punto dell'asse x che corrisponde ad un effetto nullo, ovvero il valore 1 dell'OR. L'effetto è ritenuto significativo se l'intervallo di confidenza non comprende il valore 1.

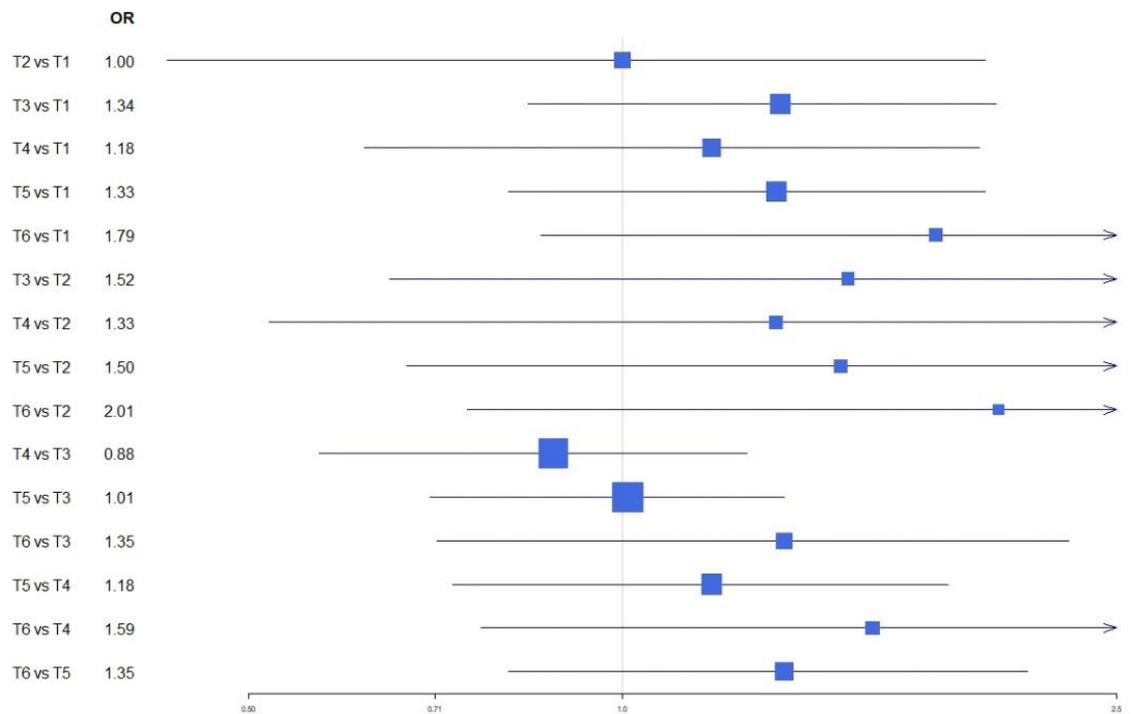


Figura 5.4 - endpoint *MI*: forest plot

L'output del modello comprende anche le probabilità che un trattamento sia la prima migliore opzione, la seconda migliore opzione e così via. Il grafico in Figura 5.5 mostra quali valori assumono queste probabilità per ognuno dei trattamenti nel caso dell'endpoint *MI*. Da queste è possibile ottenere le curve di probabilità cumulativa (Figura 5.8). Ordinando i trattamenti a seconda della probabilità di essere il migliore ( $p_1$  - vettore *best*), otteniamo il **rankogram** in Figura 5.6. Similmente, Ordinando i trattamenti a seconda della probabilità di essere il peggiore ( $p_6$  - vettore *worst*), otteniamo il rankogram in Figura 5.7.

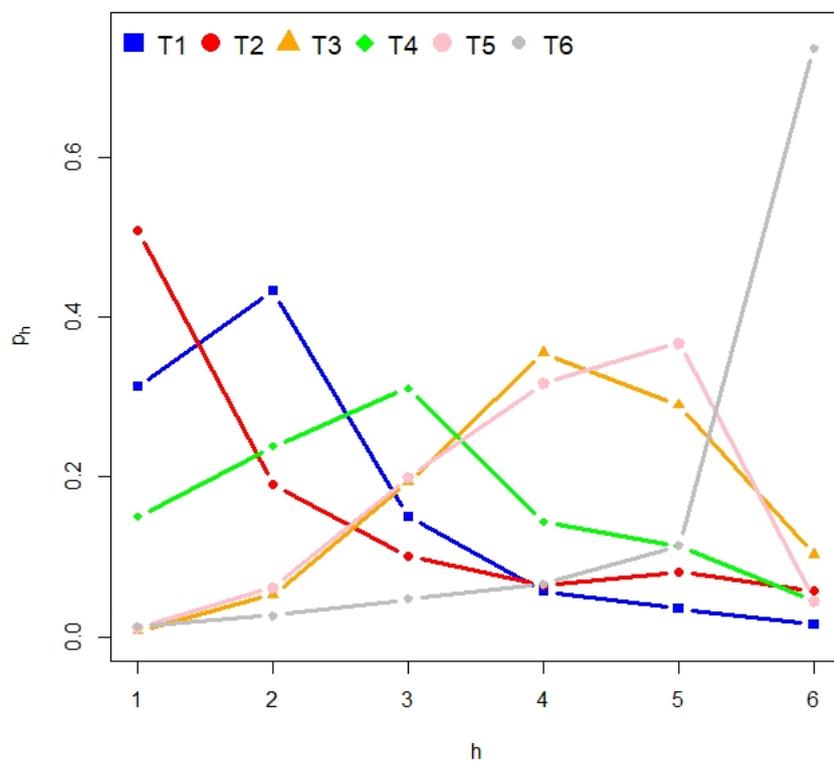


Figura 5.5 - endpoint *MI*: ranking position probability

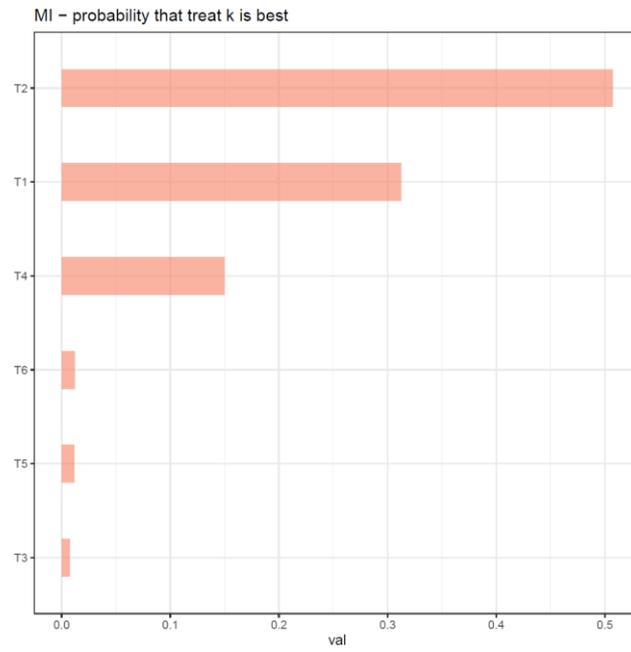


Figura 5.6 – endpoint *MI*: ranking dei trattamenti (*best*)

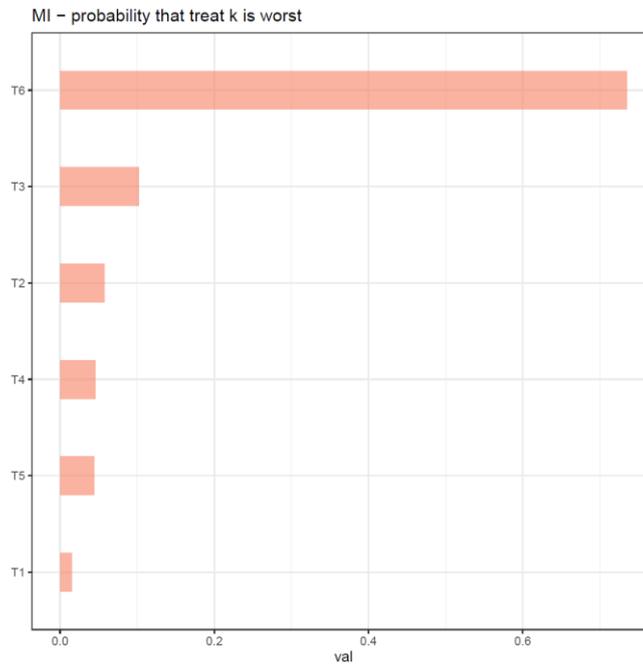


Figura 5.7 – endpoint *MI*: ranking dei trattamenti (*worst*)

Se invece utilizziamo il metodo di ranking basato sulle SUCRA, ovvero sull'area sottesa alle curve in Figura 5.8, otteniamo l'ordinamento in Figura 5.9. Come si vede, a seconda del metodo utilizzato per il ranking, i risultati sono leggermente diversi. Ciò a conferma del fatto che gli ordinamenti così ottenuti sono solo indicativi e necessitano di essere valutati criticamente.

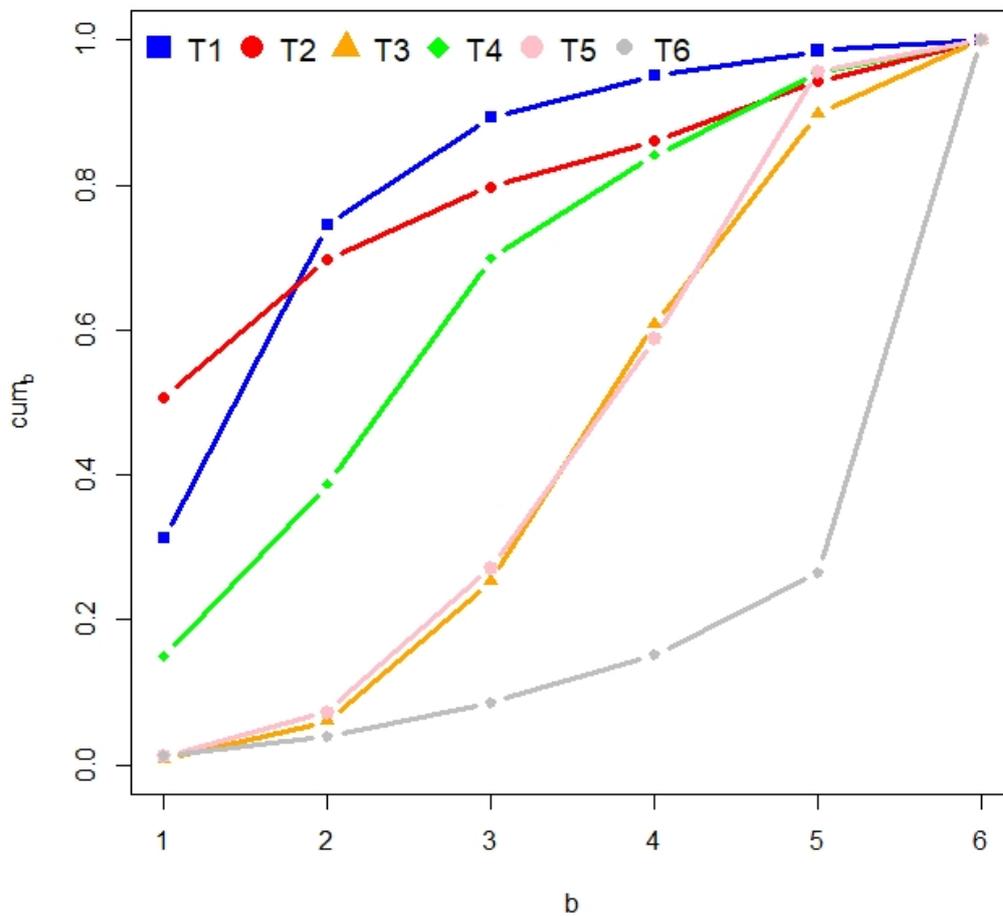


Figura 5.8 - endpoint *MI*: cumulative ranking curves

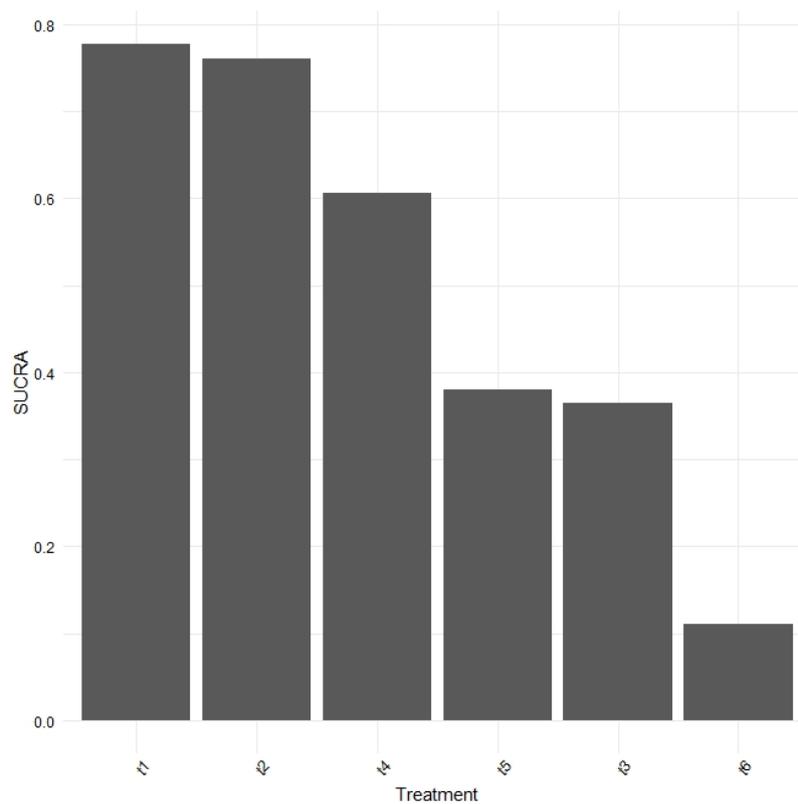


Figura 5.9 - endpoint *MI*: ranking dei trattamenti (SUCRA)

## 5.6 Risultati

C'è una certa evidenza che non esiste alcuna differenza significativa per gli endpoint *all cause death*, e *cardiovascular death* tra i diversi trattamenti.

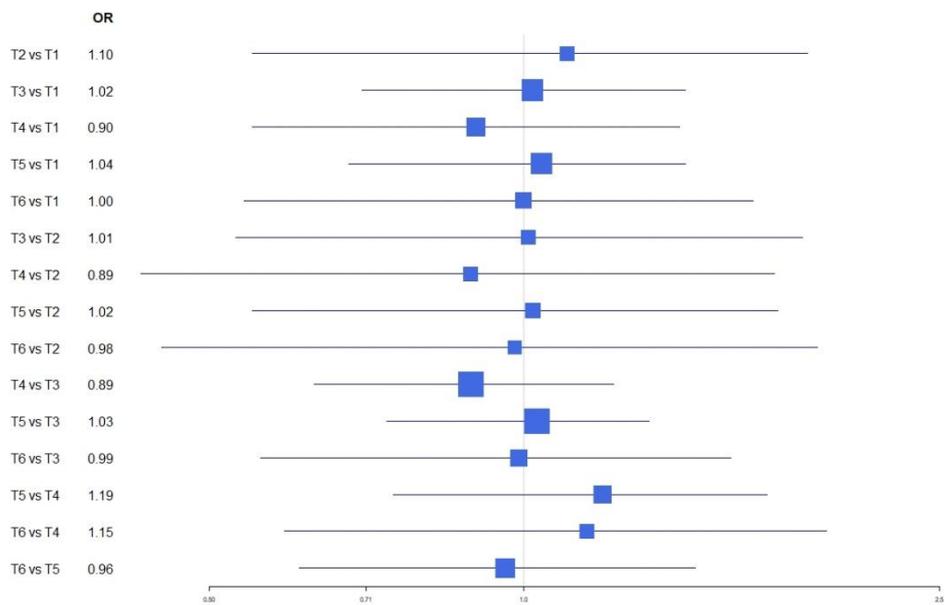


Figura 5.10 - endpoint *all cause death*: forest plot

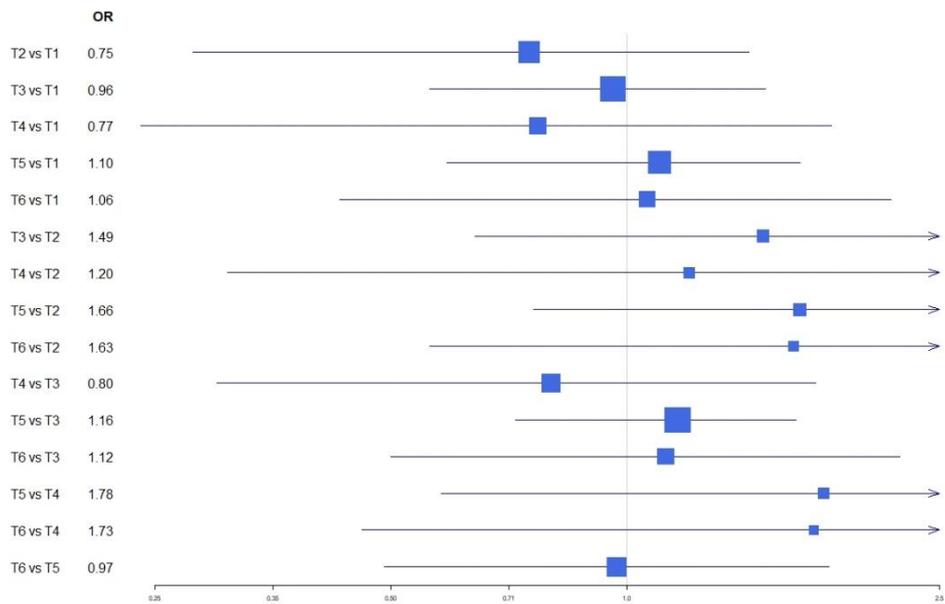


Figura 5.11 - endpoint *cardiovascular death*: forest plot

Similmente, c'è una certa evidenza che non esiste differenza significativa tra le varie strategie DAPT rispetto agli endpoint *MI*, *stroke* e *MACE*.

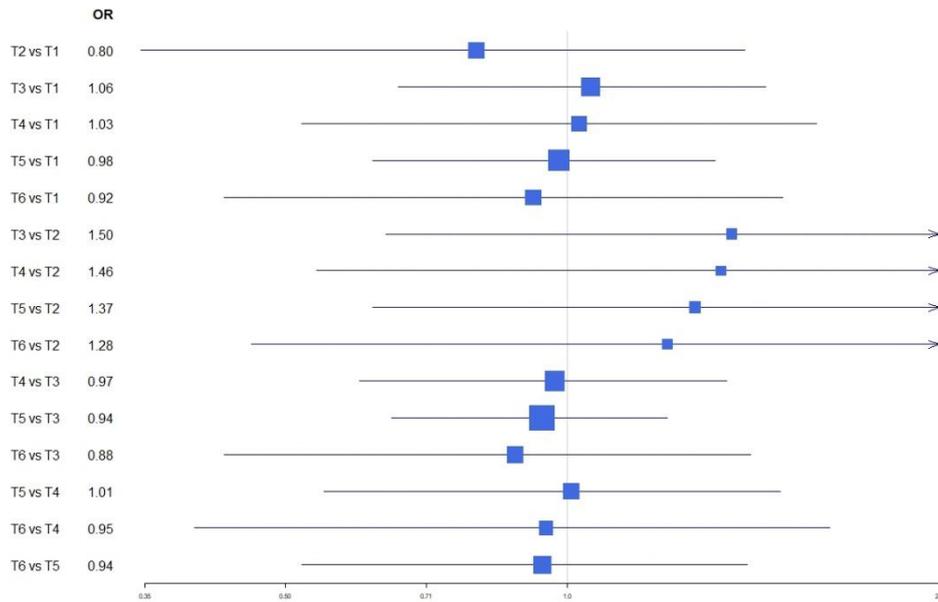


Figura 5.12 - endpoint *stroke*: forest plot

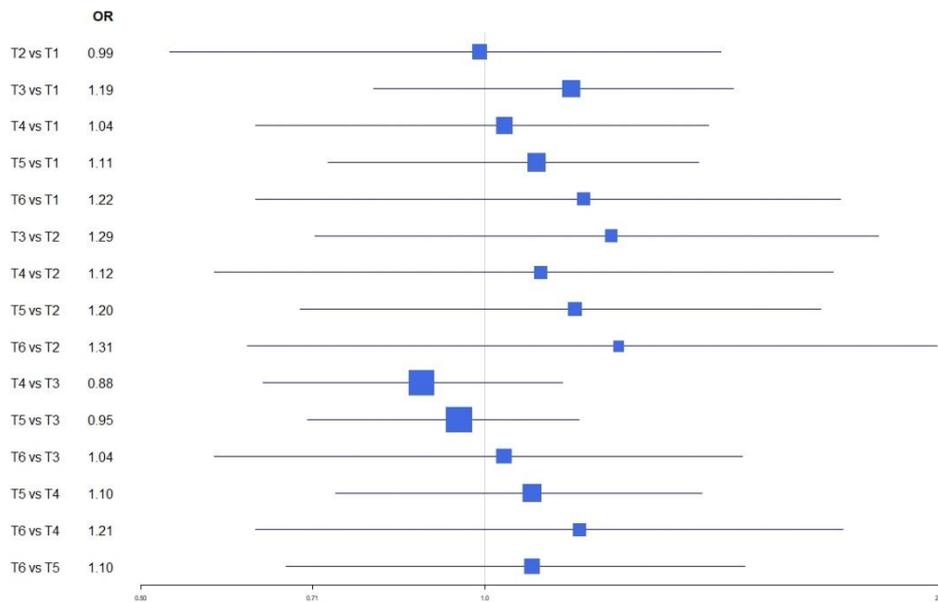


Figura 5.13 - endpoint *MACE*: forest plot

Una certa evidenza mostra un più alto rischio di *ST* associato a DAPT di 12 mesi con aspirina e clopidogrel (T5) rispetto a DAPT di 12 mesi con aspirina e prasugrel (T1) e rispetto a DAPT di 12 mesi con aspirina e prasugrel a basso dosaggio (T2) con OR rispettivamente 2.01 (95% CI 1.14 – 3.12) e 4.5 (95% CI 1.38 – 12.13). Invece, non si rileva nessuna differenza significativa per *ST* nel confronto tra aspirina più clopidogrel (T5) e aspirina più ticagrelor (T3) (OR 1.43, 95% CI 0.90 – 2.21) e tra aspirina più ticagrelor(T3) e aspirina più prasugrel (T1) (OR 1.44, 95% CI 0.80 – 2.24). Inoltre, anche il regime aspirina più clopidogrel per 3-6 mesi (T6) mostra evidenza di un significativo più alto rischio di *ST* rispetto sia a aspirina più prasugrel per 12 mesi (T1) (OR 3.42, 95% CI 1.33 – 7.26), sia a aspirina più prasugrel in bassa dose per 12 mesi (T2) (OR 7.73, 95% CI 1.78 – 23.69) o aspirina più ticagrelor (OR 2.44, 95% CI 1.00 – 5.21). Nessuna differenza significativa si rileva tra le restanti strategie DAPT, compresa la de-escalation (T4).

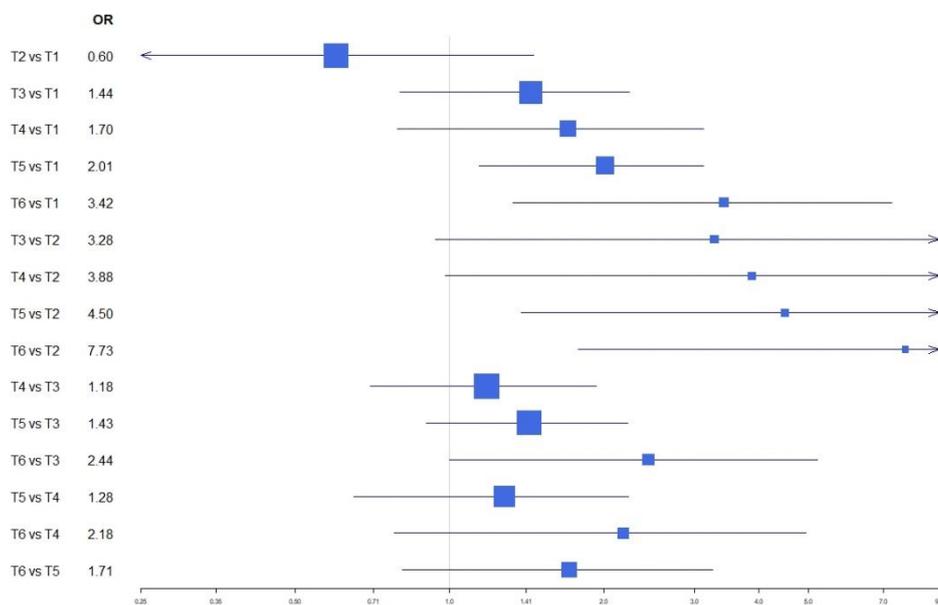


Figura 5.14 - endpoint *ST*: forest plot

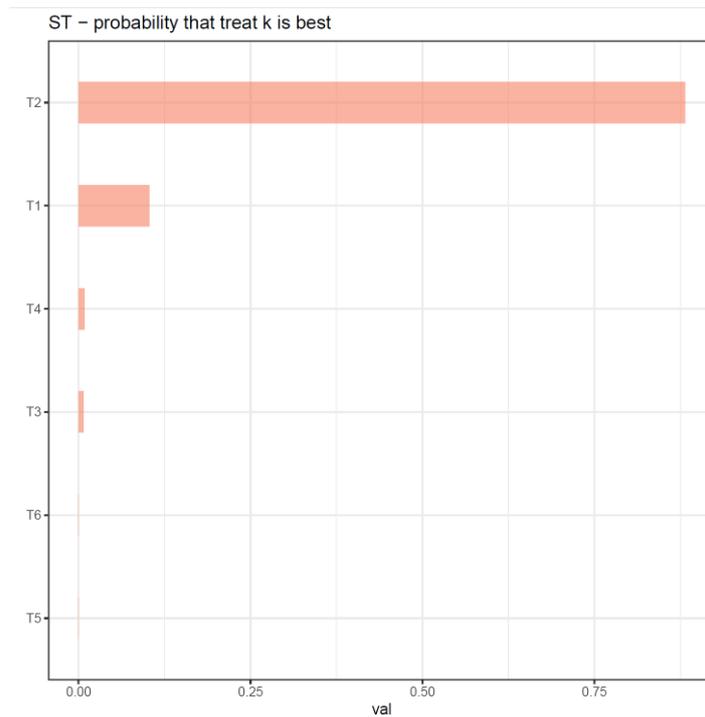


Figura 5.15 - endpoint *ST*: ranking dei trattamenti (*best*)

C'è una certa evidenza che esiste una significativa riduzione del rischio di sanguinamento nella DAPT de-escalation (T4) rispetto sia al trattamento con aspirina più prasugrel (T1) (OR 0.49, 95% CI 0.26 – 0.81) che nel trattamento con aspirina più ticagrelor (T3) (OR 0.52, 95% CI 0.33 – 0.75). Emerge un più basso rischio di eventi di sanguinamento per il trattamento con aspirina più clopidogrel per 12 mesi (T5) rispetto sia al trattamento con aspirina più prasugrel (T1) che aspirina più ticagrelor (T3) (rispettivamente OR 0.66, 95% CI 0.42 – 0.94 e OR 0.70, 95% CI 0.52 – 0.89), così come nel confronto tra il trattamento con aspirina più clopidogrel per 3-6 mesi (T6) rispetto a aspirina più prasugrel per 12 mesi (T1) (OR 0.55, 95% CI 0.28 – 0.89) e aspirina più ticagrelor per 12 mesi (T3) (OR 0.58, 95% CI 0.34 – 0.89).

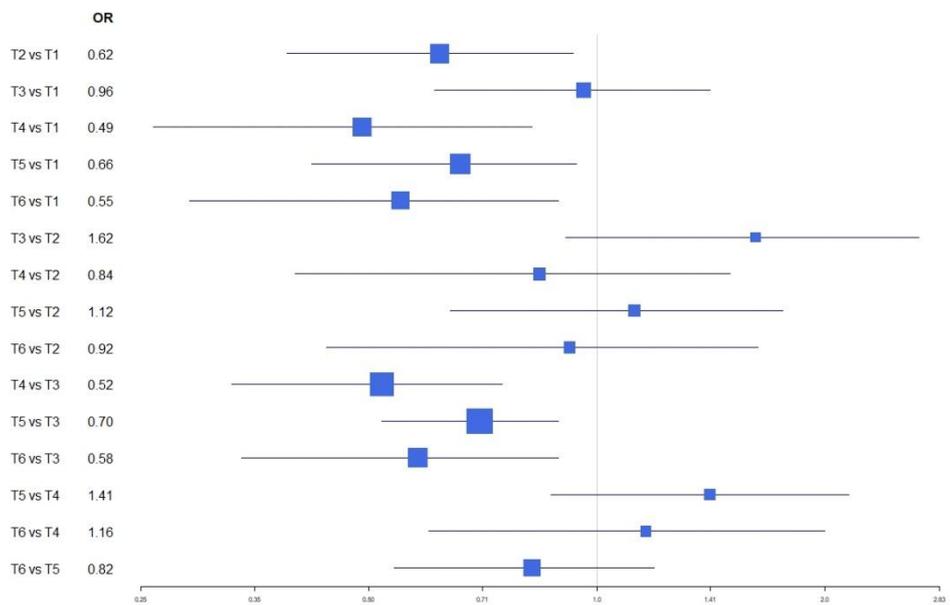


Figura 5.16 - endpoint *all bleeding events*: forest plot

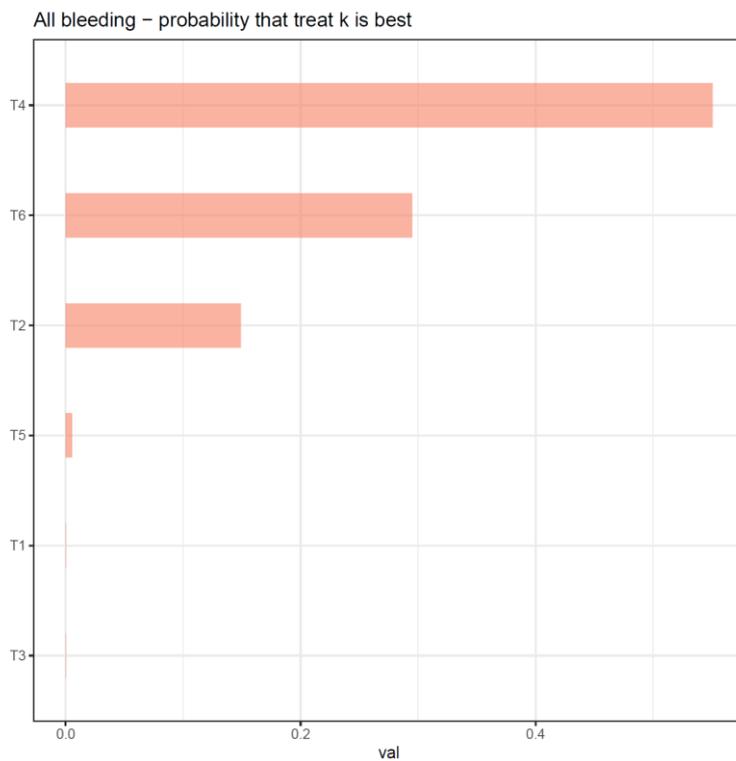


Figura 5.17 - endpoint *all bleeding events*: ranking dei trattamenti (*best*)

Inoltre, si evidenzia un significativo più basso rischio di eventi di sanguinamento maggiori associato al regime di de-escalation della DAPT rispetto sia al trattamento con aspirina e prasugrel (T1) (OR 0.52, 95% CI 0.31 – 0.80) e aspirina più ticagrelor (T3) (OR 0.50, 95% CI 0.35 – 0.66).

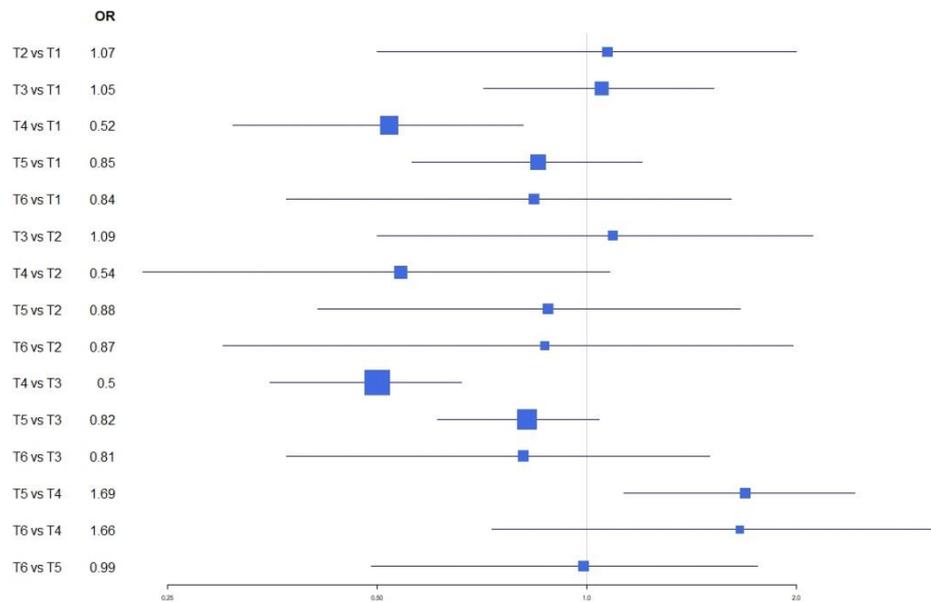


Figura 5.18 - endpoint *major bleeding events*: forest plot

Similmente, esiste una differenza significativa nel rischio di eventi di sanguinamento minori tra DAPT de-escalation (T4) e aspirina più ticagrelor (T3) (OR 0.57, 95% CI 0.28 – 0.96), senza altra differenza significativa tra gli altri regimi DAPT.

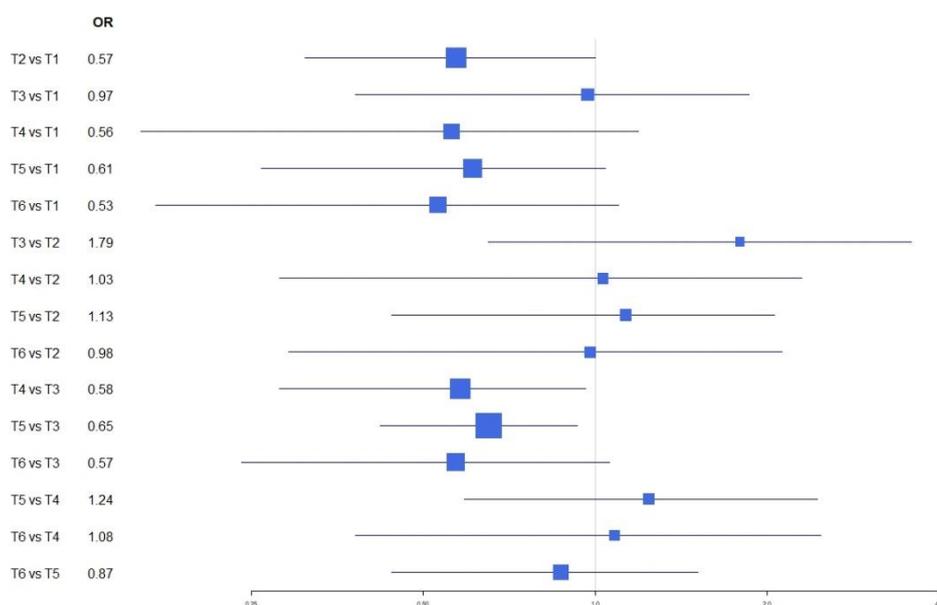


Figura 5.19 - endpoint *minor bleeding events*: forest plot

I risultati sono confermati nella sotto-analisi e nelle analisi di sensitività eseguite.

## 5.7 Conclusioni

La meta-analisi è una tecnica statistica che permette di esaminare i dati estratti da un certo numero di studi indipendenti e riguardanti lo stesso argomento, al fine di sintetizzare i risultati analizzati e riportarli come effetto stimato. Le network meta-analisi, inoltre, permettono di effettuare la sintesi quantitativa di confronto tra tre o più bracci di trattamento. Il passaggio dalla metanalisi tradizionale alla meta-analisi network ha reso questo strumento molto più potente e flessibile, permettendo di comparare

in maniera indiretta trattamenti che non sono mai stati comparati direttamente in studi clinici randomizzati controllati e rafforzando l'inferenza includendo gli effetti diretti ed indiretti. Inoltre, adottare un approccio bayesiano per la network meta-analisi può essere considerata la scelta appropriata perché consente una interpretazione probabilistica e, dunque, si presta naturalmente alle esigenze di un contesto decisionale.

Le meta-analisi possono trovare applicazione per chiarire quesiti clinici sui quali studi clinici randomizzati controllati non hanno portato a un consenso nella comunità scientifica. In questo senso, la tecnica della network meta-analisi è stata utilizzata per rispondere a una controversia clinica riguardo alla terapia doppia antiaggregante (DAPT), ad oggi la cura standard per i pazienti con sindrome coronarica acuta trattati con intervento coronarico percutaneo. La necessità clinica è quella di bilanciare la compensazione del rischio ischemico e il rischio di sanguinamento associato alla potenza e alla durata di questa terapia.

Dai risultati, c'è una certa evidenza che non esiste nessuna differenza significativa tra le diverse strategie messe a confronto rispetto alla mortalità (sia per cause cardiovascolari che non), agli ictus e agli eventi cardiovascolari maggiori. Dunque, la strategia di de-escalation non risulta significativamente meno efficace di terapie più potenti. In quanto al profilo di sicurezza, la strategia di de-escalation della DAPT e la strategia DAPT consistente nella somministrazione di aspirina e clopidogrel sono associate ad un minor rischio di sanguinamento rispetto ai regimi DAPT che prevedono l'utilizzo di potenti inibitori P2Y12, ma solo la de-escalation riduce i sanguinamenti maggiori. Inoltre, sulla base delle evidenze la strategia di de-escalation non è associata ad un significativo aumento nel rischio di trombosi dello stent in confronto con i regimi con inibitori P2Y12, mentre un più alto rischio si riscontra per la strategia con aspirina e clopidogrel per 3-6 mesi contro le strategie DAPT di 12 mesi con aspirina e uno tra prasugrel (sia in alta che bassa dose), ticagrelor e clopidogrel.

In conclusione, le evidenze emerse dall'analisi potrebbero inserirsi in un più ampio discorso sulla rivalutazione delle linee riguardanti la strategia DAPT per pazienti con ACS a seguito di PCI.



## Appendice

**Definizione A.1** (*Verosimiglianza*). Date le osservazioni  $x$  e un modello statistico parametrico  $\mathcal{F} = \{f(\cdot; \theta), \theta \in \Theta\}$  con (parametro reale  $k$ -dimensionale), si definisca la funzione di verosimiglianza

$$\mathcal{L}(\theta; x) = f(x; \theta)$$

cioè la funzione di densità delle osservazioni per  $\theta$  variabile in  $\Theta$ .

**Teorema A.1** (*Formula di Bayes*). Considerando un insieme di alternative  $A_1, \dots, A_n$  che partizionano lo spazio degli eventi  $\Omega$  allora:

$$P(A_i|E) = \frac{P(E|A_i)P(A_i)}{P(E)} = \frac{P(E|A_i)P(A_i)}{\sum_{j=1}^n P(E|A_j)P(A_j)}$$

**Teorema A.2** (*Teorema di Bayes*). Dato un modello parametrico con parametro  $\theta$  di densità iniziale  $\pi(\theta)$  e verosimiglianza  $\mathcal{L}(\theta; x)$ , la densità condizionata a posteriori di  $\theta$  date le osservazioni  $x$  è

$$\pi(\theta|x) = C(x) \pi(\theta)\mathcal{L}(\theta; x)$$

dove  $C(x)$  è una quantità indipendente da  $\theta$ .

*Dimostrazione.* Per definizione di densità condizionata, con  $\theta$  continuo,

$$\pi(\theta|x) = \frac{f_{x,\theta}(x, \theta)}{f_x(x)} = \frac{\pi(\theta)\mathcal{L}(\theta; x)}{\int \pi(y)\mathcal{L}(y; x)dy}$$

mentre, con  $\theta$  discreto,

$$\pi(\theta|x) = \frac{\pi(\theta)\mathcal{L}(\theta; x)}{\sum \pi(\theta_i)\mathcal{L}(\theta_i; x)}$$

In entrambi i casi

$$\pi(\theta|x) \propto \pi(\theta)\mathcal{L}(\theta; x)$$

La quantità  $C(x)$ , detta costante di normalizzazione, è l'inverso della densità marginale delle osservazioni. ■

**Teorema A.4** (*Legge forte dei grandi numeri*). Sia data una successione di variabili casuali  $X_1, X_2, \dots, X_n, \dots$  indipendenti e identicamente distribuite con media  $\mu$ , si considera la media campionaria

$$\bar{X}_n = \frac{X_1 + X_2 + \dots + X_n}{n}$$

Allora:

$$P(\lim_{n \rightarrow \infty} \bar{X}_n = \mu) = 1$$

ovvero, lo stimatore media campionaria converge quasi certamente al valore atteso vero comune alle  $X_i$ .

**Teorema A.5** (Teorema centrale del limite). Sia data una successione di variabili casuali  $X_1, X_2, \dots, X_n, \dots$  indipendenti e identicamente distribuite con media  $\mu$  e varianza  $\sigma^2$ . Si considera la media campionaria

$$\bar{X}_n = \frac{X_1 + X_2 + \dots + X_n}{n}$$

Allora:

$$\bar{X}_n \rightarrow N(\mu, \sigma/\sqrt{n}).$$

**Teorema A.6.** Sia  $X = (X_1, X_2)'$  distribuito normalmente con media  $\mu = (\mu_1, \mu_2)'$  e matrice delle varianze e covarianze  $\Sigma = \begin{pmatrix} \Sigma_{11} & \Sigma_{12} \\ \Sigma_{21} & \Sigma_{22} \end{pmatrix}$  con  $\Sigma_{11}$  invertibile. Allora la distribuzione condizionata  $X_2|(X_1 = x_1)$  è normale:

$$X_2|(X_1 = x_1) \sim N[\mu_2 + \Sigma_{21} * \Sigma_{11}^{-1} * (x_1 - \mu_1), \Sigma_{22} - \Sigma_{21} * \Sigma_{11}^{-1} * \Sigma_{12}]$$

**Definizione A.2** (Grafo). Un grafo orientato (o diretto)  $G$  è una coppia  $(V; E)$  dove  $V$  è un insieme non vuoto ed  $E$  una relazione binaria su  $V$ ,  $E \subseteq V \times V$ , ossia un insieme di coppie ordinate di elementi di  $V$ . Gli elementi di  $V$  sono chiamati vertici o nodi, gli elementi di  $E$  sono chiamati spigoli o archi. Se l'insieme  $V$  è finito, il grafo dicesi finito.

**Definizione A.3** (DAG). Un Directed Acyclic Graph è un grafo diretto e senza cicli. Un DAG, date le sue proprietà A.1 e A.2, può rappresentare un modello probabilistico completo. In questo caso, i nodi possono rappresentare le costanti (non hanno nodi genitori e sono denotati tramite un rettangolo) o le variabili (denotati tramite un'ellissi) del modello, mentre gli archi rappresentano relazioni stocastiche (arco singolo, la distribuzione dei nodi discendenti dipende dalla distribuzione dei nodi genitori) o

*funzionali (arco doppio, il nodo discendente dipende deterministicamente dal nodo genitore). Infine, i riquadri multipli rappresentano le iterazioni.*

**Proprietà A.1** (*Indipendenza condizionale in un DAG*). Dato un DAG, ogni nodo è indipendente da tutti gli altri nodi del grafo ad eccezione del suo discendente.

**Proprietà A.2** (*Fattorizzazione della distribuzione congiunta in un DAG*). Dato un DAG, la distribuzione congiunta di un insieme di nodi è il prodotto delle densità condizionali in ogni nodo, dato il suo genitore:

$$f(x_1, \dots, x_n) = \prod_{i=1}^n f_{X_i | \text{Gen}(X_i)}(x_i | \text{gen}(x_i))$$

## **Ricadute pratiche del presente lavoro**

La presente Tesi di Laurea è stata la base dell'articolo scientifico attualmente in revisione presso Cochrane:

O. De Filippo, F. Pirolì, F. Bruno, P. Bocchino, A. Saglietto, L. Franchin, F. Angelini, G. Gallone, S. Alabed, M. Gasparini, M. Ahmad, G. De Ferrari and F. D'ascenzo, "De-escalation of dual antiplatelet therapy for patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis of randomised controlled trials" *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021.

che potrà costituire un riferimento per gli enti che si occupano di emanare linee guida di pratica clinica circa il trattamento di pazienti con Sindrome Coronarica Acuta, nonché per professionisti e ricercatori nel campo della coronopatia.

## Bibliografia

- [1] G. Roth, C. Johnson, A. Abajobir, F. Abd-Allah, S. Abera, G. Abyu and et al., “Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015,” *Journal of the American College of Cardiology*, pp. 70(1):1-25, 2017. [DOI: 4;70(1):1-25.10.1016/j.jacc.2017.04.052. Epub 2017 May 17. PMID: 28527533; PMCID: PMC5491406.]
- [2] . J. Higgins , J. Thomas , J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. Page and V. Welch, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, version 6.2 (updated February 2021) ed., Cochrane, 2021. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
- [3] M. Gasparini, *Modelli probabilistici e statistici*, Clut.
- [4] S. Dias, N. Welton, A. Sutton and AE Ades 1, “NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 2: A GENERALISED LINEAR MODELLING FRAMEWORK FOR PAIRWISE AND NETWORK META-ANALYSIS OF RANDOMISED CONTROLLED TRIALS” - Decision Support Unit, ScHARR, University of Sheffield, Regent Court, 30 Regent Street Sheffield, S1 4DA
- [5] D. Lunn, C. Jackson, N. Best, A. Thomas and D. Spiegelhalter, *The BUGS Book A practical introduction to bayesian analysis*, CRC.
- [6] M. Rabagliati, “Sicurezza ed efficacia di trattamenti per la stenosi intra-stent: una network meta-analisi di studi randomizzati e controllati”. Tesi di Laurea Magistrale in Ingegneria Matematica, Politecnico di Torino, a.a. 2013/2014.
- [7] S. Dias and et al., *Network meta-analysis for decision-making*, John Wiley & Sons Ltd, 2018.
- [8] G. Schwarzer, J. Carpenter and G. Rucker, *Meta-analysis with R*, Springer, 2015.

- [9] O. De Filippo, F. Piroli, F. Bruno, P. Bocchino, A. Saglietto, L. Franchin, F. Angelini, G. Gallone, S. Alabed, M. Gasparini, M. Ahmad, G. De Ferrari and F. D'ascenzo, “De-escalation of dual antiplatelet therapy for patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis of randomised controlled trials (Protocol),” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021. Issue 7. Art. No.: CD014813. DOI: 10.1002/14651858.CD014813.
- [10] D. Lunn, A. Thomas, N. Best and D. Spiegelhalter, “WinBUGS — a Bayesian modelling framework: concepts, structure, and extensibility. *Statistics and Computing*,” p. 10:325–337, 2000.
- [11] T. Palmerini and et al., “Risk-Benefit of 1-year DAPT After DES Implantation in Patient Stratified by Bleeding and Ischemic Risk,” *Journal of the American College of Cardiology*, 2021.
- [12] L. Mbuagbaw, B. Rochweg, R. Jaeschke and et al., “Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses,” *Syst Rev*, pp. 6, 79, 2017. Available from <https://doi.org/10.1186/s13643-017-0473-z>
- [13] <https://www.msdmanuals.com/it-it/casa/disturbi-cardiaci-e-dei-vasi-sanguigni/coronaropatia/panoramica-sulla-coronaropatia>
- [14] Harrer, M., Cuijpers, P., Furukawa, T.A., & Ebert, D.D. (2021). *Doing Meta-Analysis with R: A Hands-On Guide*. Boca Raton, FL and London: Chapman & Hall/CRC Press. ISBN 978-0-367-61007-4.
- [15] Rosenberger, K.J., Duan, R., Chen, Y. et al. *Predictive P-score for treatment ranking in Bayesian network meta-analysis*. *BMC Med Res Methodol* 21, 213 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12874-021-01397-5>

