



**Università
degli Studi
di Ferrara**

Nel futuro da sempre.

Studi sperimentali

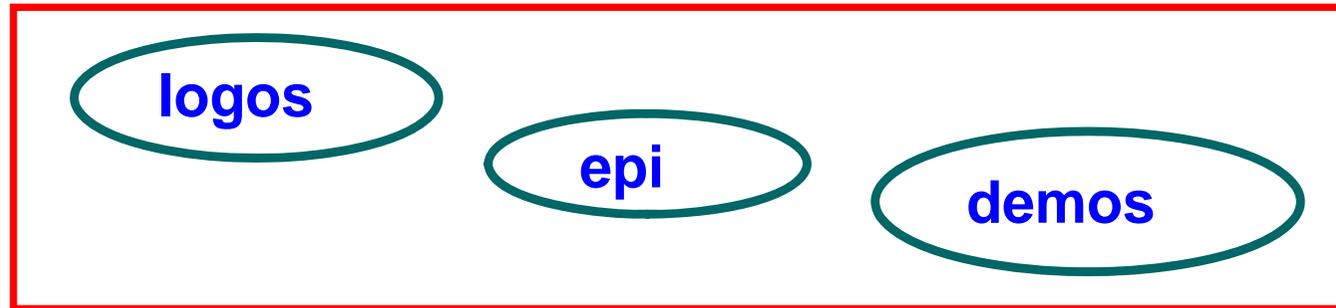
Concetto di inferenza statistica

Lamberto Manzoli

Maria Elena Flacco



DEFINIZIONE di EPIDEMIOLOGIA



“Ragionamento su comunità”

L'epidemiologia è stata definita come “lo studio della distribuzione e dei determinanti delle situazioni o degli eventi collegati alla salute in una specifica popolazione, e l'applicazione di questo studio al controllo dei problemi di salute”

DEFINIZIONE ED OBIETTIVI DELLA EPIDEMIOLOGIA

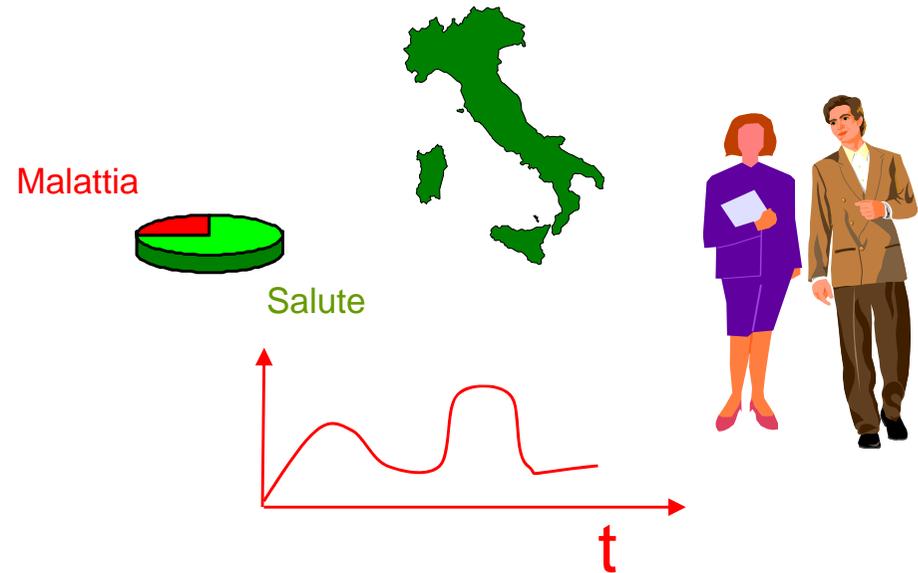
Trae origine dall'idea, risalente a più di 2000 anni fa (Ippocrate), che i fattori ambientali possano influenzare il verificarsi e il decorso di una malattia

Sempre esistita, a livello concettuale, ha cominciato ad essere strutturata più appropriatamente nell'800, con gli studi sul colera di John Snow

Importanza cruciale nel fornire le evidenze scientifiche su cui si basa tutta la filiera successiva di interventi terapeutici o preventivi. Rappresenta il punto primo della Evidence Based Medicine

EPIDEMIOLOGIA: OBIETTIVI

Descrivere stati di salute e di malattia nella popolazione



Individuare determinanti di salute e di malattia

Fattori genetici



Fattori ambientali, stile di vita



Valutare l'efficacia degli interventi sanitari (preventivi o curativi)



I PRINCIPALI STUDI EPIDEMIOLOGICI

STUDI EPIDEMIOLOGICI OSSERVAZIONALI:

- 1. STUDI DESCRITTIVI (CASE-REPORT)**
- 2. STUDI TRASVERSALI (Cross-sectional)**
- 3. STUDI CASO-CONTROLLO**
- 4. STUDI DI CORTE**

STUDI SPERIMENTALI:

- 1. NON-RANDOMIZZATI (Controlled Clinical Trial - CCT)**
- 2. RANDOMIZZATI (Randomized Controlled Trial - RCT)**

ANALISI DI STUDI PRECEDENTI:

- 1. REVIEW**
- 2. REVIEW SISTEMATICHE e META-ANALISI**

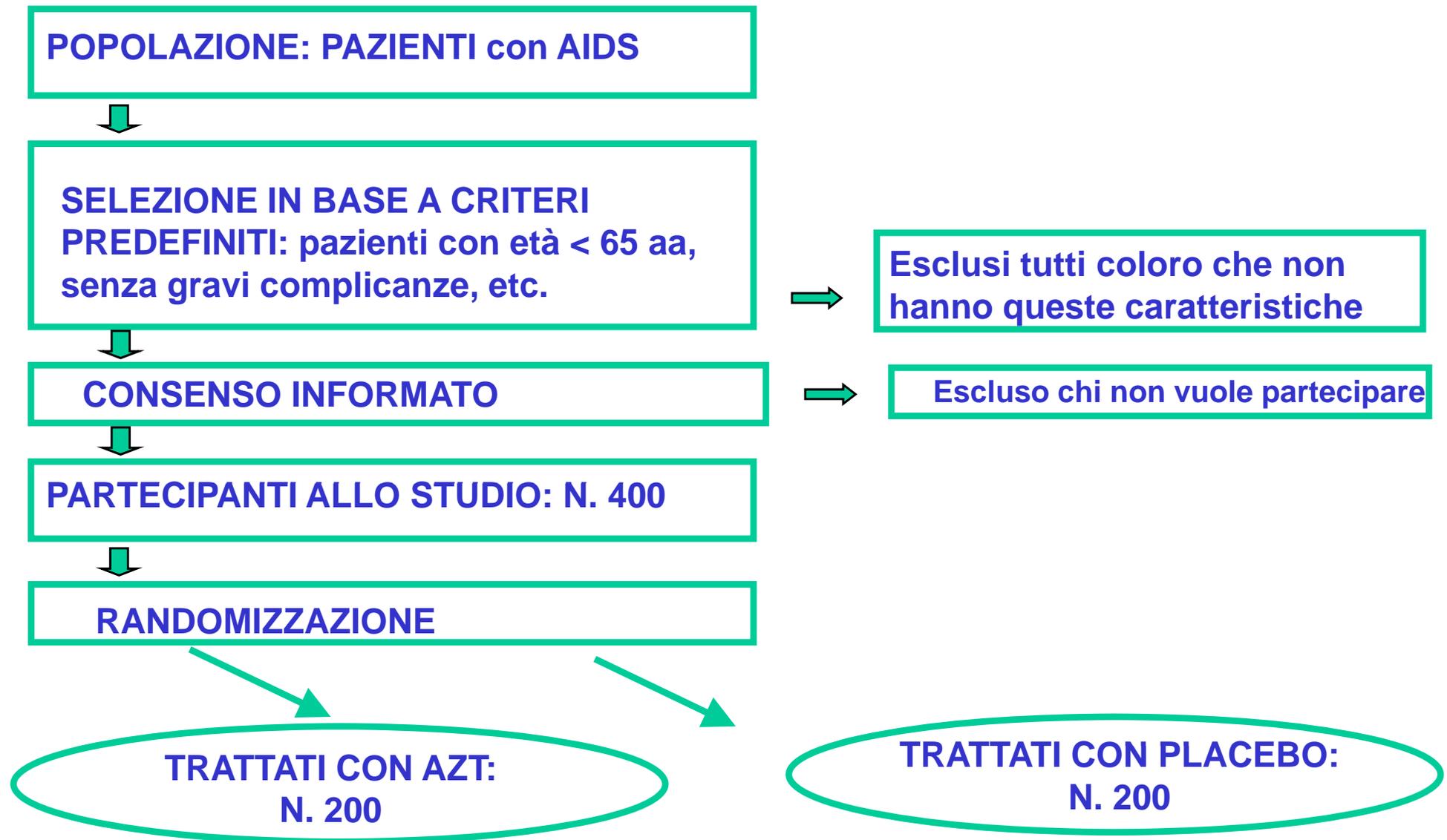
RCT: problemi iniziali “burocratici”

- ◆ **Approvazione Comitato Etico**
 - Costo: \cong € 2.000-4.500 per ogni Comitato (\cong € 15.000 se 5 centri ...)
 - Ritardo (\cong 3-6 mesi)
- ◆ **Assicurazione obbligatoria per tutti i pazienti, a prescindere dall'esistenza di un'assicurazione ASL (\cong € 60-200 a paziente: \cong € 12.000 per 100 pazienti ...), e a prescindere dal n. << di cause**
- ◆ **Placebo: costo elevato e spesso quasi impossibile se non con supporto dell'industria**
- ◆ **Criteri di inclusione pazienti: spesso stretti (eligibili \cong 20%-40% dei pazienti)**
- ◆ **Consenso informato (\cong 10%-40% dei pazienti rifiutano)**
- ◆ **Raccolta dati eCRF: problemi di privacy nel trasferimento dati**

Studi osservazionali: vantaggi

- ◆ **No assicurazione**
- ◆ **Minori implicazioni etiche:**
 - **Comitato Etico costo minore e (in teoria) solo “segnalazione”**
 - **Consenso informato più semplice: “solo” privacy**
 - **No placebo**
 - **Possibile reclutamento di tutti i pazienti, con stratificazioni e verifiche su sottogruppi specifici e potenziali interazioni con altri farmaci**

STUDI SPERIMENTALI: esempio



Mortalità a 30 settimane nel gruppo trattato con AZT: $10/200 = 5\%$

Mortalità a 30 settimane nel gruppo non trattato con AZT: $40/200 = 20\%$

STUDI SPERIMENTALI: esempio antico

Tabella 2X2

	Morti a 24 settimane	Vivi a 24 settimane	Totale
Esposti (trattati con AZT)	10	190	200
Non esposti (placebo)	40	160	200
Totale	50	350	400

Incidenza di morte (mortalità) totale = $50/400 = 12.5\%$

Mortalità tra gli esposti (trattati con AZT) = $10/200 = 5\%$

Mortalità tra i non esposti (trattati con placebo-zucchero) = $40/200 = 20\%$

Rischio Relativo (RR) di morte = $5\% / 20\% = 0.25$

Tra i pazienti con AIDS con certe caratteristiche da noi selezionate, l'uso del farmaco AZT, rispetto al nulla (placebo), riduce del 75% il rischio di morte a 24 settimane (ovvero i trattati muoiono quattro volte di meno)

Se non vi sono effetti collaterali gravi, il farmaco DEVE essere d'ora in poi utilizzato

STUDI SPERIMENTALI: metodologia



Studi Sperimentali

La Randomizzazione - RCT

Quando possibile, l'assegnazione dei pazienti al gruppo sperimentale (trattato con AZT) o al gruppo di controllo (quello che riceve il Placebo) deve avvenire con criterio assolutamente casuale (Randomizzazione, da Random = caso)

In questo modo, proprio grazie al caso, si ottiene la massima garanzia possibile che i due gruppi siano uguali (o quasi) in tutto e per tutto (es. % di fumatori, età media, % di maschi, livello socio-economico, etc.), e che le differenze che si osserveranno in termini di miglioramento clinico saranno dovute esclusivamente al farmaco, e non all'effetto di eventuali fattori di confondimento (es. se il gruppo sperimentale ha un'età media minore, la minore mortalità potrebbe essere dovuta a questo e non all'effetto del farmaco)

La randomizzazione è un momento cruciale dello studio, ed è proprio la ragione per cui gli studi sperimentali sono metodologicamente più affidabili degli studi osservazionali (nei quali il gruppo degli esposti può essere molto diverso dal gruppo dei non esposti, con i conseguenti inevitabili bias)

Gli studi sperimentali randomizzati vengono comunemente chiamati con il loro acronimo inglese RCT (Randomized Clinical Trial)

Studi Sperimentali

Concetto di Placebo

Il Placebo è una sostanza priva di effetto clinico, che viene somministrata al posto del farmaco (di cui deve avere uguale aspetto, odore e sapore) per far credere ai pazienti che stanno assumendo il farmaco, anche se ciò non è vero

Questo stratagemma è largamente utilizzato in Medicina (e non solo), per eliminare il bias derivante dal cosiddetto “effetto placebo”, ovvero il miglioramento clinico derivante dall’effetto psicologico del sentirsi curati (documentato in numerosissimi studi)

Se il gruppo sperimentale riceve un farmaco, i pazienti sanno di essere curati, e possono averne un beneficio psicologico con conseguente miglioramento clinico. Se il gruppo di controllo non riceve nulla, invece, i pazienti non presentano questo beneficio psicologico, ed è in seguito difficile capire quanto il miglioramento nel gruppo sperimentale sia dovuto al farmaco e quanto all’effetto placebo

Se invece entrambi i gruppi credono di essere curati, entrambi hanno un beneficio psicologico e un eventuale miglioramento è sicuramente dovuto esclusivamente al farmaco (quando possibile, quindi, il placebo deve sempre essere utilizzato)

RCT: problemi iniziali "burocratici"

- ◆ **Approvazione Comitato Etico**
 - Costo: \cong € 2.000-5.000 per ogni Comitato (\cong € 20.000 se 5 centri ...)
 - Ritardo (\cong 3-6 mesi)
- ◆ **Assicurazione obbligatoria per tutti i pazienti, a prescindere dall'esistenza di un'assicurazione ASL (\cong €60-200 a paziente: \cong € 12.000 per 100 pazienti ...), e a prescindere dal n. << di cause**
- ◆ **Placebo: costo elevato e spesso quasi impossibile se non con supporto dell'industria**
- ◆ **Criteri di inclusione pazienti: spesso stretti (eligibili \cong 20%-40% dei pazienti)**
- ◆ **Consenso informato (\cong 10%-40% dei pazienti rifiutano)**
- ◆ **Raccolta dati eCRF: problemi di privacy nel trasferimento dati**

Assicurazioni

Opera | lambertomanz - Yahoo Mail | QS - Quotidiano Sanità: cerca | Assicurazioni sanitarie. Il 70% d... | +

www.quotidianosanita.it/studi-e-analisi/articolo.php

Tweet | G+1 | f Consiglia | 25 | stampa

Assicurazioni sanitarie. Il 70% dei contenziosi finisce nel nulla. Ma i premi per i medici e i professionisti salgono del 10%. Il Rapporto Ania

Nel 2013 i sinistri scendono del 2,5% (ma quelli a carico dei professionisti salgono del 2,4%). E i premi crescono mediamente del 3,8% con il boom di quelli stipulati dai professionisti che salgono del 10%. Calano invece quelli delle Asl (- 5,5%). Per Ania l'aumento dei premi è dovuto al "persistente disequilibrio economico del settore". [IL RAPPORTO](#)



10 LUG - Scendono nel 2013 rispetto all'anno precedente i sinistri sanitari del 2,5% ma aumentano i premi delle polizze del 3,8%. È quanto evidenzia l'Ania nel suo ultimo Rapporto annuale dove ha analizzato anche la situazione della Rc Sanitaria sia per quanto riguarda le strutture che i professionisti. Come dicevamo il numero dei sinistri nel 2013 ha registrato una lieve riduzione (-2,5% rispetto al 2012), proseguendo la tendenza già avviata nel 2010: nel periodo 2010-2013 sono diminuiti dell'11%. Ma nello specifico Ania evidenzia come mentre "i sinistri relativi alle strutture sanitarie diminuiscono del 5,5%, quelli relativi alle polizze dei professionisti tornano nel 2013 ad aumentare del 2,4%, dopo tre anni consecutivi di riduzione".

La stima dei premi del lavoro diretto italiano per l'esercizio 2013 è pari a 564 milioni di euro, ripartiti al 50% tra le polizze stipulate dalle strutture sanitarie e quelle sottoscritte dai professionisti sanitari. In ogni caso si deve

OS newsletter

[ISCRIVITI ALLA NOSTRA NEWS LETTER](#)
Ogni giorno sulla tua mail tutte le notizie di Quotidiano Sanità.

OS gli speciali



La proposta De Filippo: "Medici, infermieri & C. allo stesso tavolo"
tutti gli speciali

iPiùLetti (ultimi 7 giorni)

- 1 C'è un medico a bordo? L'intervento medico d'emergenza durante un volo civile. Un vademecum dagli Usa
- 2 Cassazione conferma condanna per omicidio colposo per infermiera: aveva alimentato malato di ictus senza autorizzazione del medico
- 3 Mal d'auto e mal di mare addio. Basteranno due elettrodi e un cellulare

Windows Taskbar: Lectures to ... | Assicurazio... | Lecture for ... | 2. Studi cas... | 5 e 6. Studi ... | 7. EBM, Rev... | IT | 16:41

STUDI SPERIMENTALI

VANTAGGI

- Sono gli studi più corretti da un punto di vista metodologico (in particolare grazie alla randomizzazione)
- Costituiscono i migliori modelli in particolare per stabilire l'efficacia degli interventi
- Se ben condotti non sono suscettibili a bias di selezione, di misclassificazione e (soprattutto) di confondimento

SVANTAGGI

- Problemi etici, in particolare per le valutazioni di trattamenti già entrati nella pratica clinica
- Spesso di lunga durata a livello organizzativo (difficili da organizzare)
- Spesso costi elevati

Studi Sperimentali

Concetto di Cieco e doppio-cieco

Strettamente legati al concetto di placebo, vi sono i concetti di “cieco” e “doppio-cieco” (in inglese “blinded” e “double-blinded”)

Uno studio è detto “in cieco” quando i pazienti non sanno quale trattamento stanno assumendo (es. se il farmaco o il placebo)

Chiaramente, quando viene dato un placebo uno studio è sempre in cieco, perché altrimenti non avrebbe alcun senso somministrare un placebo, spesso molto costoso (se i pazienti sapessero che stanno assumendo un placebo e non il farmaco non avrebbero alcun beneficio psicologico perché non riterrebbero di essere curati)

Uno studio è detto “in doppio-cieco” quando né i pazienti né i medici/valutatori sanno quale trattamento sta assumendo il paziente

Questa modalità garantisce che il medico/valutatore non sia influenzato dalle sue convinzioni rispetto ad un determinato trattamento quando si trova a valutare gli esiti (es. se il medico sa che il paziente assume placebo, sarà più rigoroso nel visitarlo e meno incline a certificarne l'eventuale guarigione)

Quando possibile, è sempre indicato utilizzare la metodologia in cieco

Studi sperimentali: outcome e fasi di un trial

Misura di efficacia del trattamento, anche chiamati esiti, end-points, outputs
Alcuni dei più classici sono: mortalità, diagnosi di malattia, durata di degenza, n. di complicanze / re-ricoveri, soddisfazione del paziente, etc.
Vi sono poi gli outcome intermedi (ad es. nei diabetici il livello di emoglobina glicata) e quelli finali (complicanze cliniche del diabete)

Classicamente, i trial sui farmaci si classificano in 4 fasi, oggi 5:

- Fase 0 (preliminare, recentemente introdotta): somministrazione di singole dosi subterapeutiche del farmaco ad un piccolo numero di soggetti (10-15) per ottenere dati preliminari sulla farmacocinetica
- Fase I (sicurezza): su un numero limitato di volontari (20-80) per valutare farmacocinetica e metabolismo del farmaco, meccanismo di azione, farmacodinamica e dose appropriata
- Fase II (effetto del trattamento iniziale) su un numero un poco più ampio (20-300) di volontari e pazienti, per testare la quantità di farmaco necessaria (IIA), e l'efficacia (IIB). Continua anche la valutazione della sicurezza
- Fase III: su un numero variabile di pazienti, valutano definitivamente l'efficacia (anche vs un gold-standard)
- Fase IV (sorveglianza post-marketing): di farmacovigilanza post-commercializzazione del farmaco

Disegni alternativi di RCT

- ◆ **Disegni alternativi:**
 - **Cross-Over RCT**
 - **Cluster Randomized Trial (CRT)**
 - **Pragmatic RCT**
 - **Controlled before-after RCT**
 - **Community trial**
 - **Cohort multiple RCT**
 - **Parallel-cohort RCT**
 - **Non-inferiority**

Pragmatic RCT

- ◆ Trial nel quale i criteri di selezione del campione sono molto meno stretti rispetto ad un RCT tradizionale, poiché si vuole valutare l'effetto di un trattamento nella realtà clinica quotidiana ed in una popolazione rappresentativa della popolazione totale di pazienti (effectiveness) e si tengono quindi dentro allo studio anche soggetti, ad esempio, con patologie croniche concomitanti
- ◆ Per gli stessi motivi, di solito non si usa un placebo ma il controllo è il trattamento di routine, che può anche subire piccoli aggiustamenti (sempre di routine), sono coinvolti i MMG, non c'è blinding, gli outcome sono finali e non particolarmente specifici
- ◆ Poiché, date le caratteristiche eterogenee del campione, si suppone una minore efficacia del trattamento (rumore di fondo), tipicamente i trial pragmatici necessitano di un campione più ampio, ed un'analisi ITT
- ◆ Esiste una checklist (PRECIS; CMAJ 2009) per cercare di capire se è meglio usare un RCT normale (explanatory) o un pragmatico

I CRT: un esempio "vicino"

Il Sole
24 ORE

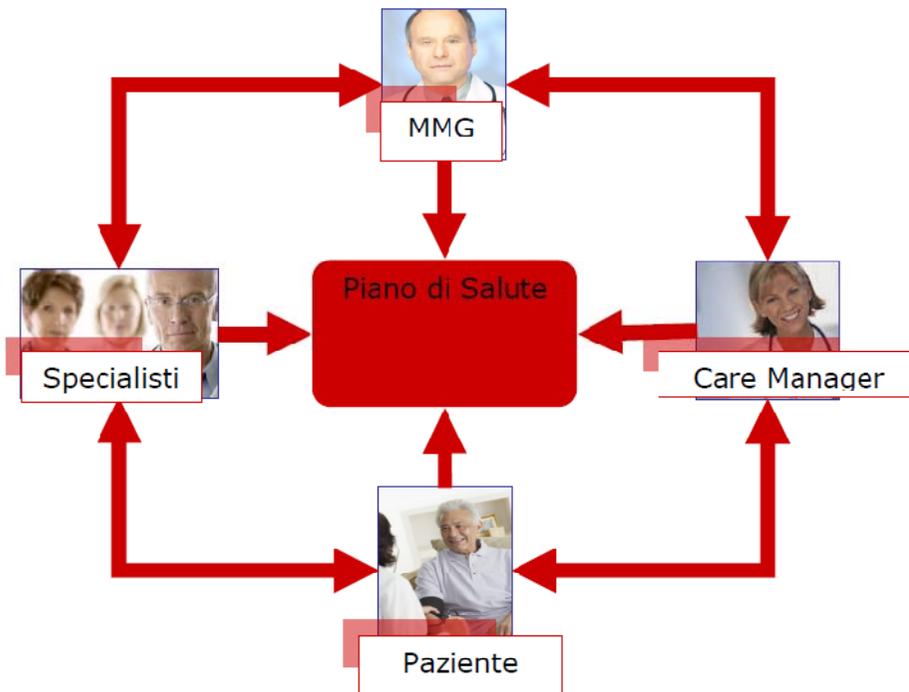
Sanità

DICEMBRE 2010

I QUADERNI DI MEDICINA



PROSPETTIVE, EFFICACIA E SOSTENIBILITÀ
DI UN MODELLO DI DISEASE E CARE MANAGEMENT
IN PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE.



- nel gruppo d'intervento la proporzione di soggetti che ha raggiunto il target in almeno un fattore di rischio presente all'arruolamento senza comparsa di un nuovo fattore di rischio è stata del **38,1%** (Ic 95% 33,2-43,1); nel gruppo di controllo l'outcome primario è stato raggiunto nel **25,2%** dei soggetti (Ic 95% 20,9-29,9); la differenza tra i due gruppi è statisticamente significativa: **p<0,001**.

Reduced in-hospital mortality for heart failure with clinical pathways: the results of a cluster randomised controlled trial

Qual Saf Health Care 2009;**18**:369–373.

M Panella,¹ S Marchisio,^{1,2} M L Demarchi,¹ L Manzoli,³ F Di Stanislao²

Methods/design: Two-arm, cluster-randomised trial. Fourteen community hospitals were randomised either to the experimental arm (CP: appropriate therapeutic guidelines use, new organisation and procedures, patient education) or to the control arm (usual care). The main outcome was in-hospital mortality; secondary outcomes were length and appropriateness of the stay, rate of unscheduled readmissions, customer satisfaction, usage of diagnostic and therapeutic procedures during hospital stay and quality indicators at discharge. All outcomes were measured using validated instruments available in literature.

Results: In-hospital mortality was 5.6% in the experimental arm (n = 12); 15.4% in controls (n = 33, p = 0.001). In CP and usual care groups, the mean rates of unscheduled readmissions were 7.9% and 13.9%, respectively. Adjusting for age, smoking, New York Heart Association score, hypertension and source of referral, patients in the CP group, as compared to controls, had a significantly lower risk of in-hospital death (OR 0.18; 95% CI 0.07 to 0.46) and unscheduled readmissions (OR 0.42; 95% CI 0.20 to 0.87). No differences were found between CP and control with respect to the appropriateness of the stay, costs and patient's satisfaction. Except for electrocardiography, all recommended diagnostic procedures were used more in the CP group. Similarly, pharmaceuticals use was significantly greater in CP, with the exception of diuretics and anti-platelets agents.

Non-inferiority trials

Non-inferiority trials are unethical because they disregard patients' interests

Lancet 2007; 370: 1875-77

Silvio Garattini, Vittorio Bertele'

Equivalence trials¹ have been widely used to assess new drugs, but have recently lost ground to a non-inferiority design. This type of trial is usually accepted by regulatory authorities for approval of new drugs or new indications, although the US Food and Drugs Administration has raised some concerns.² In this paper, we argue that the scientific community should ban non-inferiority and equivalence trials because they are unethical, whatever measures are taken to prevent their methodological pitfalls and inappropriate interpretation of results.³⁻⁸ Exceptions might exist, but we could not identify a situation in which patients can justifiably be entered into a trial that will not provide them with any advantage.

Non-inferiority trials

Lessons From and Cautions About Noninferiority and Equivalence Randomized Trials

Peter C. Gøtzsche,

JAMA, March 8, 2006—Vol 295, No. 10

First, there are specific uses and indications for noninferiority and equivalence trials. These trials are particularly useful when an untreated control group would be considered unethical, eg, when investigating the long-term outcome of a new prosthesis for hip replacement, a new drug combination against AIDS, or antenatal care models with fewer clinic visits and reduced costs.³ These trials also may be used for risk-benefit assessment when a new intervention is expected to be less harmful than the standard intervention or for comparison of different formulations or doses of the same drug.⁴

Disegno di superiorità in studi su eventi avversi: problemi

The screenshot displays the Stata/MP 13.0 interface. The main window shows the results of a sample size calculation for a two-sample comparison of proportions. The command used is `. sampszi 0.05 0.025, power(.80)`. The results indicate that the estimated required sample sizes for both groups are 984. A red circle highlights these values, and a red arrow points from a text box at the bottom to them.

The dialog box 'sampszi - Sample size and power for means and proportions' is open, showing the 'Input' tab. The 'Two-sample comparison of proportions (values in [0,1])' option is selected. The 'Proportion one' is set to 0.05 and the 'Proportion two' is set to 0.025, both values are circled in red. The 'Options' tab is also visible.

Estimated required sample sizes:
 $n_1 = 984$
 $n_2 = 984$

Estimated sample size for two-sample comparison:
 $n_1 = 653$
 $n_2 = 653$

Test $H_0: p_1 = p_2$, where p_1 is the proportion of events in group 1 and p_2 is the proportion of events in group 2.

Assumptions:
 $\alpha = 0.0500$ (two-sided)
 $\text{power} = 0.8000$
 $p_1 = 0.0500$
 $p_2 = 0.0250$
 $n_2/n_1 = 1.00$

Estimated required sample sizes:
 $n_1 = 984$
 $n_2 = 984$

Command: `. sampszi 0.05 0.025, power(.80)`

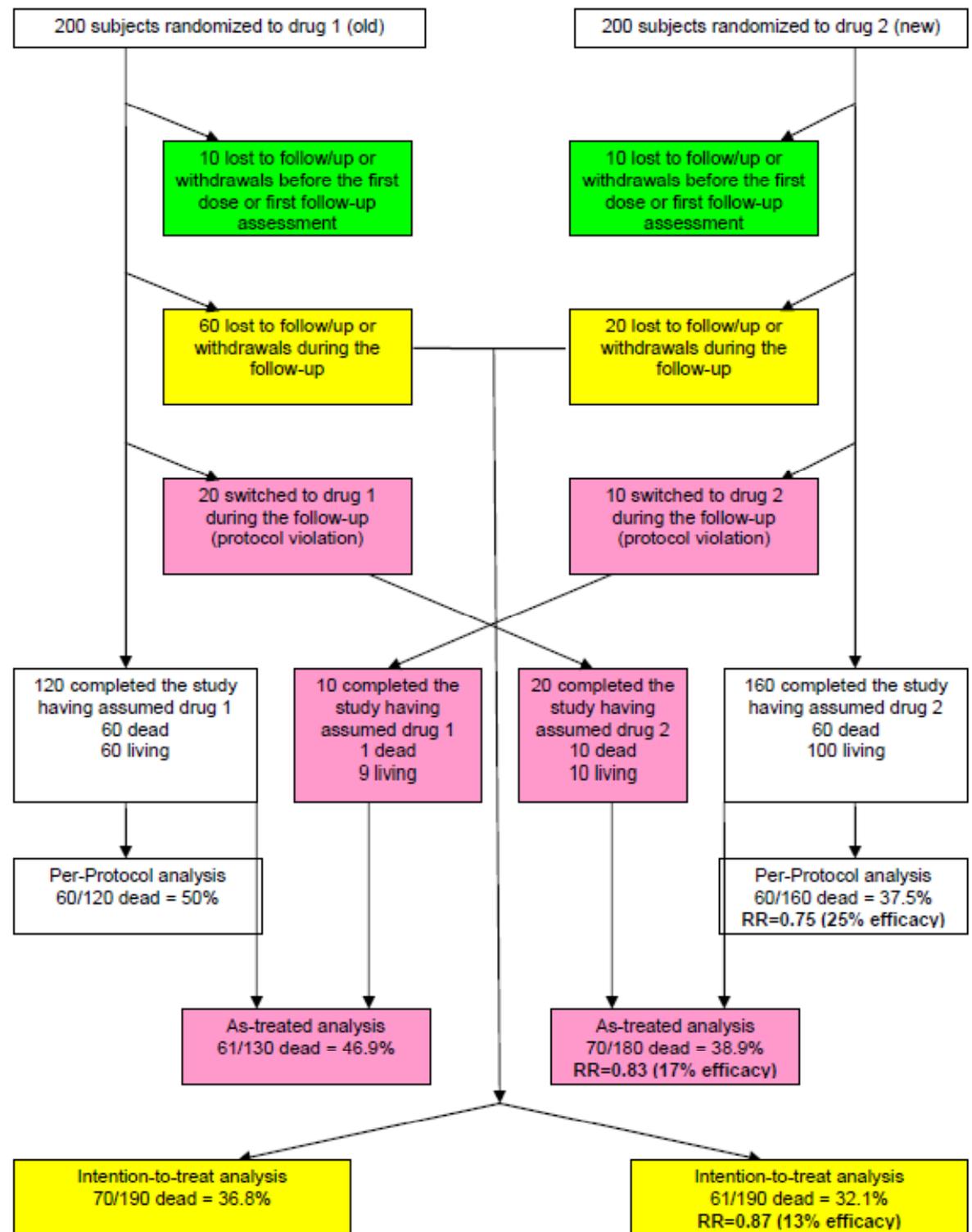
Se disegno di non-inferiorità, con margine 1.5 dell'IC superiore: 400 pazienti per gruppo (-59.3%)

Tipologia di analisi: Intention-to-treat, As- treated, Per-protocol

Intention-to-treat (ITT) = sono inclusi tutti i soggetti randomizzati, che hanno assunto almeno una dose del trattamento e che hanno almeno una valutazione nel follow-up

As-treated = Sono inclusi i soggetti in base al trattamento ricevuto

Per-protocol = Sono inclusi solo i soggetti che hanno rispettato interamente (ovvero completato) il protocollo



Scopi dell'Epidemiologia, Studi descrittivi, Studi cross-sectional

Lamberto Manzoli

Maria Elena Flacco



I PRINCIPALI STUDI EPIDEMIOLOGICI

STUDI EPIDEMIOLOGICI OSSERVAZIONALI:

- 1. STUDI DESCRITTIVI (CASE-REPORT)**
- 2. STUDI TRASVERSALI (Cross-sectional)**
- 3. STUDI CASO-CONTROLLO**
- 4. STUDI DI CORTE**

STUDI SPERIMENTALI:

- 1. NON-RANDOMIZZATI (Controlled Clinical Trial - CCT)**
- 2. RANDOMIZZATI (Randomized Controlled Trial - RCT)**

ANALISI DI STUDI PRECEDENTI:

- 1. REVIEW**
- 2. REVIEW SISTEMATICHE e META-ANALISI**

STUDI DESCRITTIVI

Illustrare la distribuzione delle varie malattie in rapporto a tempo, spazio e caratteristiche individuali

Calcolare i tassi di mortalità o incidenza (grezzi, specifici e standardizzati)

OBIETTIVI

Ipotizzare l'associazione tra malattie e fattori di rischio



Studi descrittivi: case-report

- Rapporto dettagliato dei sintomi, segni, diagnosi, trattamento e follow-up di un singolo o pochi casi clinici (case-series)
- I case report/series solitamente descrivono un evento insolito o nuovo
- Alcuni case report/series contengono anche una revisione della letteratura di altri casi
- I case report/series sono utili per dare un feedback sulle linee guida, potendo rappresentare i primi segnali di efficacia o eventi avversi (o costi)

Journal List > Heart Views > v.18(3); Jul-Sep 2017 > PMC5686928



Official Publication of Gulf Heart Association
www.heartviews.org

Home
Current issue
Instructions
Submit article

[Heart Views](#). 2017 Jul-Sep; 18(3): 104–105.
doi: [10.4103/1995-705X.217857](https://doi.org/10.4103/1995-705X.217857)

PMCID: PMC5686928
PMID: [29184619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29184619/)

Guidelines To Writing A Clinical Case Report

▶ Copyright and License information [Disclaimer](#)

WHAT IS A CLINICAL CASE REPORT? Go to:

A case report is a detailed report of the symptoms, signs, diagnosis, treatment, and follow-up of an individual patient. Case reports usually describe an unusual or novel occurrence and as such, remain one of the cornerstones of medical progress and provide many new ideas in medicine. Some reports contain an extensive review of the relevant literature on the topic. The case report is a rapid short communication between busy clinicians who may not have time or resources to conduct large scale research.

WHAT ARE THE REASONS FOR PUBLISHING A CASE REPORT? Go to:

The most common reasons for publishing a case are the following: 1) an unexpected association between diseases or symptoms; 2) an unexpected event in the course observing or treating a patient; 3) findings that shed new light on the possible pathogenesis of a disease or an adverse effect; 4) unique or rare features of a disease; 5) unique therapeutic approaches; variation of anatomical structures.

STUDI DESCRITTIVI: esempio

QUANTO 38 casi di tumore al polmone x1000 abitanti
11 casi di tumore al polmone x1000 abitanti

CHI Maschi, di età compresa tra 18 e 45 anni

DOVE Ravenna (38 x 1000)
Aosta (11 x 1000)

QUANDO gennaio 2013 - dicembre 2014 (24 mesi)

Essendo emerse differenze sostanziali, occorre raccogliere una serie di informazioni sulla distribuzione dei possibili fattori di rischio nelle due popolazioni, per avviare un'analisi approfondita delle cause.

STUDI DESCRITTIVI: METODOLOGIA

FONTI DI DATI

- Schede di morte
- Notifiche malattie infettive
- Registri di patologia
- Schede di dimissione ospedaliera
- Dati demografici (natalità, dati dei censimenti etc.)

TIPOLOGIE PRINCIPALI

- Studi descrittivi propriamente detti
- Studi ecologici (unità analisi gruppi di persone)
- Studi su popolazioni migranti
- Descrizione casi di malattia (case reports)
- Descrizione serie di casi di malattia (case series)

STUDI DESCRITTIVI

VANTAGGI

- **Dati già raccolti, facilmente accessibili e spesso già elaborati**
- **In paesi con validi sistemi di raccolta centrali sono molto attendibili (soprattutto i dati di mortalità)**
- **L'uso di classificazioni standard facilita i confronti anche a livello internazionale**

SVANTAGGI

- **Dati individuali quasi mai disponibili**
- **Difficilmente si possono vagliare ipotesi eziologiche specifiche: possibilità di bias ecologico**
- **Lunghi tempi di latenza tra raccolta ed elaborazione**

STUDI DESCRITTIVI: esempio reale

Identifying asthma and chronic obstructive pulmonary disease in patients with persistent cough presenting to general practitioners: descriptive study

H A Thiadens, G H de Bock, F W Dekker, J A N Huysman, J C van Houwelingen, M P Springer, D S Postma

BMJ 1998;316:1286–90

Table 1 Prevalence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) according to clinical characteristics of patients with persistent cough. Values are mean (SD) unless indicated otherwise

	No asthma or COPD	Asthma	COPD	Total
No (%) with diagnosis	104 (54)	74 (39)	14 (7)	192
No (%) men	46 (44)	16 (22)	10 (71)	72 (38)
Age (years)	42.1 (14.3)	43.0 (17.3)	64.1 (9.1)	44.0 (16.2)
No (%) with symptoms in past year	80 (77)	74 (100)	14 (100)	168 (88)
Pack years of smoking	6.2 (9.7)	8.8 (10.4)	26.9 (20.2)	8.7 (12.1)
No (%) with PD ₂₀ ≤15.6 μmol methacholine chloride	4 (4)	66 (89)	4 (29)	74 (42)*
% of predicted FEV ₁	100 (10)	86 (17)	54 (10)	91 (18)
FEV ₁ /FVC (%)	82.8 (6.9)	75.5 (9.8)	66.8 (10.2)	79.4 (9.3)
% of predicted change in FEV ₁	2.1 (3.2)	7.5 (5.7)	3.6 (2.9)	3.7 (4.6)
No (%) with change in FEV ₁ ≥9% of predicted	0	22 (29.7)	0	22 (11.5)

*Of 176 patients tested.

- Questo studio, condotto in Olanda nel 1995, ha esaminato i dati di tutti gli adulti che, apparentemente sani, si sono presentati dal medico di medicina generale con tosse persistente da almeno due settimane
- Solo il 54% di questi pazienti era sano; il 39% è risultato asmatico, mentre al 7% è stata diagnosticata una bronco-pneumopatia cronico-ostruttiva
- Lo studio conclude, ovviamente, che grande attenzione deve essere riservata a questo tipo di pazienti

STUDI TRASVERSALI (o di prevalenza o cross-sectional)



STUDI CROSS-SECTIONAL: Esempio tipico

Tabella 2X2

	Malati (forte stress)	Non Malati (non stressati)	Totale
Esposti (Fumatori)	50	250	300
Non esposti (Non fumatori)	21	679	700
Totale	71	929	1000

Risultati dello studio:

Percentuale (prevalenza) di malati (fortemente stressati) nella popolazione = $71/1000 = 7.1\%$

Percentuale (prevalenza) di stressati negli esposti (fumatori) = $50/300 = 16.7\%$

Percentuale (prevalenza) di stressati nei non esposti (non fumatori) = $21/700 = 3\%$

=

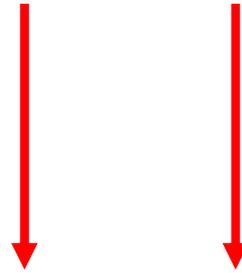
Il fumo (l'esposizione) sembra essere associato allo stress (la malattia)

STUDI CROSS-SECTIONAL

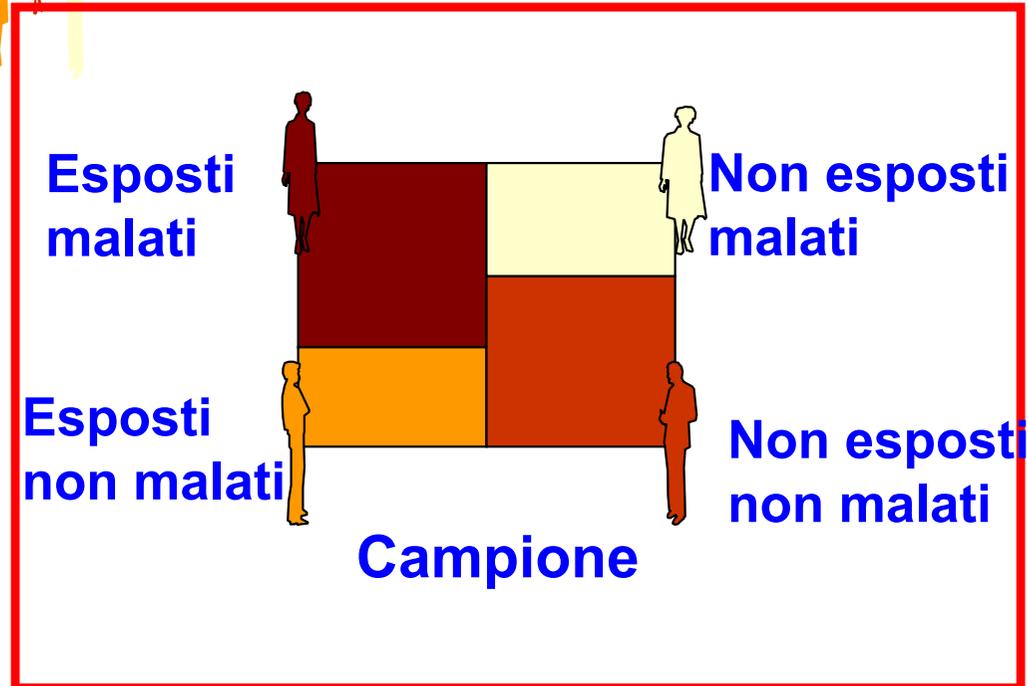
METODOLOGIA

Tempo

Direzione studio



Popolazione



N.B.: necessità che il campione sia rappresentativo della popolazione di riferimento

STUDI CROSS-SECTIONAL

VANTAGGI

- **Semplicità**
- **Breve durata**
- **Costi limitati**
- **Se il campionamento è corretto i risultati di prevalenza sono generalizzabili all'intera popolazione**

SVANTAGGI

- **Non consentono il calcolo dell'incidenza**
- **Non consentono di stabilire con esattezza la sequenza temporale tra esposizione e malattia**
- **Scarsa standardizzazione metodi di indagine e campionamento: difficoltà di confronto dei risultati**

STUDI CROSS-SECTIONAL: esempio reale

Prevalenza di obesità, sovrappeso e ipertensione nei bambini e adolescenti della provincia di Pescara

L. Manzoli*, P. Ripari*, S. Rotolo*, G. Di Giacinto**, R.G. Bellomo***, S. Sorgentone*, T. Staniscia*, F. Schioppa*, F. Romano****, L. Vecchiet**

Ann Ig 2005; 17: 419-431

- **In questo studio, svolto dal 2001 al 2003, tutti i bambini in età scolastica della provincia (e città) di Pescara sono stati esaminati ed è stata valutata la presenza di obesità o di ipertensione**
- **Come si può notare dalle tavole successive (Tabella 1), si è quindi potuta calcolare la prevalenza di obesità ed ipertensione infantile**
- **I valori ottenuti differiscono a seconda delle scale internazionali impiegate, e sono tuttavia elevatissimi (tra i più alti d'Europa), indicando una emergenza ed il bisogno di provvedimenti immediati**

Tabella 1 - Caratteristiche generali e prevalenza di obesità e ipertensione nel campione di 15.612 scolari.

Variabili	%	(n.)
<i>Provenienza</i>		
Pescara provincia	70.1	(10.937)
Pescara città	29.9	(4.675)
<i>Sesso</i>		
Femmine	48.2	(7.531)
Maschi	51.8	(8.081)
<i>Età (anni)</i>		
6	6.7	(1.049)
7	11.9	(1.851)
8	13.1	(2.049)
9	13.3	(2.070)
10	13.2	(2.060)
11	13.6	(2.131)
12	12.1	(1.891)
13	11.4	(1.779)
14	4.7	(732)
<i>Classificazione in base al BMI (NCHS)</i>		
Sottopeso	3.8	(586)
Peso Normale	55.6	(8.679)
Sovrapeso	21.1	(3.298)
<u>Obesi</u>	<u>19.5</u>	<u>(3.049)</u>
<i>Classificazione in base al BMI (Cacciari)</i>		
Peso normale e sotto- peso	66.7	(10.409)
Sovrapeso	25.6	(4.003)
Obesi	7.7	(1.200)
<i>Ipertensione</i>		
Normotesi	88.9	(13.065)
<u>Ipertesi</u>	<u>11.1</u>	<u>(1.630)</u>
<i>Ipertensione ed obesità (NCHS)</i>		
No	95.7	(14.940)
Si	4.3	(672)
<i>Ipertensione ed obesità (Cacciari)</i>		
No	98.1	(15.317)
Si	1.9	(1.9)

STUDI CROSS-SECTIONAL: Manzoli et al., Ann Ig, 2005

- Nella Tavola a destra, sono invece rappresentate diverse tabelle 2X2, dove la provenienza, il sesso, l'età etc. rappresentano le esposizioni, e l'obesità la malattia
- Si nota un'associazione netta tra sesso maschile ed obesità infantile
- Similmente, tra ipertensione ed obesità
- Di nuovo, non è possibile però stabilire un rapporto causa-effetto

Variabili	% Obesi (NCHS)
<i>Provenienza</i>	
Pescara provincia	20.1
Pescara città	18.2
<i>Sesso</i>	
Femmine	16.4
<u>Maschi</u>	<u>22.5</u>
<i>Età (anni)</i>	
6	24.5
7	20.1
8	23.1
9	22.1
10	19.8
11	20.8
12	17.8
13	13.1
14	8.5
<i>Ipertensione</i>	
Normotesi	18.2
<u>Ipertesi</u>	<u>31.2</u>
<i>Ipertensione (solo femmine)</i>	
Normotesi	14.9
Ipertesi	29.3
<i>Ipertensione (solo maschi)</i>	
Normotesi	21.3
<u>Ipertesi</u>	<u>32.7</u>

STUDI CASO CONTROLLO

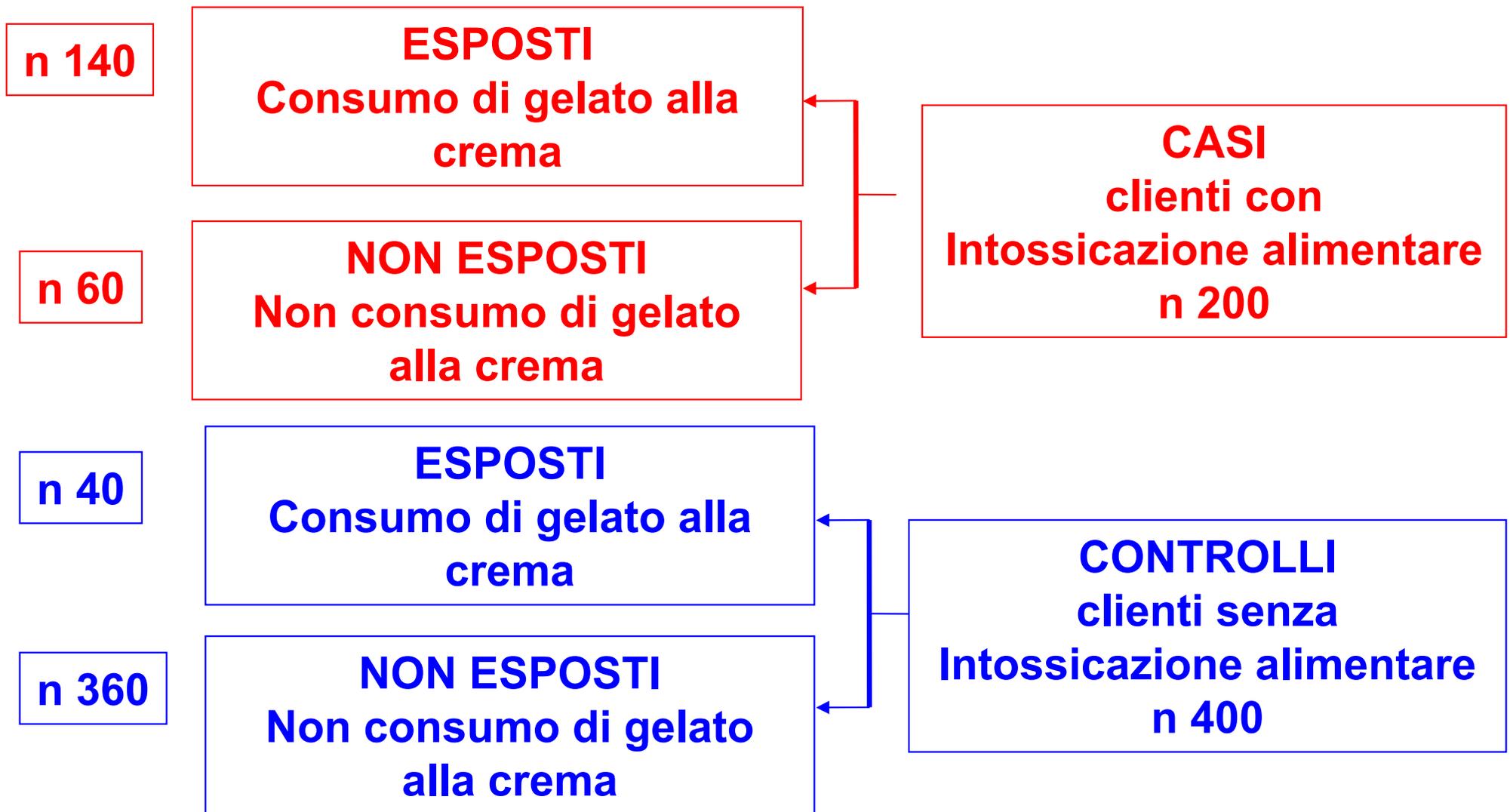
OBIETTIVI

```
graph TD; A[OBIETTIVI] --> B[Calcolare le frequenze (odds) di esposizione in soggetti malati (casi) e non malati (controlli)]; A --> C[Valutare l'associazione tra fattori di rischio e malattie confrontando le frequenze di esposizione nei malati (casi) e nei non malati (controlli)];
```

Calcolare le frequenze (odds) di esposizione in soggetti malati (casi) e non malati (controlli)

Valutare l'associazione tra fattori di rischio e malattie confrontando le frequenze di esposizione nei malati (casi) e nei non malati (controlli)

STUDI CASO-CONTROLLO: esempio tipico



Asti, un morto e cento intossicati a una festa di matrimonio



Il ristorante in cui è avvenuta l'intossicazione

*L'uomo, di 77 anni, è deceduto in nottata. Il pranzo in località Mareto, a pochi chilometri da Asti. Fors
piatto di pesce la causa dell'infezione*

STUDI CASO-CONTROLLO: esempio tipico

Tabella 2X2

	Casi (intossicazione alimentare)	Controlli (sani)	Totale
Esposti (consumo gelato alla crema)	140	40	180
Non esposti (No gelato alla crema)	60	360	420
Totale	200	400	600

Prevalenza di esposti al gelato alla crema tra i casi = $140/200 = 70\%$

Prevalenza di esposti al gelato alla crema tra i controlli = $40/400 = 10\%$

=

**C'è una forte evidenza che il gelato alla crema sia stato contaminato
E' utile segnalare che potrebbero esservi anche altri alimenti contaminati,
poiché vi sono 60 malati che non hanno consumato il gelato alla crema.**

STUDI CASO-CONTROLLO: esempio tipico

Tabella 2X2

	Casi (intossicazione alimentare)	Controlli (sani)	Totale
Esposti (tartine al salmone)	200	10	210
Non esposti (No tartine salmone)	0	390	390
Totale	200	400	600

Prevalenza di esposti alle tartine tra i casi = $200/200 = 100\%$

Prevalenza di esposti alle tartine tra i controlli = $10/400 = 2.5\%$

=

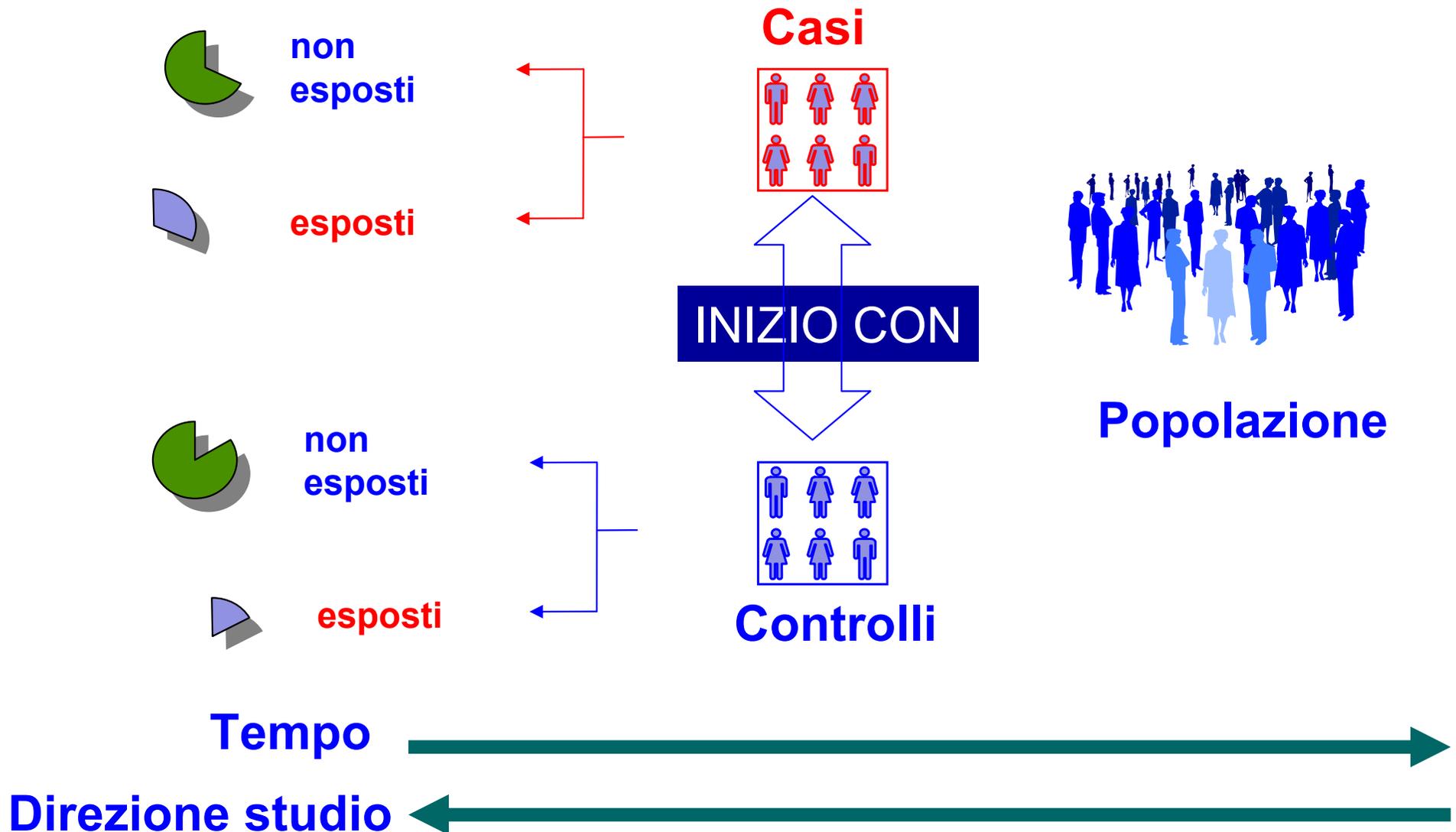
C'è una evidenza schiacciante che le tartine siano stato contaminato

Bias ecologico - confondimento

Occorre riconsiderare la relazione tra gelato alla crema e malattia

STUDI CASO-CONTROLLO

METODOLOGIA



- selezionare i casi "incidenti" e, possibilmente, tutti i casi della popolazione
- selezionare controlli adatti, dalla popolazione che ha dato origine ai casi

STUDI CASO-CONTROLLO

VANTAGGI

- **Relativa semplicità**
- **Spesso di breve durata**
- **Spesso costi limitati**
- **Essenziale per valutare malattie rare**
- **Possibilità di valutare il ruolo di fattori di rischio multipli**

SVANTAGGI

- **Non consentono il calcolo della frequenza di malattia (prevalenza e incidenza)**
- **Non utilizzabili per valutare esposizioni rare**
- **Dati relativi all'esposizione non sempre attendibili**

STUDI CASO-CONTROLLO: esempio

Mobile phone use and risk of glioma in adults: case-control study

Sarah J Hepworth, Minouk J Schoemaker, Kenneth R Muir, Anthony J Swerdlow, Martie J A van Tongeren, Patricia A McKinney

BMJ, doi:10.1136/bmj.38720.687975.55 (published 20 January 2006)

Factor and level of exposure	Cases (n=966)	Controls (n=1716)
Frequency of use:		
Never/non-regular	456 (47.2)	818 (47.7)
Regular	508 (52.6)	898 (52.3)
Not known	2 (0.2)	0
Years since first use:		
Never/non-regular	456 (47.2)	818 (47.7)
1.5-4‡	271 (28.1)	515 (30.0)
5-9	170 (17.6)	270 (15.7)
≥10	66 (6.8)	112 (6.5)
Not known	3 (0.3)	1 (0.1)
Lifetime years of use:		
Never/non-regular	456 (47.2)	818 (47.7)
0.5-4	342 (35.4)	623 (36.3)
5-9	115 (11.9)	206 (12.0)
≥10	48 (5.0)	67 (3.9)
Not known	5 (0.5)	2 (0.1)
Cumulative hours of use§:		
Never/non-regular	456 (47.2)	818 (47.7)
≤99	225 (23.3)	444 (25.9)
99-≤544	128 (13.3)	218 (12.7)
>544	135 (14.0)	217 (12.6)
Not known	22 (2.3)	19 (1.1)

- Gli autori hanno intervistato 966 casi (persone con glioma) e 1716 controlli (persone sane), simili per età, sesso, ed area di provenienza, per valutare se i casi avessero in passato, fatto un uso maggiore del cellulare
- Come si può notare nella Tabella, le varie tabelle 2X2 mostrate, relativamente all'uso di cellulare (frequency of use), agli anni di utilizzo (lifetime years of use), e alle ore di utilizzo (cumulative hours of use), mostrano percentuali molto simili di tutti questi fattori
- Gli autori concludono, di conseguenza, che non sembra esservi alcuna relazione tra l'uso di telefono cellulare e glioma
- Gli autori segnalano, comunque, la possibilità di un bias dovuto a ricordi alterati

STUDI DI COORTE (o di incidenza)

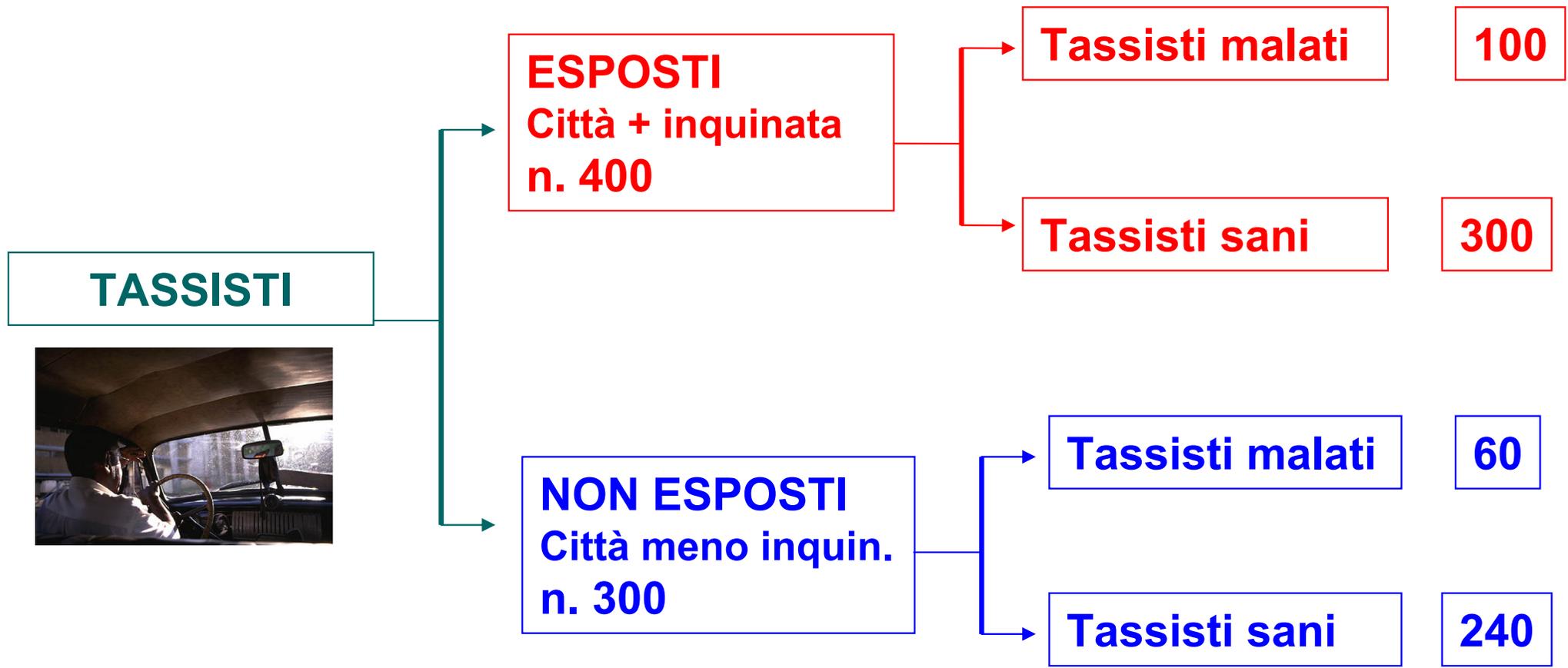
OBIETTIVI

```
graph TD; A[OBIETTIVI] --> B[Calcolare il tasso di incidenza o di mortalità in coorti costituite da soggetti esposti e non esposti ad un determinato fattore di rischio]; A --> C[Valutare l'associazione tra fattori di rischio e malattie confrontando i tassi di incidenza tra i soggetti esposti e non esposti];
```

Calcolare il tasso di incidenza o di mortalità in coorti costituite da soggetti esposti e non esposti ad un determinato fattore di rischio

Valutare l'associazione tra fattori di rischio e malattie confrontando i tassi di incidenza tra i soggetti esposti e non esposti

STUDI DI COORTE: ESEMPIO



STUDI DI CORTE: esempio tipico

Tabella 2X2

	Malati (patologia respiratoria)	Non malati	Totale
Esposti (residenti in città inquinate)	100	300	400
Non esposti (città meno inquinate)	60	240	300
Totale	160	540	700

Incidenza di patologie respiratorie nei tassisti di città più inquinate = $100/400 = 25\%$

Incidenza di pat. respiratorie nei tassisti di città meno inquinate = $60/300 = 20\%$

=

**Più di un tassista su 4 si ammala nei sei mesi invernali
Sembra esservi un differenza tra città più e meno inquinate**

STUDI DI COORTE

METODOLOGIA



Tempo



Direzione studio



STUDI DI COORTE

VANTAGGI

- **Calcolo diretto dei tassi di incidenza nei gruppi esposti (a diversi gradi) e non esposti**
- **Valutazione attendibile dei nuovi casi di malattia e dei fattori di rischio**
- **Possibilità di valutare il ruolo di fattori di esposizione rari**
- **Possibilità di valutare il ruolo di fattori di esposizione su patologie multiple**

SVANTAGGI

- **Spesso di lunga durata (es. leucemie-rx)**
- **Laboriosa organizzazione**
- **Spesso costi elevati**
- **Possibilità di perdita dei soggetti al follow-up**
- **Non utilizzabili per valutare malattie rare**

STUDI DI CORTE: esempio reale

Published by Oxford University Press on behalf of the International Epidemiological Association
© The Author 2005; all rights reserved. Advance Access publication 19 January 2005

International Journal of Epidemiology 2005;34:413–421
doi:10.1093/ije/dyh405

CARDIOVASCULAR DISEASE

Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the CUORE Cohort Study prediction equation

Marco Ferrario,^{1*} Paolo Chiodini,² Lloyd E Chambless,³ Giancarlo Cesana,² Diego Vanuzzo,⁴ Salvatore Panico,⁵ Roberto Segà,² Lorenza Pilotto,⁴ Luigi Palmieri⁶ and Simona Giampaoli⁶ for the CUORE Project Research Group

- **Nello studio CUORE, Ferrario e colleghi dell'Istituto Superiore di Sanità hanno seguito per una media di 9 anni, ricavando i dati da SDO e registri di morte, 6865 maschi anziani provenienti da tutta Italia (selezionati in base alla disponibilità di dati – questo potendo essere un bias), per valutare i fattori di rischio per malattie cardiovascolari.**
- **I risultati sono stati esposti sotto forma di diverse tabelle 2X2**

STUDI DI CORTE: esempio reale

Table 2 Person-years, number of events, and age-adjusted 10-year event incident rates, by risk factor categories (the CUORE project)

Risk factors	Categories	Person-years	No. of events (%)	Rates (per 100 person-years)
Cigarette smoking	Never smoker	14 861	39 (12)	1.9
	Past smoker	21 077	111 (36)	3.0
	Current smoker	24 301	162 (52)	4.6
Prevalence of diabetes	No	57 301	283 (91)	3.3
	Yes	2938	29 (9)	5.1
Hypertension medications	No	55 277	249 (80)	3.1
	Yes	4962	63 (20)	6.2
Family history of CHD	No	49 805	238 (76)	3.1
	Yes	10 434	74 (24)	4.6

- **Come si può notare, la percentuale (incidenza) di patologie cardiovascolari è nettamente più elevata nei soggetti diabetici (esposti) rispetto ai non diabetici (non esposti), così come negli ipertesi (esposti) rispetto ai non ipertesi (non esposti)**
- **Gli autori concludono, ovviamente con metodi assai più sofisticati, che diabete e ipertensione sono condizioni che determinano un maggior rischio di patologia cardiovascolare**
- **In questo caso, si può affermare che il nesso è causale**

Principali misure epidemiologiche: Misure di frequenza e associazione

Lamberto Manzoli

Maria Elena Flacco



MISURE DI FREQUENZA DI MALATTIA

Tipi di misure quantitative

FREQUENZA ASSOLUTA

FREQUENZA RELATIVA (o PROPORZIONE)

RAPPORTO

TASSO

ha il tempo come dimensione essenziale; il possibile range di valori che può assumere va da 0 a infinito

PREVALENZA

Il rapporto tra il numero di malati presenti in una popolazione in un certo periodo ed il totale dei soggetti (malati e non) in quella popolazione in quel periodo

$$\text{Prevalenza} = \frac{\text{Numero dei casi di malattia presenti nella popolazione in un dato periodo}}{\text{Numero totale di individui nella popolazione in quel periodo}}$$

PREVALENZA: esempio

Smoking behaviour, cessation attempts
and the influence of parental smoking in older
adult women: a cross-sectional analysis from Italy

Public Health (2005) 119, 670-678

L. Manzoli^{a,*}, P. Di Giovanni^a, V. Dragani^a, M.G.F. Ferrandino^a,
J.P. Morano^b, I. Rauti^c, F. Schioppa^a, F. Romano^a, T. Staniscia^a

Table 1 Prevalence of current, former and never smokers in the overall sample, according to selected variables.

Variables	Total sample (<i>n</i> ^a)	Current smokers (%)	Former smokers (%)	Never smokers (%)
Overall sample	9708	15.6	12.4	72.0

- Nello studio di Manzoli e colleghi, è stata valutata la percentuale di fumatori tra le donne abruzzesi anziane nel 2001-2002
- Come si può notare nella tabella, la prevalenza di fumatrici (current smokers) in quel periodo è pari a 15.6%, mentre le ex-fumatrici (former smokers) sono il 12.4%, e le non fumatrici il restante 72%
- La prevalenza viene spesso misurata anche in classi di età diverse o a seconda di altri fattori, costruendo le già accennate tabelle 2X2:

Marital status*

Married	7680	15.0	12.4	72.6
Divorced/separated	207	31.5	20.4	48.1
Widowed	1395	14.2	11.6	74.2
Single	424	22.2	10.9	66.9

PREVALENZA

Come si può facilmente evincere, la prevalenza è:

- una proporzione (valori tra 0 e 1; 0 e 100%)
- una stima della probabilità che, ad un dato momento, un individuo appartenente alla popolazione in studio sia malato
- approssimativamente correlata al tasso di incidenza secondo la formula:
prevalenza = tasso di incidenza x d
(d = durata della malattia)

INCIDENZA (CUMULATIVA)

Il rapporto tra il numero di nuovi casi di malattia verificatasi in un determinato periodo di tempo e la popolazione sana, a rischio d'insorgenza di tale malattia durante tale periodo

**Incidenza
cumulativa =**

**Numero di nuovi casi di malattia verificatasi
durante un dato intervallo di tempo**

**Numero di individui a rischio di ammalarsi
* nella popolazione all'inizio del periodo di
tempo considerato**

* Le persone già malate (per quella specifica patologia) all'inizio dello studio devono essere escluse dal conteggio, perché non possono riammalarsi

STUDI DI CORTE: esempio reale

Table 2 Person-years, number of events, and age-adjusted 10-year event incident rates, by risk factor categories (the CUORE project)

Risk factors	Categories	Person-years	No. of events (%)	Rates (per 100 person-years)
Cigarette smoking	Never smoker	14 861	39 (12)	1.9
	Past smoker	21 077	111 (36)	3.0
	Current smoker	24 301	162 (52)	4.6
Prevalence of diabetes	No	57 301	283 (91)	3.3
	Yes	2938	29 (9)	5.1
Hypertension medications	No	55 277	249 (80)	3.1
	Yes	4962	63 (20)	6.2
Family history of CHD	No	49 805	238 (76)	3.1
	Yes	10 434	74 (24)	4.6

- **Come si può notare, la percentuale (incidenza) di patologie cardiovascolari è nettamente più elevata nei soggetti diabetici (esposti) rispetto ai non diabetici (non esposti), così come negli ipertesi (esposti) rispetto ai non ipertesi (non esposti)**

INCIDENZA (CUMULATIVA)

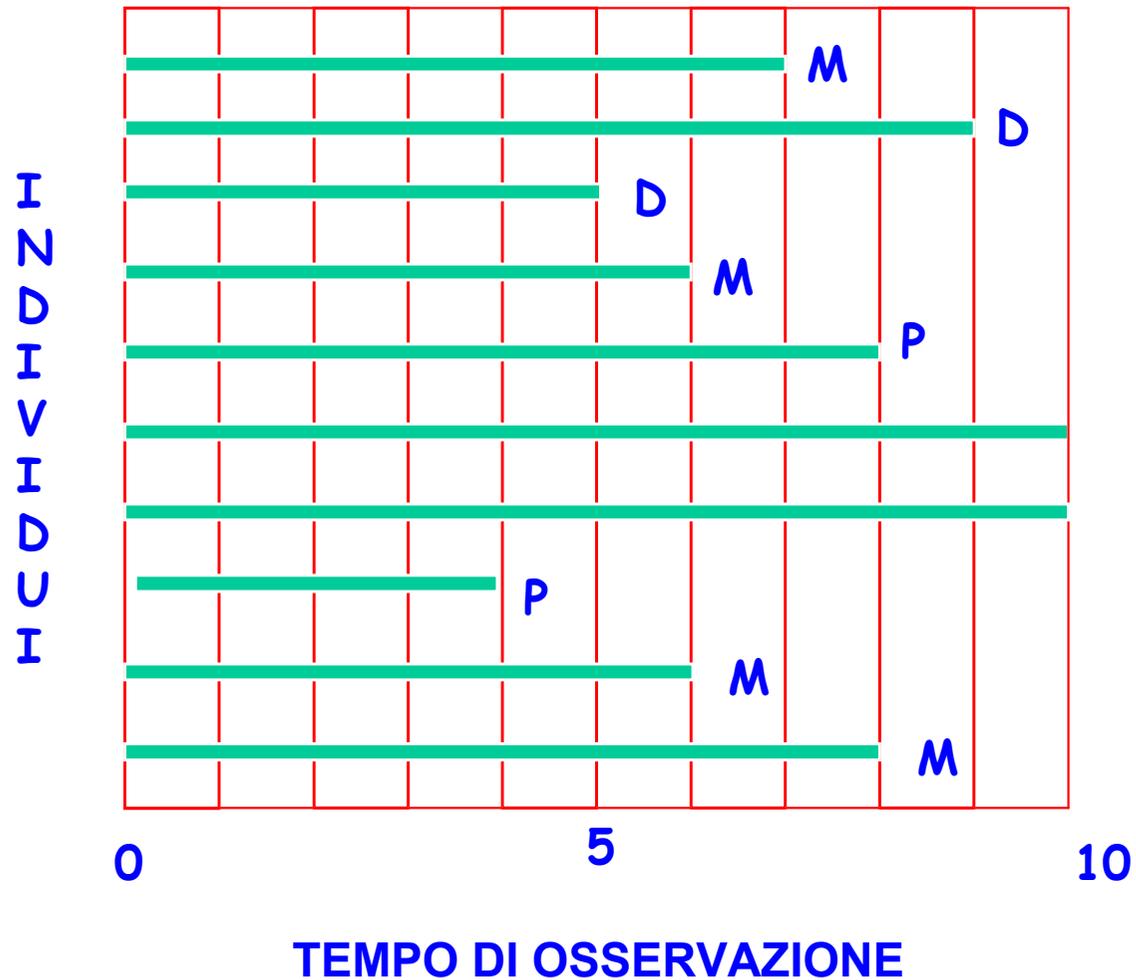
- è una proporzione (valori tra 0 e 1; 0 e 100%)
- è una stima della probabilità, per i soggetti che ancora non hanno contratto la malattia, di ammalarsi durante un dato periodo di tempo
- Al contrario della prevalenza, essa è quindi una stima della probabilità di ammalarsi, non di essere malati, ed è utile per comprendere, ad esempio, la contagiosità di una malattia, così come la prevalenza è invece utile per capire la diffusione complessiva di una malattia in una popolazione

TASSO DI INCIDENZA

Numero di nuovi eventi verificatisi in un determinato periodo di tempo in una data popolazione, diviso per il “tempo di osservazione” accumulatosi durante l’intervallo considerato

Numero di nuovi casi di malattia verificatisi durante un dato intervallo di tempo

$$\text{Tasso di incidenza} = \frac{\text{Numero di nuovi casi di malattia verificatisi durante un dato intervallo di tempo}}{\text{Totale – anni (o mesi) di osservazione}}$$



M: Malato D: Deceduto P: Perso al follow-up

4

$$7 + 9 + 5 + 6 + 8 + 10 + 10 + 4 + 6 + 8$$

= 4/73 persone-mesi di osservazione
(5.5 nuovi malati ogni 100 m osservaz.)

**Misure di associazione,
concetto di bias e confondimento**

Lamberto Manzoli

Maria Elena Flacco

RISCHIO RELATIVO (RR)

STIMA LA FORZA DELL'ASSOCIAZIONE TRA FATTORE DI RISCHIO E MALATTIA

		malattia		
		+	-	
esposizione	+	a	b	a+b
	-	c	d	c+d
		a+c	b+d	a+b+c+d

$$RR = \frac{\text{incidenza cumulativa negli esposti}}{\text{incidenza cumulativa nei non esposti}} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

STUDI DI CORTE: esempio tipico

Tabella 2X2

	Malati (patologia respiratoria)	Non malati	Totale
Esposti (residenti in città inquinate)	100	300	400
Non esposti (città meno inquinate)	60	240	300
Totale	160	540	700

Incidenza di patologie respiratorie nei tassisti di città più inquinate = $100/400 = 25\%$

Incidenza di pat. respiratorie nei tassisti di città meno inquinate = $60/300 = 20\%$

=

RR di sviluppare patologie respiratorie = $25\% / 20\% = 1.25$

Gli esposti (tassisti di città inquinate) hanno 1.25 volte il rischio di sviluppare patologie respiratorie rispetto ai non esposti – 25% di rischio in più

RISCHIO RELATIVO (RR)

RR = 1



L'ESPOSIZIONE NON E' ASSOCIATA ALLA MALATTIA, NON INFLUENZA LO SVILUPPO DELLA MALATTIA

RR > 1



L'ESPOSIZIONE E' ASSOCIATA AD UN MAGGIOR RISCHIO DI MALATTIA – FATTORE DI RISCHIO

RR < 1



L'ESPOSIZIONE E' ASSOCIATA AD UN MINOR RISCHIO DI MALATTIA – FATTORE PROTETTIVO

ODDS RATIO (OR)

STIMA APPROSSIMATA DEL RR E MISURA DELLA FORZA DI ASSOCIAZIONE TRA FATTORE DI RISCHIO E MALATTIA

		malattia	
		+	-
esposizione	+	a	b
	-	c	d

$$\text{OR} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

STUDI CROSS-SECTIONAL: Esempio tipico

Tabella 2X2

	Malati (forte stress)	Non Malati (non stressati)	Totale
Esposti (Fumatori)	50	250	300
Non esposti (Non fumatori)	21	679	700
Totale	71	929	1000

Risultati dello studio:

Percentuale (prevalenza) di stressati negli esposti (fumatori) = $50/300 = 16.7\%$

Percentuale (prevalenza) di stressati nei non esposti (non fumatori) = $21/700 = 3\%$

=

Rischio Relativo (RR) di essere stressati = $16.7\% / 3\% = 5.6$ (NON UTILIZZABILE)

Odds Ratio (OR) di essere stressati = $(50 \times 679) / (21 \times 250) = 6.5$

Gli esposti (fumatori) hanno circa 6 volte il rischio di essere stressati rispetto ai non esposti (non fumatori) – 500% di rischio in più

ODDS RATIO (RR)

OR = 1



L'ESPOSIZIONE NON E' ASSOCIATA ALLA MALATTIA, NON INFLUENZA LO SVILUPPO DELLA MALATTIA

OR > 1



L'ESPOSIZIONE E' ASSOCIATA AD UN MAGGIOR RISCHIO DI MALATTIA – FATTORE DI RISCHIO

OR < 1



L'ESPOSIZIONE E' ASSOCIATA AD UN MINOR RISCHIO DI MALATTIA – FATTORE PROTETTIVO

RR (Rischio Relativo – Relative Risk): esempio reale

J Epidemiol Community Health 1999;53:765–774

765

Socioeconomic and demographic predictors of mortality and institutional residence among middle aged and older people: results from the Longitudinal Study

Elizabeth Breeze, Andy Sloggett, Astrid Fletcher

Characteristic in 1971

RR†

Characteristic in 1971	RR†
<i>Men</i>	
<i>Marital status/whether alone</i>	
Married/cohabiting	1.00
Single	
alone	1.26
not alone	1.34
Widowed	
alone	1.17
not alone	1.29
Divorced/separated	
alone	1.26
not alone	1.31

In questo studio di corte, gli autori hanno seguito migliaia di persone anziane per valutare l'associazione tra stato civile e mortalità

Come si può notare nel frammento di tabella riassuntiva, Breeze e colleghi hanno espresso i risultati in termini di RR di morte, ove i non esposti sono coloro che nel 1971 erano sposati, mentre gli esposti sono coloro che nel 1971 erano single (soli o meno), o vedovi-widowed (soli o meno) o divorziati/separati (soli o meno). Tutti i RR che vediamo sono calcolati creando tabelle 2X2 con gli individui “sposati” come “non esposti” e, di volta in volta, single soli, single non soli, vedovi soli, vedovi non soli etc. come “esposti”.

Gli autori concludono che, ad esempio, i single soli (alone) hanno il 26% di probabilità di morte in più rispetto agli sposati; i single non soli (not alone) hanno il 34% di rischio di morte in più rispetto agli sposati; i vedovi non soli (not alone) hanno invece il 29% di rischio di morte in più rispetto agli sposati, etc.

OR (Odds Ratio): esempio reale


ELSEVIER

Social Science & Medicine 60 (2005) 989–997


MEDICINE
www.elsevier.com/locate/socscimed

Individual, household and neighborhood socioeconomic status and mortality: a study of absolute and relative deprivation

Dena H. Jaffe^{a,*}, Zvi Eisenbach^b, Yehuda D. Neumark^a, Orly Manor^a

	Model 1 OR (95% CI)
Not married	1.17 (1.06, 1.29)

Identico tipo di studio ed obiettivo del precedente

Jaffe e colleghi hanno però espresso i risultati in termini di OR,

Per il momento, i valori messi tra parentesi non sono da considerare, essi rappresentano dati importanti per l'interpretazione dello studio, che verranno tuttavia trattati più avanti (lezione n. 6)

Le misure di Rischio Relativo

- Il Rischio Relativo (in inglese Relative Risk) è in realtà un concetto più ampio, che include anche altre misure, non trattate in questo corso
- Poiché, tuttavia, l'interpretazione è molto simile, vale la pena elencarle:
 - Risk Ratio (RR)
 - Odds Ratio (OR)
 - Hazard Ratio (HR)
 - Incidence Rate Ratio (IRR)
 - Standardized Incidence Ratio (SIR)
 - Standardized Mortality Ratio (SMR)

HR (Hazard Ratio): esempio reale

Perception of Unmet Basic Needs as a Predictor of Mortality Among Community-Dwelling Older Adults

| Dan G. Blazer, MD, PhD, Natalie Sachs-Ericsson, PhD, and Celia F. Hybels, PhD

February 2005, Vol 95, No. 2 | American Journal of Public Health

	Hazard Ratio (95% Confidence Interval)
Unmarried ^b	1.29 (1.14, 1.47)

Identico tipo di studio ed obiettivo dei precedenti

Blazer e colleghi hanno tuttavia espresso i risultati in termini di HR, una misura ancora più precisa del RR (poiché basata sul tasso di incidenza anziché sull'incidenza cumulativa) ma di uguale interpretazione

IRR (Incidence Rate Ratio): esempio reale

Population Studies, Vol. 59, No. 1, 2005, pp. 99–115



Differences in mortality by marital status in Finland from 1976 to 2000: Analyses of changes in marital-status distributions, socio-demographic and household composition, and cause of death

Pekka Martikainen^{1,2}, Tuija Martelin³, Elina Nihtilä¹, Karoliina Majamaa¹ and Seppo Koskinen³

Table 3 Relative mortality rates

Model 1	
Age	
<i>Men</i>	
1976–80	
Married	1.00
Never married	1.32*
Divorced	1.44*
Widowed	1.22*

Identico tipo di studio ed obiettivi dei precedenti

Martikainen e colleghi hanno tuttavia espresso i risultati in termini di IRR o “Relative Mortality Rates” (nome diverso per uguale misura)

Questa è di nuovo una misura più precisa del RR, ma di uguale interpretazione

Non è riportata una sola tabella 2X2 (come nelle due diapositive precedenti) ove si confronta la mortalità tra sposati e non sposati, bensì più tabelle 2X2 (come nella diapositiva 8),

E' utile notare come certe volte il dato dei non esposti, che è sempre 1, viene mostrato, come in questo e nell'esempio in diapositiva 8, e certe volte invece è omesso poiché considerato ovvio (come negli esempi in diapositive 9 e 10).

L'importanza di quantificare, i trucchi ...



di Arnaldo D'Amico

Mal di testa e emicrania sono confuse

La metà circa dei cittadini italiani non sa distinguere l'emicrania dal comune mal di testa. Una confusione pericolosa perché i farmaci che contrastano l'emicrania non hanno effetti sul mal di testa e viceversa. E così molti pazienti prendono inutilmente cure con notevoli effetti collaterali. A fotografare il grado di conoscenza dell'emicrania da parte degli italiani è un'indagine dell'istituto Gik Eurisko e presentata nei giorni scorsi a Roma.

Il quadro che emerge è allarmante. Nonostante l'emicrania sia frequente (si stimano 6 milioni di italiani affetti), fastidiosa, invalidante, e come termine sia nota a tutti, ben il 45% ha poi ammesso di non sapere come distinguere dal semplice mal di testa. La media sale nel Centro Italia, come nel Lazio dove il 55% degli intervistati ammette di avere le idee confuse. Il 71% degli interpellati non sa che esiste un trattamento di profilassi in grado di prevenire gli attacchi, mentre solo il 16% si è rivolto al neurologo e il 3% a un centro specializzato.

«Questi dati», afferma Vincenzo Guidetti, docente di Neuropsichiatria alla Sapienza di Roma, «dimostrano che bisogna fare ancora di più per informare correttamente la popolazione su queste sindromi».

Medicina
giramondo

Cagliari, scoperto un gene della statura

In uno studio condotto su più di 35.000 persone, un gruppo di ricercatori italiani dell'Istituto di Neurogenetica e Neurofarmacologia (INN) del Consiglio Nazionale delle Ricerche di Cagliari, in collaborazione con altri gruppi internazionali, ha scoperto una porzione del Dna che ha influenza sulla statura dell'individuo. Per la precisione si tratta di una variazione della struttura di un gene già nota per la sua presenza ricorrente in soggetti affetti da osteoartrite.

«Fino ad ora si conosceva solo un altro gene responsabile della variazione nella statura», spiega la ricercatrice Serena Sanna dell'INN-GNR, «Si sa che i fattori genetici sono responsabili per almeno l'80 per cento della variazione dell'altezza tra le persone. Ma non si sa con precisione quali sono e come agiscono. Le nuove varianti ge-



niche da noi identificate, insieme con quelle presenti nel gene HMG2A recentemente scoperte da un altro gruppo di ricerca con cui collaboriamo sono responsabili per meno dell'1 per cento della variazione dell'altezza. Ovviamente questa scoperta è l'inizio di un lungo lavoro di ricerca. Conoscere tutti i geni legati alla statura permetterà, per esempio, di evitare la corsa fre-

netica alla ricerca di eventuali disfunzioni, quali disordini del metabolismo, per spiegare la crescita più lenta del neonato. La risposta sarà semplicemente scritta nel suo Dna».

Lo studio è frutto di un'innovativa collaborazione internazionale di sette gruppi di ricerca. I ricercatori dell'INN hanno iniziato studiando il genoma di 4.300 volontari di origine sarda e provenienti in particolare dalla regione dell'Ogliastra, già coinvolti nel progetto ProgeNIA (nome negli Stati Uniti anche come SardinIA).

I loro dati sono stati poi combinati con quelli del gruppo FUSION, uno studio sul diabete mellito in Finlandia, che comprende più di 2.300 persone. I risultati iniziali sono stati poi replicati e confermati in altri 24.000 individui di origine europea e circa 4.000 afro-americani.



Grassi "cattivi" e vino rosso

RICERCATORI israeliani hanno dimostrato che i polifenoli, molecole presenti nel vino rosso, nella frutta e nella verdura, prevengono l'accumulo nel sangue dei tossici derivati dai cibi grassi. La ricerca è stata pubblicata su *The Faseb Journal*. A 10 volontari amboessosi sono stati dati diversi tipi di pasti grassi accompagnati in diverse combinazioni da vino rosso e/o polifenoli. Poi sono stati misurati i livelli nel sangue di malondialdeide (Mda), un sottoprodotto naturale della digestione dei grassi, responsabile dell'aumento dei rischi legati a malattie cardiache e croniche. La Mda è risultata proporzionalmente più bassa in chi assumeva più polifenoli, indipendentemente se da soli o nel vino.

Fegato, nuova tecnica chirurgica

CONTRO il cancro al fegato è stata messa a punto in Italia una nuova metodica, ad opera di Guido Torzilli dell'istituto clinico Humanitas di Rozzano (Milano), che promette interventi meno invasivi e più sicuri. Nel nostro Paese l'epatocarcinoma colpisce 5-20 persone su 10 mila abitanti (è l'incidenza più alta d'Europa). Il fegato poi è spesso sede di metastasi provenienti da tumori in altre parti del corpo. Ad esempio, nel 20-40% dei malati di cancro colorettoleale di ha almeno una metastasi epatica. La tecnica milanese, battezzata "Serp" (Systemic Extended Right Posterior Sectionectomy) e utilizza l'ecografia per guidare la mano del chirurgo, è stata appena pubblicata sugli *Annals of Surgery*.

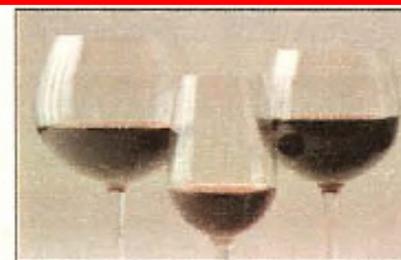
La metodica, si legge in una nota di Humanitas, consente di intervenire in modo mirato sul fegato offrendo maggiori possibilità di cura ai pazienti affetti da tumore.

Si tratta della prima valida alternativa all'intervento tradizionale noto come epatectomia destra (la rimozione della metà destra, la più grande, dell'organo). «Grazie all'ecografo, per noi chirurghi una sorta di navigatore satellitare», spiega Torzilli, capo sezione di chirurgia epatica, «abbiamo trovato una nuova strada più breve e sicura, in grado di

risparmiare il tessuto epatico sano, senza tuttavia compromettere la radicalità dell'asportazione del tumore». «La Serp», prosegue Torzilli, «prevede un approccio del tutto diverso rispetto a quello chirurgico classico: risparmiare al massimo la parte di fegato che si asporta. E proprio per questo è

l'intervento più sicuro ad oggi eseguito con successo su 21 pazienti con epatocarcinoma o metastasi, senza mortalità né morbidità maggiore. La tradizionale epatectomia destra, invece, si associa a un rischio di mortalità e postoperatoria pari al 5-10%».

Per contenere questo rischio, da 15-20 anni si fa l'embolizzazione portale, ossia l'iniezione di sostanze in grado di chiudere i vasi che portano il sangue alla parte destra del fegato - quella che poi si asporta - in modo da indurire la crescita della parte dell'organo che si intende lasciare. Ma questa strada presenta dei limiti. La crescita della parte sinistra del fegato può, in caso di malattia metastatica, esporre al rischio di uno sviluppo più rapido anche di eventuali metastasi occulte presenti nel fegato da preservare. Inoltre richiede 20-30 giorni, ritardando così l'asportazione e può non essere sufficiente in termini di volume, vanificando la radicalità dell'asportazione.



Grassi "cattivi" e vino rosso

RICERCATORI israeliani hanno dimostrato che i polifenoli, molecole presenti nel vino rosso, nella frutta e nella verdura, prevengono l'accumulo nel sangue dei tossici derivati dai cibi grassi. La ricerca è stata pubblicata su *The Faseb Journal*. A 10 volontari amboessosi sono stati dati diversi tipi di pasti grassi accompagnati in diverse combinazioni da vino rosso e/o polifenoli. Poi sono stati misurati i livelli nel sangue di malondialdeide (Mda), un sottoprodotto naturale della digestione dei grassi, responsabile dell'aumento dei rischi legati a malattie cardiache e croniche. La Mda è risultata proporzionalmente più bassa in chi assumeva più polifenoli, indipendentemente se da soli o nel vino.

Il pesce
nel latte

...

Association Between Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Risk of Major Cardiovascular Disease Events

A Systematic Review and Meta-analysis

Context Considerable controversy exists regarding the association of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and major cardiovascular end points.

Objective To assess the role of omega-3 supplementation on major cardiovascular outcomes.

Data Sources MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials through August 2012.

Study Selection Randomized clinical trials evaluating the effect of omega-3 on all-cause mortality, cardiac death, sudden death, myocardial infarction, and stroke.

Data Extraction Descriptive and quantitative information was extracted: absolute

Conclusion Overall, omega-3 PUFA supplementation was not associated with a lower risk of all-cause mortality, cardiac death, sudden death, myocardial infarction, or stroke based on relative and absolute measures of association.

multiple comparisons.

Data Synthesis Of the 3635 citations retrieved, 20 studies of 68 680 patients were included, reporting 7044 deaths, 3993 cardiac deaths, 1150 sudden deaths, 1837 myocardial infarctions, and 1490 strokes. No statistically significant association was observed with all-cause mortality (RR, 0.96; 95% CI, 0.91 to 1.02; risk reduction [RD] -0.004, 95% CI, -0.01 to 0.02), cardiac death (RR, 0.91; 95% CI, 0.85 to 0.98; RD, -0.01; 95% CI, -0.02 to 0.00), sudden death (RR, 0.87; 95% CI, 0.75 to 1.01; RD, -0.003; 95% CI, -0.012 to 0.006), myocardial infarction (RR, 0.89; 95% CI, 0.76 to 1.04; RD, -0.002; 95% CI, -0.007 to 0.002), and stroke (RR, 1.05; 95% CI, 0.93 to 1.18; RD, 0.001; 95% CI, -0.002 to 0.004) when all supplement studies were considered.

Conclusion Overall, omega-3 PUFA supplementation was not associated with a lower risk of all-cause mortality, cardiac death, sudden death, myocardial infarction, or stroke based on relative and absolute measures of association.

Altri casi “famosi”



06/03/2009

◆ **TROPPE BUGIE NEGLI SPOT DI DANACOL E PRO-ACTIV . MULTA DA 400 MILA €**

L'Antitrust ha censurato pesantemente le pubblicità degli yogurt anticolesterolo Danacol della Danone e Pro-Activ dell'Unilever. Le multe ammontano rispettivamente a 300 e a 100 mila euro, ma non serviranno a bonificare il mondo della pubblicità abituato a prendere in giro i consumatori con bugie di tutti i tipi .

STUDI DI EPIDEMIOLOGIA ANALITICA

VANTAGGI E SVANTAGGI

	STUDI		
	COORTE	CASO - CONTROLLO	TRASVERSALI
POSSIBILITA' DI PERDITA AL FOLLOW UP	elevata	-	-
VALUTAZIONE SEQUENZA TEMPORALE ESPOSIZIONE-MALATTIA	elevata	media	bassa
POSSIBILITA' DI STUDIARE GLI EFFETTI DI ESPOSIZIONI RARE	sì	no	no
POSSIBILITA' DI IDENTIFICARE FATTORI DI RISCHIO PER MALATTIE RARE	no	sì	no
TEMPI	lunghi	intermedi	brevi
COSTI	elevati	intermedi	bassi

Errori sistematici (BIAS)

BIAS DI SELEZIONE

Si verifica quando il reclutamento dei soggetti in uno studio non dipende solo dai criteri di inclusione (1), o quando i criteri di inclusione selezionano un campione che è molto diverso dalla popolazione alla quale i risultati dello studio sono diretti (2)

Esempio 1: l'inclusione di un caso in uno studio caso-controllo è influenzata dallo stato di esposizione

Esempio 2: Solo maschi sono ammessi in uno studio, i cui risultati sono applicati anche alle femmine

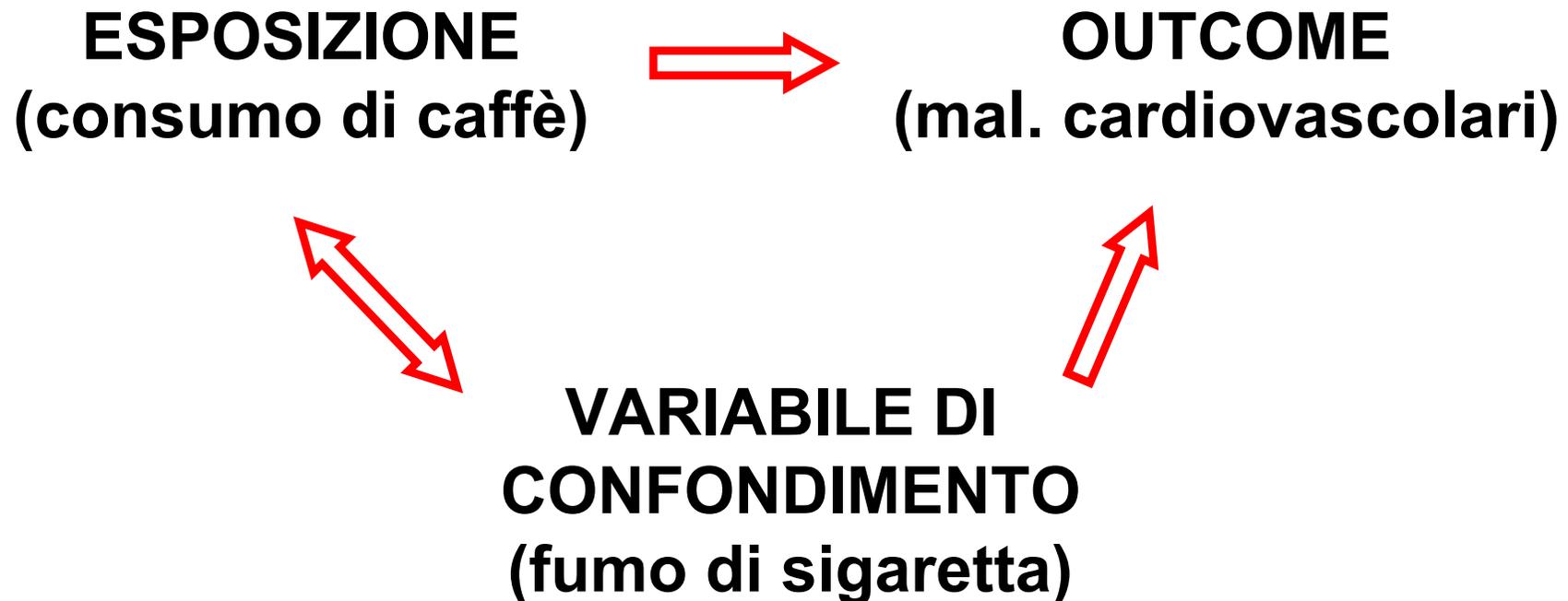
BIAS DI INFORMAZIONE (MISCLASSIFICAZIONE)

Si verifica quando i soggetti vengono erroneamente classificati relativamente allo stato di esposizione o di malattia

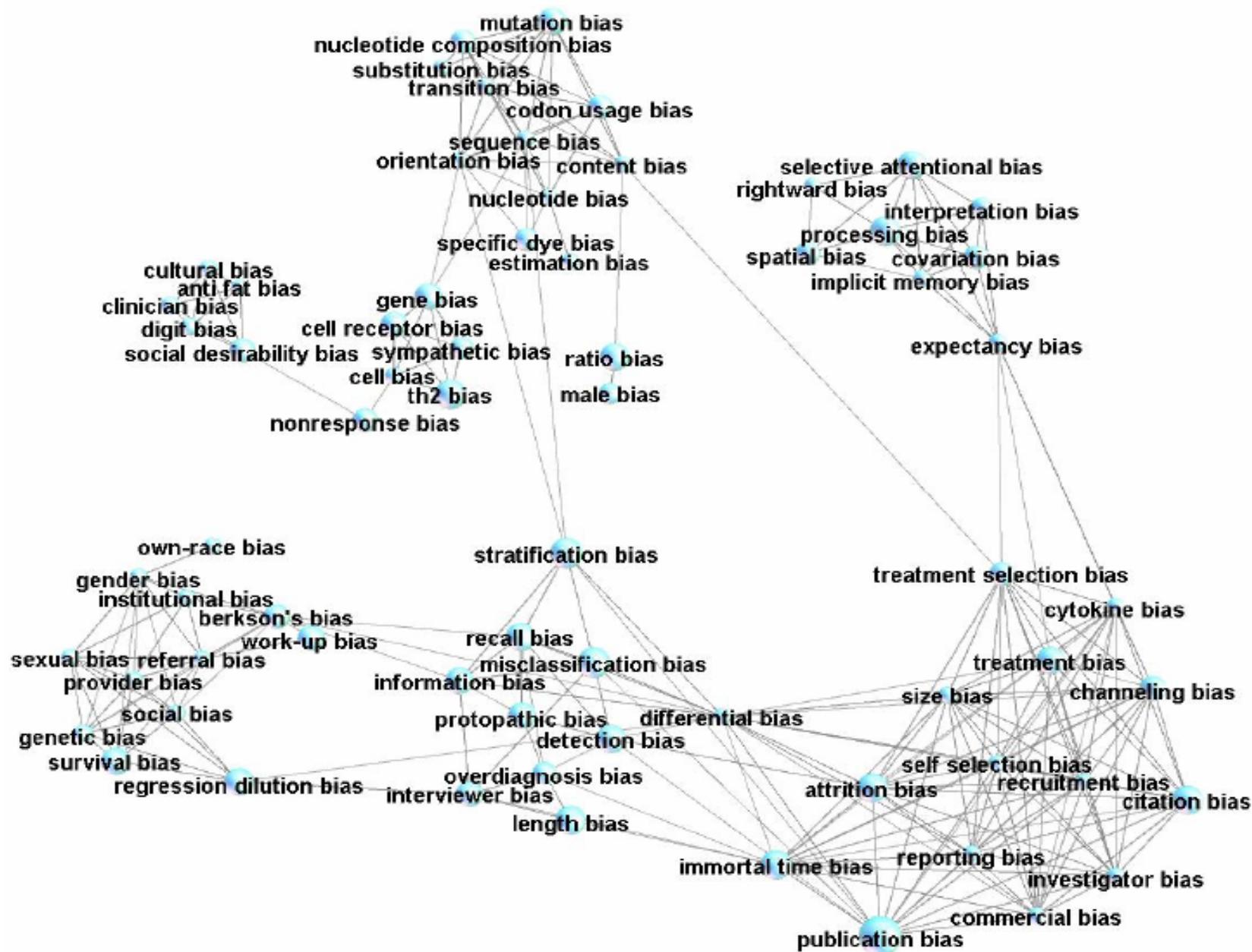
Esempio: il ricordo di un'esposizione può essere più probabile in uno dei gruppi selezionati (di solito i casi), o persone che mentono sul fumo ..27

Confondimento

Si verifica quando una “variabile esterna” modifica (annulla, riduce, aumenta) l’associazione tra esposizione e outcome



Mapping 235 biases in 17 million Pub Med papers



I tre step dell'Epidemiologia: le misure di associazione, il confondimento

1. Definire la DIREZIONE DELL'ASSOCIAZIONE tra esposizione e outcome ($RR > 1$ o $RR < 1$)
2. QUANTIFICARE LA FORZA DELL'ASSOCIAZIONE (RR)
3. TRASFERIRE I RISULTATI DEL CAMPIONE ALLA POPOLAZIONE (INFERENZA STATISTICA – Calcolo dei limiti di confidenza)

Concetto di inferenza statistica: il TERZO STEP

- Poiché quasi tutti gli studi sono svolti su campioni, non sulla popolazione generale, quando si devono trasferire i risultati del campione al totale della popolazione c'è sempre un margine di errore
- Questo margine di errore è più o meno grande a seconda della dimensione del campione, e della variabilità dei risultati tra i pazienti del campione
- Questo margine di errore si calcola attraverso test statistici e viene espresso tramite due valori, chiamati limiti di confidenza al 95% (nel senso che sono “sicuri” al 95%)
- L'incidenza di tumore nel nostro campione = 9% (IC 95%: 6%-12%)
- Significa che nel nostro campione hanno avuto il tumore il 9% dei soggetti, mentre la percentuale di soggetti che hanno il tumore nella popolazione generale (cioè, il valore “vero”) oscilla tra il 6 e il 12%
- Similmente:

RR = 0.64 (IC 95%: 0.49 – 0.79) o RR = 0.64 (IC 95%: 0.25 – 1.10)

- I risultati del primo sono statisticamente significativi, quelli del secondo studio, no
- Le conclusioni sono diametralmente opposte (il farmaco si da, il farmaco NON si da): Importanza del TERZO STEP dell'Epidemiologia

Concetto di inferenza statistica

Scrivere che

L'incidenza di tumore nel nostro campione = 5% (IC 95%: 3%-7%)

Significa che nel nostro campione hanno avuto il tumore il 5% dei soggetti, mentre la percentuale di soggetti che hanno il tumore nella popolazione generale oscilla tra il 3% ed il 7% - il valore vero è sicuramente compreso entro questi limiti di confidenza, sicuri al 95%

Similmente:

RR di tumore nel nostro campione = 0.64 (IC 95%: 0.49 – 0.79)

Significa che il RR del nostro campione è risultato 0.64 (gli esposti hanno il 36% in meno di rischio di ammalarsi dei non esposti), ma il RR di tumore dell'intera popolazione è compreso tra 0.49 e 0.79 (non sappiamo esattamente quale sia, ma sappiamo che è compreso in questo margine, con una sicurezza del 95%)

Concetto di inferenza statistica

RR = 0.64 (IC 95%: 0.49 – 0.79) o RR = 0.64 (IC 95%: 0.25 – 1.10)

Nel primo caso, essendo il valore reale di RR dell'intera popolazione compreso tra 0.49 e 0.79, ovvero comunque inferiore ad 1, si può affermare che il trattamento in esame ha sicuramente un effetto protettivo nella popolazione generale (in gergo si dice che l'effetto del trattamento è statisticamente significativo).

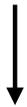
Nel secondo caso, invece, poiché i valori dei limiti di confidenza del RR sono uno sotto e l'altro sopra ad 1, non possiamo concludere che il trattamento ha alcun effetto significativo (pur non potendo escluderlo). Questo perché il valore reale di RR della popolazione può essere sia, ad esempio, 0.90 (ed in tal caso indicherebbe che l'esposizione ha un effetto protettivo), sia, ad es., 1.08 (ed in tal caso indicherebbe che l'esposizione è dannosa). Di conseguenza, non si può concludere nulla! (in gergo, si dice che i risultati dello studio non sono significativi)

Quando uno studio non è statisticamente significativo, che cosa significa?

L'esposizione non è associata ad un maggiore/minore rischio di malattia (o, se è un intervento, preventivo o curativo, semplicemente non è efficace)



Più frequente



Conclusioni CORRETTE

Lo studio non ha un campione abbastanza grande per poter dimostrare che esiste un'associazione significativa (mancanza di potenza statistica)



Frequente



Conclusioni ERRATE

Lo studio presenta dei bias notevoli, o confondimenti tali da non far emergere un'associazione che in realtà esiste ed è significativa



Frequente



Conclusioni ERRATE

La potenza statistica

- **L'intervallo di confidenza va calcolato sempre ed è una misura fondamentale, che ci permette di capire se le nostre stime sono precise o meno (se l'intervallo è stretto, sono ovviamente più precise, se è largo, meno)**
- **Se l'intervallo di confidenza è troppo largo (es. tra il 5% ed il 35%), il nostro campione era troppo piccolo, ed il margine di errore è risultato troppo ampio, per cui lo studio non è servito**
- **In termini tecnici, lo studio non ha potuto darci le indicazioni che speravamo, ed ha quindi avuto una “potenza statistica” insufficiente**
- **Per essere utili, gli studi devono avere una potenza statistica sufficiente, per cui il campione deve essere abbastanza grande per il nostro specifico quesito**
- **La dimensione del campione è quindi un parametro fondamentale, che si deve calcolare prima di fare ogni studio**

Esempi di studi sperimentali, ed inferenza

EFFICACY OF LIVE ATTENUATED, COLD-ADAPTED, TRIVALENT, INTRANASAL INFLUENZAVIRUS VACCINE IN CHILDREN

(N Engl J Med 1998;338:1405-12.)

THE EFFICACY OF LIVE ATTENUATED, COLD-ADAPTED, TRIVALENT, INTRANASAL INFLUENZAVIRUS VACCINE IN CHILDREN

ROBERT B. BELSHE, M.D., PAUL M. MENDELMAN, M.D., JOHN TREANOR, M.D., JAMES KING, M.D., WILLIAM C. GRUBER, M.D., PEDRO PIEDRA, M.D., DAVID I. BERNSTEIN, M.D., FREDERICK G. HAYDEN, M.D., KAREN KOTLOFF, M.D., KEN ZANGWILL, M.D., DOMINICK IACUZIO, PH.D., AND MARK WOLFF, PH.D.

Outcomes

RR e Limiti di Confidenza al 95%

TABLE 2. INCIDENCE OF RHINORRHEA OR NASAL CONGESTION, FEVER, AND DECREASED ACTIVITY AFTER THE FIRST DOSE OF LIVE ATTENUATED, COLD-ADAPTED INFLUENZAVIRUS VACCINE OR PLACEBO.*

DAY AFTER DOSE	RHINORRHEA OR NASAL CONGESTION		RELATIVE RISK (95% CI)	ADJUSTED P VALUE†	FEVER‡		RELATIVE RISK (95% CI)	ADJUSTED P VALUE†	DECREASED ACTIVITY		RELATIVE RISK (95% CI)	ADJUSTED P VALUE†
	VACCINE GROUP	PLACEBO GROUP			VACCINE GROUP	PLACEBO GROUP			VACCINE GROUP	PLACEBO GROUP		
	%				%				%			
1	15	16	1.0 (0.7-1.2)	1.0	1.8	1.4	1.3 (0.5-2.8)	1.0	2.2	3.1	0.7 (0.4-1.3)	1.0
2	27	18	1.5 (1.2-1.8)	0.001	6.5	1.6	4.1 (2.0-8.3)	<0.001	6.0	2.1	2.8 (1.5-5.2)	0.008
3	30	20	1.5 (1.2-1.8)	<0.001	3.6	2.4	1.5 (0.8-2.9)	1.0	4.5	2.7	1.6 (0.9-2.9)	0.9
4	26	21	1.2 (1.0-1.5)	0.6	2.1	2.7	0.8 (0.4-1.5)	1.0	3.5	2.5	1.4 (0.7-2.6)	1.0
5	24	24	1.0 (0.8-1.2)	1.0	2.0	2.8	0.7 (0.4-1.4)	1.0	2.8	2.5	1.1 (0.6-2.1)	1.0
6	24	22	1.1 (0.9-1.3)	1.0	2.0	1.9	1.0 (0.5-2.1)	1.0	2.3	1.4	1.7 (0.8-3.9)	1.0
7	26	22	1.2 (1.0-1.5)	0.7	1.3	1.8	0.7 (0.3-1.6)	1.0	2.3	0.8	3.0 (1.1-8.2)	0.3
8	30	22	1.4 (1.1-1.6)	0.01	1.2	1.4	0.9 (0.3-2.1)	1.0	2.6	1.0	2.7 (1.1-6.7)	0.3
9	29	21	1.3 (1.1-1.6)	0.02	1.6	1.2	1.3 (0.6-3.9)	1.0	2.0	1.0	2.1 (0.8-5.3)	1.0
10	26	20	1.3 (1.1-1.6)	0.1	1.2	1.4	0.9 (0.4-2.6)	1.0	1.9	1.2	1.6 (0.7-3.8)	1.0
Any day (1-10)	58	47	1.2 (1.1-1.4)	<0.001	15	11	1.4 (1.0-1.8)	0.05	16	12	1.3 (1.0-1.7)	0.06

*Values represent all reported results; more than 85 percent of the children had complete reporting of safety data. There were no significant differences in any of the variables, including rhinorrhea or nasal congestion, fever, and decreased activity on any day after the second dose. CI denotes confidence interval.

Sebbene questa tabella possa sembrare complessa, noi abbiamo ora tutte le conoscenze per poterla interpretare: vi sono tre diversi outcomes (congestione nasale, febbre - fever - e diminuzione delle attività -decreased activity - misurati in 10 giorni dopo la dose di vaccino, con tutte le tabelle 2X2, per ogni giorno, che valutano il rischio di ognuno dei tre outcome degli esposti (i bambini vaccinati) rispetto ai non esposti (i non vaccinati).

Il concetto di “Probabilità”

- **Il concetto di probabilità in statistica è meno ovvio di quanto possa sembrare. Fondamentalmente, di solito si riferisce alla probabilità che una differenza tra due valori (es. pressione media di due gruppi di pazienti) sia dovuta al caso**
- **Per quanto ci riguarda, il punto fondamentale è sapere che la probabilità, solitamente indicata solo con “p” è un valore che si trova svolgendo l’inferenza statistica, e si riferisce alla probabilità che un risultato sia “vero”**
- **Se, ad esempio, si confrontano i valori di incidenza di tumore al polmone nei tassisti che vivono in città inquinate (25%) con quelli dei tassisti che vivono in città non inquinate (20%), la p ci permette di sapere se questa differenza sia “significativa”, cioè “reale” e non sia dovuta al caso**

Il concetto di “Probabilità”

- Se, dopo aver calcolato la p con gli stessi test statistici che si usano per il calcolo dell'intervallo di confidenza, troviamo una $p < 0.05$ (o 5%), significa che la probabilità che i valori dei due gruppi siano uguali (ovvero che la differenza sia casuale) è inferiore al 5%, e quindi possiamo concludere che i due valori sono “veramente” diversi
- Se invece, troviamo una $p > 0.05$, significa che la probabilità che i valori dei due gruppi siano uguali (ovvero che la differenza sia casuale) è maggiore del 5%, e quindi NON possiamo concludere che i due valori sono “veramente” diversi
- Quindi:
 - $p < 0.05$ = risultato “statisticamente significativo” – differenze “vere”
 - $P > 0.05$ = risultato “non statisticamente significativo” – no differenza
- Da notare che il 5% è un valore di incertezza preso convenzionalmente ed accettato da tutta la comunità scientifica in ambito biomedico. Anche l'intervallo di confidenza viene stabilito al 95% per lo stesso motivo (è il concetto inverso: 100%-5%)

STUDI OSSERVAZIONALI: esempi di inferenza

International Journal of Epidemiology 2005;34:413–421

Nello studio di corte CUORE, Ferrario e colleghi avevano valutato i fattori di rischio associati a malattie cardiovascolari. Come si nota, i risultati sono espressi in termini di HR (simile al RR) e 95% CI per ogni fattore di rischio. Interpretiamo, ad es., il risultato per il diabete: i diabetici (esposti) del campione, rispetto ai non diabetici, hanno il 52% di rischio in più. Tuttavia, il rischio reale dei diabetici nella popolazione generale, oscilla tra il 3.4% ed 224% in più, rispetto ai non diabetici. In ogni caso, i diabetici della popolazione generale sono a maggior rischio di eventi cardiovascolari – il risultato è statisticamente significativo.

Variabili indipendenti	Obesità (NCHS)	
	OR (95% IC)*	P
Sesso maschile	1.53 (1.41-1.67)	<0.001
Residenza in Pescara città	0.81 (0.73-0.89)	<0.001
Età (anni)		
6 (categoria di riferimento)	1	-
7	0.77 (0.63-0.94)	0.010
8	0.92 (0.76-1.12)	0.41
9	0.88 (0.73-1.07)	0.20
10	0.81 (0.66-0.98)	0.029
11	0.84 (0.69-1.02)	0.07
12	0.68 (0.56-0.83)	<0.001
13	0.42 (0.34-0.52)	<0.001
14	0.24 (0.17-0.32)	<0.001
Ipertensione	2.43 (2.15-2.76)	<0.001

	Hazard ratio	95% CI
Age (years)	1.065	1.050–1.081
Systolic blood pressure (10 mm Hg)	1.092	1.086–1.098
Current cigarette smoking (yes/no)	1.876	1.495–2.353
Total cholesterol (10 mg/dl)	1.093	1.091–1.096
HDL-cholesterol (10 mg/dl)	0.884	0.876–0.891
Diabetes (yes/no)	1.521	1.034–2.238
Hypertension medications (yes/no)	1.833	1.354–2.483
Family history of CHD (yes/no)	1.377	1.059–1.791
Baseline 10-year event-free survival ^a		

Ann Ig 2005; 17: 419-431

Manzoli e colleghi hanno esaminato un campione di bambini pescaresi in uno studio cross-sectional, per valutare quali fattori erano associati all'obesità infantile. Come si nota, i risultati sono espressi come OR e 95% IC. Nel campione, i bambini risiedenti in Pescara città (esposti), rispetto a chi risiede in provincia (non esposti), ha il 19% di probabilità in meno di essere obeso. Il rischio reale nel totale di bambini pescaresi del centro, tuttavia, è compreso tra un –27% ed un –11%. In ogni caso, quindi, i bambini esposti (cittadini) sono a minor rischio di essere obesi – il risultato è statisticamente significativo.

Studi sperimentali: RCT, esempio reale

Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women

JAMA. 2002;288:321-333

Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial

Figure 1. Profile of the Estrogen Plus Progestin Component of the Women's Health Initiative

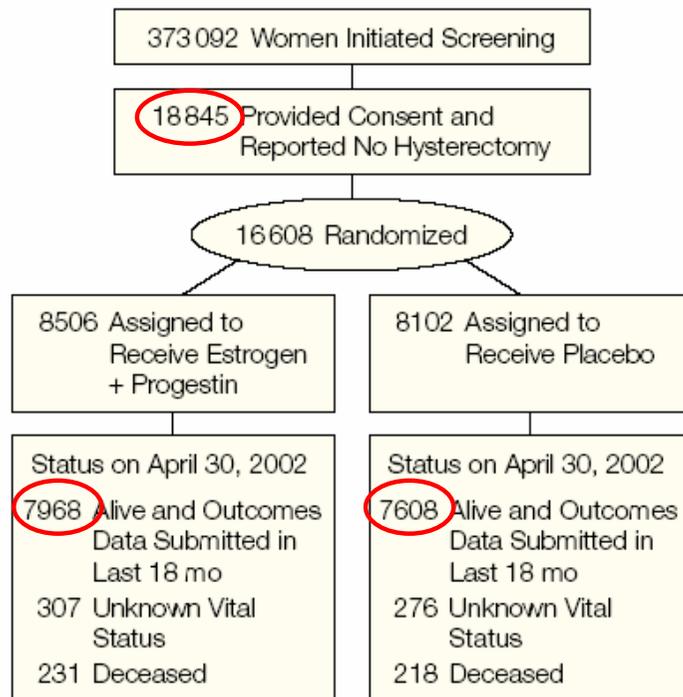


Table 1. Baseline Characteristics of the Women's Health Initiative Estrogen Plus Progestin Trial Participants (N = 16 608) by Randomization Assignment*

Characteristics	Estrogen + Progestin (n = 8506)	Placebo (n = 8102)	P Value†
Age at screening, mean (SD), y	63.2 (7.1)	63.3 (7.1)	.39
Age group at screening, y			
50-59	2839 (33.4)	2683 (33.1)	.80
60-69	3853 (45.3)	3657 (45.1)	
70-79	1814 (21.3)	1762 (21.7)	
Race/ethnicity			
White	7140 (83.9)	6805 (84.0)	.33
Black	549 (6.5)	575 (7.1)	
Hispanic	472 (5.5)	416 (5.1)	
American Indian	26 (0.3)	30 (0.4)	
Asian/Pacific Islander	194 (2.3)	169 (2.1)	
Unknown	125 (1.5)	107 (1.3)	
Hormone use			
Never	6280 (73.9)	6024 (74.4)	.49
Past	1674 (19.7)	1588 (19.6)	
Current‡	548 (6.4)	487 (6.0)	
Duration of prior hormone use, y			
<5	1538 (69.1)	1467 (70.6)	.25
5-10	426 (19.1)	357 (17.2)	
≥10	262 (11.8)	253 (12.2)	
Body mass index, mean (SD), kg/m ² §	28.5 (5.8)	28.5 (5.9)	.66
Body mass index, kg/m ²			
<25	2579 (30.4)	2479 (30.8)	.89
25-29	2992 (35.3)	2834 (35.2)	
≥30	2899 (34.2)	2737 (34.0)	
Systolic BP, mean (SD), mm Hg	127.6 (17.6)	127.8 (17.5)	.51
Diastolic BP, mean (SD), mm Hg	75.6 (9.1)	75.8 (9.1)	.31
Smoking			
Never	4178 (49.6)	3999 (50.0)	.85
Past	3362 (39.9)	3157 (39.5)	
Current	880 (10.5)	838 (10.5)	

Nella tabella sopra, esempio di reclutamento, nella tabella a fianco, esempio di verifica della corretta randomizzazione (il gruppo di intervento e il gruppo placebo sono simili in tutto)

EBM, Review, Meta-analisi e qualità metodologica di uno studio scientifico

Lamberto Manzoli

Maria Elena Flacco



REVIEW

Con il termine inglese “review” (in italiano, revisione), si intende un articolo scientifico nel quale uno o più autori (solitamente degli esperti) riassumono l’insieme di conoscenze disponibili su un particolare argomento.

Gli autori si incaricano di svolgere una ricerca bibliografica approfondita, di leggere ed interpretare con cura tutti gli studi (perlomeno tutti quelli che essi ritengono importanti) su un certo argomento, e successivamente riassumere i risultati di questi studi, secondo il loro punto di vista

Sebbene esse non forniscano alcun nuovo dato, le review sono estremamente utili perché, tramite la loro lettura, il medico può avere facilmente a disposizione una quantità notevole di informazioni aggiornate, che altrimenti avrebbe dovuto cercarsi da solo, ritrovando e leggendo un grande numero di articoli scientifici su un argomento, di cui magari non è esperto

Si ricorda, a tale proposito, che l’accesso agli articoli scientifici è possibile, nella maggioranza dei casi, solo previa conoscenza della lingua inglese, dei motori di ricerca medici, e dietro pagamento online o accesso ad una o più biblioteche specializzate

REVIEW

Se, ad esempio, un medico (o un infermiere, o un comune cittadino) vuole “rinfrescare” od acquisire conoscenze sul diabete, piuttosto che cercare e rinvenire in diverse biblioteche centinaia di articoli scientifici sull’argomento, può cercare una o due review, pubblicate su riviste di prestigio, e ottenere un ottimo riassunto leggendo solo queste ultime

Le review rappresentano quindi, da sempre, un ottimo strumento per l’aggiornamento del sapere medico

Tuttavia, occorre tenere in considerazione il fatto che esse risentono, inevitabilmente, delle convinzioni di chi le scrive, e potrebbero quindi essere sbilanciate in un senso o in un altro

Se, ad esempio, esistono 30 studi scientifici sul vaccino antinfluenzale, con risultati contrastanti, un autore potrebbe dare un maggiore risalto agli studi con risultati positivi, limitando o addirittura omettendo quelli con risultati negativi, o viceversa

Purtroppo, soprattutto ove siano presenti interessi economici notevoli, gli esempi di review “sbilanciate” sono numerosissimi

REVIEW: esempio

Ig Sanità Pubbl. 2004; 60: 75-95

Attuali evidenze epidemiologiche in tema di radiazioni ionizzanti a basse dosi ed implicazioni in tema di Radioprotezione, Sanità Pubblica e Medicina Legale

Lamberto Manzoli⁽¹⁾, Ferdinando Romano⁽¹⁾, Francesco Schioppa⁽¹⁾, Cristian D'Ovidio⁽²⁾, Vittorio Lodi⁽³⁾, Giovanni Maria Pirone⁽⁴⁾

In questo articolo, Manzoli e colleghi riassumono il core di studi scientifici relativi ai danni derivanti dall'esposizione cronica a basse dosi di radiazioni ionizzanti. Durante la ricerca bibliografica, gli autori hanno considerato 302 studi. Per un medico "normale", sarebbe stato virtualmente impossibile avere il tempo per poter trovare e leggere tutti questi studi. Sebbene l'articolo non fornisca alcun dato nuovo, esso può essere di grande utilità pratica. La tabella fornisce un esempio di come sono riassunti i risultati dei vari studi, discussi in dettaglio nel testo.

Tavola 3

Caratteristiche degli studi relativi a personale sanitario che utilizza sorgenti di radiazioni ionizzanti a scopo diagnostico/terapeutico

N.	Primo Autore (rif. bibl.)	Anno	N. partecip.	Person-years	Disegno studio	Dose media ¹	Outcome principale ²	Risultati relativi all'outcome principale ³	Eventuali outcomes secondari significativi ³
1	Doody (87)	1995	3.156	--	Caso-controllo	n.i.	Incidenza neoplasia mammella	Non Significativi	
2	Lougue (31)	1986	7.766	n.i.	Corte	n.i.	Mortalità per tutte le cause	Non Significativi	
3	Andersson (86)	1991	4.151	49.553	Corte	18 mSv	Incidenza di cancro	Non Significativi	
4	Berrington (33)	2001	2.698	69.615	Corte	50 mSv	Mortalità per tutte le cause	Significativa riduzione del rischio	Incidenza di cancro * e neoplasie linfatiche
5	Hauptmann (90)	2002	90.284	1.107.100	Corte	n.i.	Mortalità per cause cardiovasc.	Non Significativi	
6	Wang (88)	2002	52.793	1.463.538	Corte	244 mGy	Incidenza di cancro	Significativo aumento del rischio solo per dosi >110 mGy	
7	Freedman (89)	2003	68.588	698.028	Corte	n.i.	Incidenza di melanoma	Significativa riduzione del rischio	
8	Mohan 2 (22)	2003	146.022	5.840.880	Corte	n.i.	Mortalità per tutte le cause	Significativa riduzione del rischio	Neoplasia della mammella
9	Sigurdson (91)	2003	90.305	759.464	Corte	n.i.	Incidenza di cancro	Significativo aumento del rischio	Neoplasia della mammella, tiroide, e melanoma

Review sistematica (systematic review)

Un tipo particolare di review è la review sistematica (più comunemente definita con il suo termine inglese – systematic review)

Essa è in tutto e per tutto una review, ma la ricerca bibliografica non è lasciata a discrezione degli autori, bensì deve essere condotta in modo sistematico, ovvero TUTTI gli studi scientifici presenti in letteratura devono essere trovati e citati dagli autori. Questo punto è di notevole importanza perché costituisce una garanzia che gli autori non “dimenticheranno” di citare solo gli studi negativi (o solo quelli positivi) su un certo argomento

Oggi molti ricercatori ritengono che solo le review sistematiche possano fornire le necessarie garanzie di obiettività, mentre le normali review, anche di autori molto importanti, non siano sufficientemente affidabili. Ad esempio, esiste un'importante associazione internazionale – la Cochrane Collaboration – i cui scienziati privilegiano nettamente le review sistematiche rispetto alle review tradizionali

Al di là delle convinzioni di ognuno, sebbene le review sistematiche offrano maggiori garanzie di obiettività rispetto a quelle tradizionali, possono risentire anch'esse dell'opinione degli autori e, di conseguenza, non devono essere considerate migliori a priori

Review sistematica: esempio

Nell'articolo a fianco, gli autori hanno trovato e valutato tutti e 50 gli RCT che hanno studiato l'efficacia della clorpromazina (Largactil, Prozin), rispetto al placebo, nel trattamento della schizofrenia. Gli autori concludono che il farmaco è sicuramente efficace, sebbene vi siano diversi effetti collaterali da tenere in considerazione. La tabella a fianco è in tutto e per tutto quella di una review.

Chlorpromazine for schizophrenia: a Cochrane systematic review of 50 years of randomised controlled trials

Clive Elliott Adams*¹, John Rathbone¹, Ben Thornley¹, Mike Clarke², Jo Borrill³, Kristian Wahlbeck⁴ and A George Awad⁵

BMC Medicine 2005, 3:15 doi:10.1186/1741-7015-3-15

Table 1: Included studies.

INCLUDED STUDIES (date of publication)	METHODS			PARTICIPANTS			INTERVENTIONS					OUTCOMES							
	Randomised	Double-blind	Three+ arm study	Duration (weeks)	Only Schizophrenia	History	Total number of participants	Age (years)	Sex	CPZ dose (mg/day)	Number allocated CPZ	Number allocated placebo	Leaving the study early	Global improvement	Mental State	Side-effects	Global clinical state	Behaviour	Relapse
1955 Hall	•	•		9	•	C	175	20-59	M+F	750 max	87	88	•	•	•			•	
1956 Vaughan	•	•		UK	•	C	48	M = 43	F	75-450	24	24	•	•	•				
1956 Shepherd	•	•	•	6	•	C	24	27-52	F	300	8	8	•	•	•				
1958 Abrams	•	•		4	•	C	40	20-55	F	200-400	20	20	•	•	•				
Grygier	•	•	•	24	•	C	30	m = 50	F	150	15	15	•	•	•				
Hine	•	•		20	•	C	22	30-50	F	750 max	11	11	•	•	•				
Simon	•	•	•	4	•	UK	80	m = 31	UK	200-1200	20	0	•	•	•				
1959 Baker	•	•	•	5	•	C	25	33-79	F	150-300	7	7	•	•	•				
Flemming	•	•	•	26	•	C	63	m = 58	F	75-300	21	21	•	•	•			•	
Walsh	•	•	•	8	•	C	66	27-50	F	75-300	22	22	•	•	•				
1960 Enghardt	•	•	•	78	•	UK	173	18-40	UK	50-800	62	56	•	•	•				•
Hamilton	•	•	•	8	•	C	54	m = 38	M	300	18	18	•	•	•				
Payne	•	•	•	6	•	C	21	23-73	M	25-100	7	7	•	•	•				
Somerville	•	•	•	6	•	C+A	60	24-58	F	200-800	15	30	•	•	•			•	
1961 Clark	•	•	•	24	•	C	60	26-52	F	200-800	20	20	•	•	•				
Lorr	•	•	•	12	•	A	308	<50	M	50-100	63	61	•	•	•				
Kurland	•	•	•	6	•	A	277	18-61	M+F	300	33	72	•	•	•				
Schiale	•	•	•	16	•	C	80	m = 80	M	200-1000	20	20	•	•	•			•	
Smith	•	•	•	14	•	C	30	m = 42	M+F	150-400	13	15	•	•	•			•	
1963 Bishop	•	•	•	10	•	C	30	UNK	M+F	800	10	10	•	•	•				
Fink	•	•	•	6	•	S	311	m = 31	M+F	1200	51	44	•	•	•				
1964 NIMH	•	•	•	6	•	A	463	16-45	M+F	200-1600	112	125	•	•	•				
1966 Reardon	•	•	•	4	•	A	34	UNK	M+F	300-600	11	12	•	•	•				
Sarotsky	•	•	•	12	•	A	40	<55	M	400	20	20	•	•	•				
1967 Clark	•	•	•	10	•	C	72	25-55	F	678 m	51	21	•	•	•				
Letemendia	•	•	•	39	•	C	28	<65	M	300	14	14	•	•	•				
1968 Clark a	•	•	•	14	•	C	72	20-60	F	1000 max	18	36	•	•	•				
Clark b	•	•	•	16	•	C	69	20-60	F	1000 max	23	23	•	•	•				
Cohen	•	•	•	60	•	C	126	18-42	M+F	180	42	42	•	•	•				
Prison	•	•	•	24	•	C	898	19-55	M+F	2000	208	212	•	•	•			•	•
1969 Tetroault	•	•	•	12	•	C	45	m = 50	F	300-600	15	15	•	•	•			•	
1970 Clark a	•	•	•	12	•	C	44	22-55	M+F	200-1000	15	14	•	•	•			•	
Clark b	•	•	•	24	•	C	71	21-60	F	150-600	54	18	•	•	•			•	•
1971 Clark	•	•	•	4	•	C	86	21-45	M+F	200-1000	23	21	•	•	•				
1972 Clark	•	•	•	12	•	C	55	21-60	M+F	1000	19	18	•	•	•			•	
Serafinedes	•	•	•	12	•	C	57	21-61	M+F	1000 max	14	13	•	•	•				
1973 Hogarty	•	•	•	156	•	S	374	18-53	M+F	270 m	192	182	•	•	•				•
Klein	•	•	•	6	•	C	88	17-61	M+F	300-1200	46	42	•	•	•				
1974 Reschko	•	•	•	0.1	•	A	50	19-57	M+F	25 im	10	11	•	•	•				
1975 Ban	•	•	•	12	•	C+A	30	17-46	M+F	200-800	10	10	•	•	•				
Hamill	•	•	•	0.7	•	A	44	18-55	M+F	306-475	22	22	•	•	•				
1977 Clark	•	•	•	12	•	C	27	23-61	M+F	1000	9	9	•	•	•				
Spohn	•	•	•	6+	•	UK	40	18-55	M+F	200 min	20	20	•	•	•				•
1978 Rappaport	•	•	•	UNK	•	A	127	16-40	M	300-900	53	74	•	•	•				•
1981 Peet	•	•	•	12	•	UK	53	m = 51	M+F	400 max	16	18	•	•	•				•
1982 Nishikawa	•	•	•	156	•	S	55	m = 33	M+F	75	10	10	•	•	•				•
1986 Zuazo	•	•	•	4	•	C	60	m = 36	UK	450 m	20	20	•	•	•			•	
1990 Chouinard	•	•	•	4	•	A	62	19-62	M+F	300-1200	21	21	•	•	•			•	
1991 Borison	•	•	•	4	•	A	30	22-58	M	400-1600	9	10	•	•	•			•	
2000 Cooper	•	•	•	8	•	C	159	18-42	M+F	600	53	53	•	•	•				

Key: • = Yes; UK = Unknown; C = Chronic; A = Acute; M = Male; F = Female; m = Man; im = Intramuscular injection.

Meta-analisi (meta-analysis)

Con il termine meta-analisi (in inglese meta-analysis) si intende infine una particolare tipologia di review sistematica, nella quale gli autori, oltre ad una ricerca bibliografica completa di tutti gli studi presenti in letteratura, hanno anche condotto una specifica analisi statistica, combinando i risultati dei vari studi, in modo da ottenere un risultato unico, che li riassume

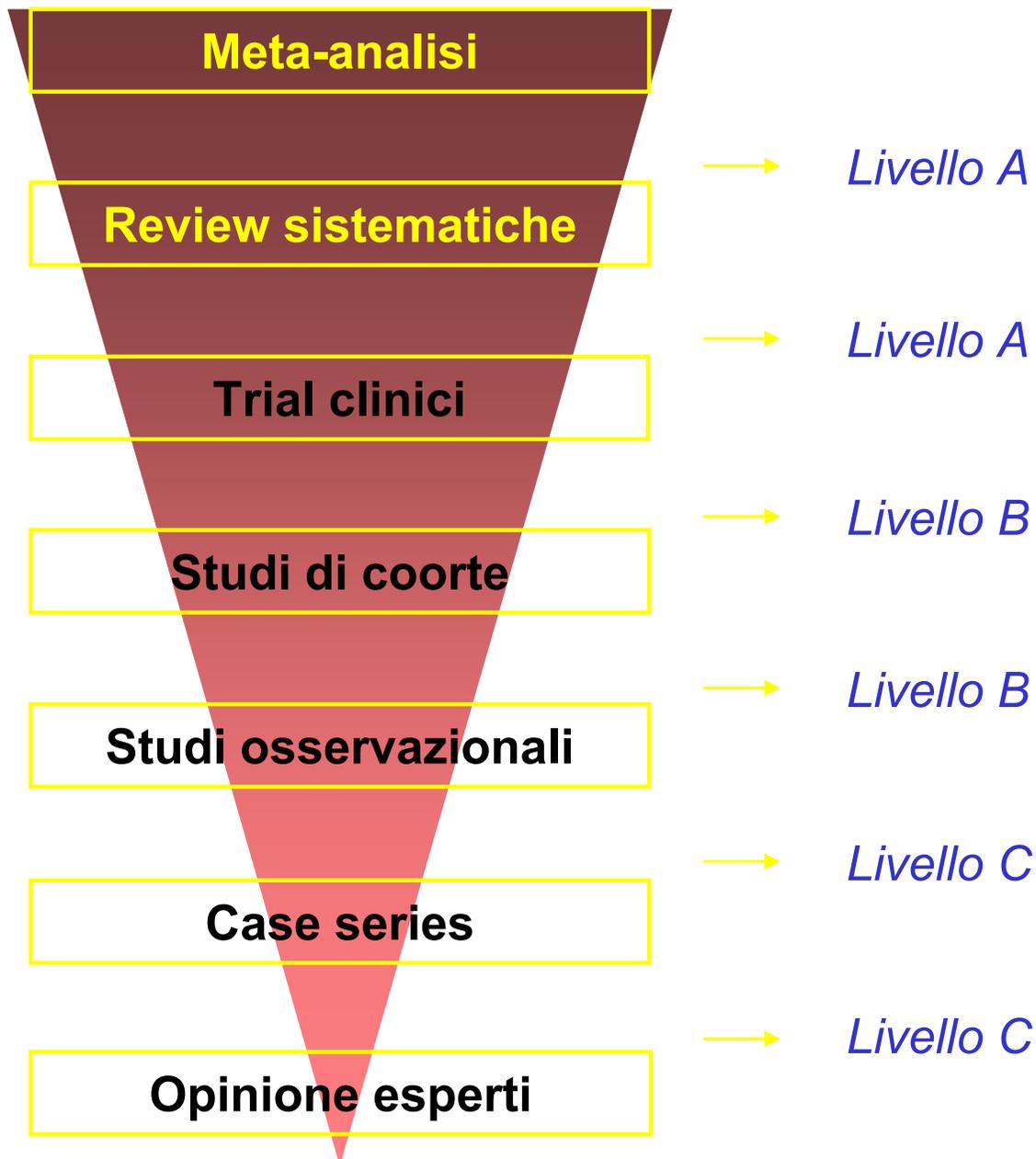
Tale metodo è particolarmente utile poiché ci permette di avere una stima unica, assai più precisa perché derivata dall'insieme degli studi e non da uno solo, dell'associazione tra esposizione e malattia

Una meta-analisi si rende necessaria quando esistono diversi studi su un argomento, con risultati contrastanti o comunque molto diversi, e non vi è quindi chiarezza sulle conclusioni da trarne

Se, ad esempio, vi sono 10 studi nei quali il vaccino antinfluenzale risulta efficace, e 5 nei quali il vaccino sembra non avere effetto, non è semplice trarre una conclusione definitiva. In questo caso, pertanto, è utile combinare i risultati di questi studi in modo da avere un risultato unico

Una meta-analisi può essere condotta solo tra studi simili (es. tutti RCT)

Livello di evidenze in base al disegno dello studio



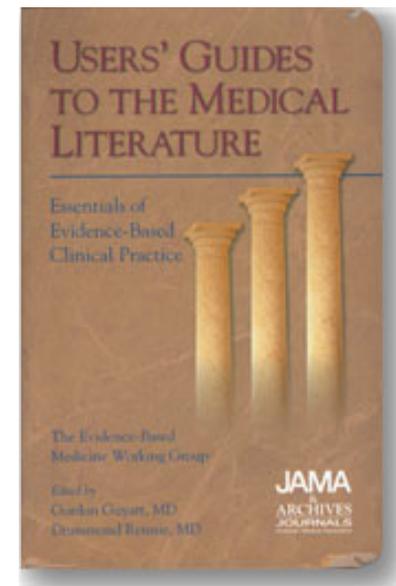
Come si nota in questo schema, la “forza” delle evidenze si basa sul presupposto che alcuni tipologie di studi sono più affidabili di altre: ad esempio, è chiaro che una meta-analisi di 30 RCT è più affidabile di un singolo RCT, anche ben condotto.

Similmente, un RCT è più affidabile di uno studio di coorte, che è più preciso di uno studio caso-controllo, etc.

Occorre non dimenticare, comunque, che uno studio di coorte, se ben condotto, può essere di gran lunga più affidabile di un RCT o di una meta-analisi di scarsa qualità

EBM hierarchy of evidence

1. **Randomized controlled trial**
2. **Systematic reviews of homogeneous randomized trials**
3. **Single (large) randomized trial**
4. **Systematic review of homogeneous observational studies addressing patient-important outcomes**
5. **Single observational study addressing important outcomes**
6. **Physiologic studies (eg blood pressure, cardiac output, exercise capacity, bone density, and so forth)**
7. **Unsystematic clinical observations**



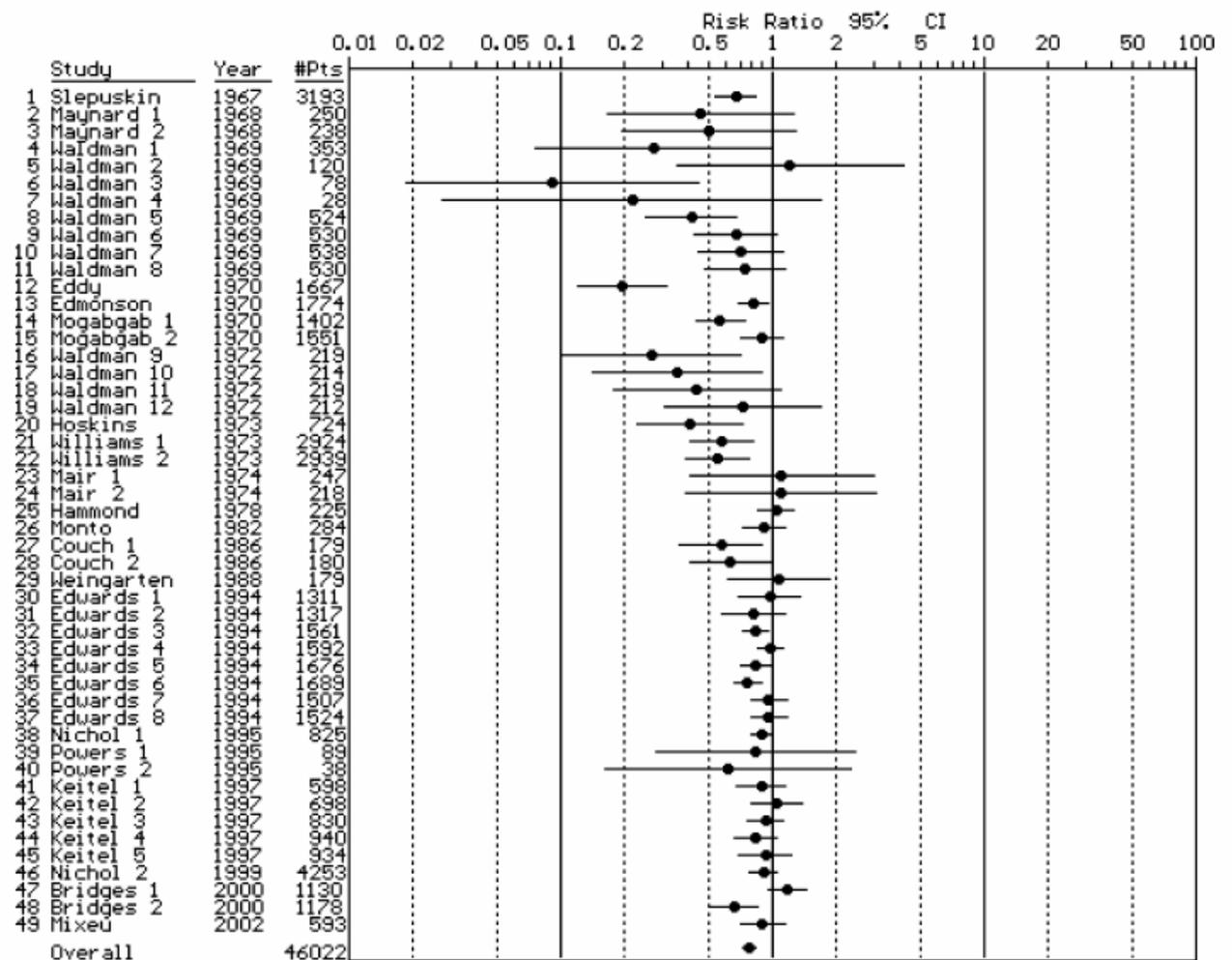
Meta-analisi: esempio

Methodological quality of studies and patient age as major sources of variation in efficacy estimates of influenza vaccination in healthy adults: a meta-analysis

Vaccine 22 (2004) 3475–3486

P. Villari^{a,*}, L. Manzoli^b, A. Boccia^a

In questo articolo, gli autori hanno trovato e valutato tutti gli RCT presenti in letteratura (49), ove sia stata valutata l'efficacia del vaccino antinfluenzale per gli adulti sani. Anziché limitarsi ad un riassunto dei risultati di questi studi, poiché questi erano discordanti, gli autori hanno condotto una analisi statistica combinando insieme tutti i dati dei 49 singoli studi (come da tabella). Il risultato globale (in fondo – Overall) è espresso in termini di RR (0.79 - 95% CI: 0.73-0.85), ed indica che i vaccinati hanno il dal 15% al 27% di rischio in meno di avere manifestazioni cliniche di influenza.



Review e meta-analisi: metodologia

Ricapitolando, le fasi di una review sono:

- 1. Ricerca bibliografica ed identificazione degli studi pertinenti**
- 2. Riassunto critico dei risultati e commento conclusivo**

Le fasi di una review sistematica sono:

- 1. Ricerca bibliografica ed identificazione di TUTTI gli studi pubblicati sull'argomento**
- 2. Definizione dei criteri di inclusione ed esclusione degli studi**
- 3. Valutazione della qualità degli studi**
- 4. Riassunto critico dei risultati e commento conclusivo**

Le fasi di una meta-analisi sono:

- 1. Ricerca bibliografica ed identificazione di TUTTI gli studi pubblicati sull'argomento**
- 2. Definizione dei criteri di inclusione ed esclusione degli studi**
- 3. Valutazione della qualità degli studi**
- 4. Estrazione dei dati**
- 5. Analisi statistica dei dati e presentazione dei risultati**
- 6. Interpretazione e commento conclusivo**

Review e meta-analisi: esempi

Quality of care in for-profit and not-for-profit nursing homes: systematic review and meta-analysis

BMJ

Cite this as: *BMJ* 2009;339:b2732
doi:10.1136/bmj.b2732

ABSTRACT

Objective To compare quality of care in for-profit and not-for-profit nursing homes.

Design Systematic review and meta-analysis of observational studies and randomised controlled trials investigating quality of care in for-profit versus not-for-profit nursing homes.

Results A comprehensive search yielded 8827 citations, of which 956 were judged appropriate for full text review. Study characteristics and results of 82 articles that met inclusion criteria were summarised, and results for the four most frequently reported quality measures were pooled. Included studies reported results dating from 1965 to 2003. In 40 studies, all statistically significant comparisons ($P < 0.05$) favoured not-for-profit facilities; in three studies, all statistically significant comparisons favoured for-profit facilities, and the remaining studies had less consistent findings. Meta-analyses suggested that not-for-profit facilities delivered higher quality care than did for-profit facilities for two of the four most frequently reported quality measures: more or higher quality staffing (ratio of effect 1.11, 95% confidence interval 1.07 to 1.14, $P < 0.001$) and lower pressure ulcer prevalence (odds ratio 0.91, 95% confidence interval 0.83 to 0.98, $P = 0.02$). Non-significant results favouring not-for-profit homes were found for the two other most frequently used measures: physical restraint use (odds ratio 0.93, 0.82 to 1.05, $P = 0.25$) and fewer deficiencies in governmental regulatory assessments (ratio of effect 0.90, 0.78 to 1.04, $P = 0.17$).

Conclusions This systematic review and meta-analysis of the evidence suggests that, on average, not-for-profit nursing homes deliver higher quality care than do for-profit nursing homes. Many factors may, however, influence this relation in the case of individual institutions.

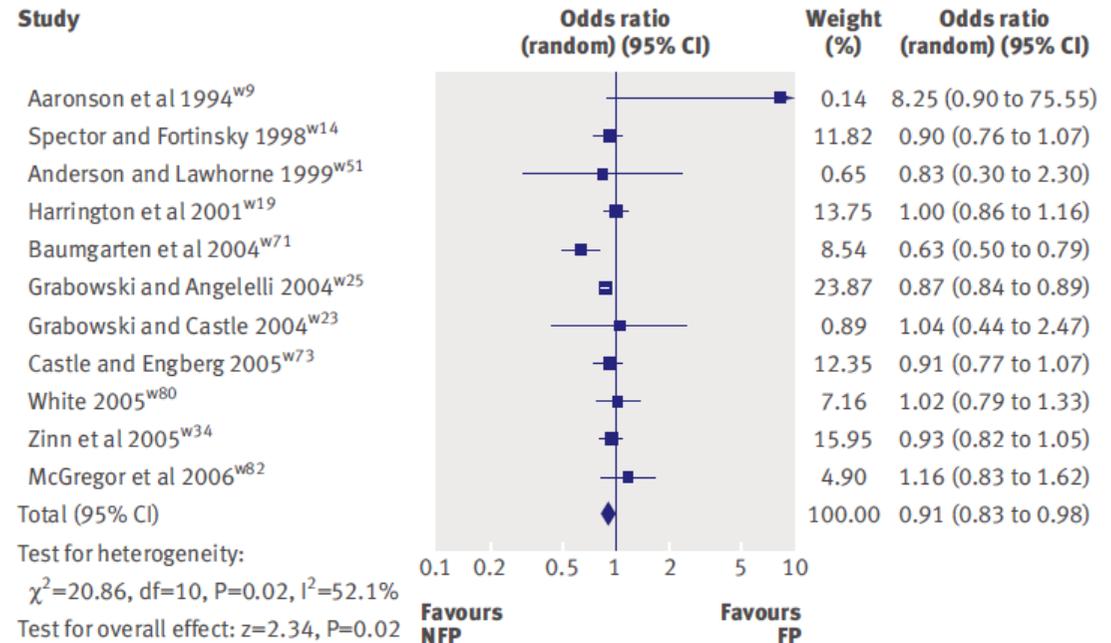


Fig 3 | Odds ratios (OR) comparing pressure ulcer prevalence in for-profit (FP) and not-for-profit (NFP) nursing homes. OR < 1 indicates lower risk of pressure ulcers in NFP facilities than in FP facilities, suggesting that NFP facilities deliver higher quality care

Conclusions This systematic review and meta-analysis of the evidence suggests that, on average, not-for-profit nursing homes deliver higher quality care than do for-profit nursing homes. Many factors may, however, influence this relation in the case of individual institutions.

Review e meta-analisi: esempi

Substitution of doctors by nurses in primary care (Review)

Laurant M, Reeves D, Hermens R, Braspenning J, Grol R, Sibbald B



THE COCHRANE
COLLABORATION®

ABSTRACT

Background

Demand for primary care services has increased in developed countries due to population ageing, rising patient expectations, and reforms that shift care from hospitals to the community. At the same time, the supply of physicians is constrained and there is increasing pressure to contain costs. Shifting care from physicians to nurses is one possible response to these challenges. The expectation is that nurse-doctor substitution will reduce cost and physician workload while maintaining quality of care.

Objectives

Our aim was to evaluate the impact of doctor-nurse substitution in primary care on patient outcomes, process of care, and resource utilisation including cost. Patient outcomes included: morbidity; mortality; satisfaction; compliance; and preference. Process of care outcomes included: practitioner adherence to clinical guidelines; standards or quality of care; and practitioner health care activity (e.g. provision of advice). Resource utilisation was assessed by: frequency and length of consultations; return visits; prescriptions; tests and investigations; referral to other services; and direct or indirect costs.

Search strategy

The following databases were searched for the period 1966 to 2002: Medline; Cinahl; Bids, Embase; Social Science Citation Index; British Nursing Index; HMIC; EPOC Register; and Cochrane Controlled Trial Register. Search terms specified the setting (primary care), professional (nurse), study design (randomised controlled trial, controlled before-and-after-study, interrupted time series), and subject (e.g. skill mix).

Selection criteria

4253 articles were screened of which 25 articles, relating to 16 studies, met our inclusion criteria. In seven studies the nurse assumed responsibility for first contact and ongoing care for all presenting patients. The outcomes investigated varied across studies so limiting the opportunity for data synthesis. In general, no appreciable differences were found between doctors and nurses in health outcomes for patients, process of care, resource utilisation or cost.

In five studies the nurse assumed responsibility for first contact care for patients wanting urgent consultations during office hours or out-of-hours. Patient health outcomes were similar for nurses and doctors but patient satisfaction was higher with nurse-led care. Nurses tended to provide longer consultations, give more information to patients and recall patients more frequently than did doctors. The impact on physician workload and direct cost of care was variable.

tended to provide longer consultations, give more information to patients and recall patients more frequently than did doctors. The impact on physician workload and direct cost of care was variable.

DOI: 10.1002/14651858.CD001271.pub2.

Review e meta-analisi: esempi

Immunogenicity and adverse events of avian influenza A H5N1 vaccine in healthy adults: multiple-treatments meta-analysis

Lancet Infect Dis 2009;

9: 482–92

Lamberto Manzoli, Georgia Salanti, Corrado De Vito, Antonio Boccia, John P A Ioannidis, Paolo Villari

Influenza H5N1 is thought to be a likely causative agent for a future human influenza pandemic. Several types of H5N1 vaccine have been tested, including different doses and adjuvants, and a meta-analysis is needed to identify the best formulation. We searched Medline, Embase, the Cochrane Library, and other online databases to February, 2009, in any language for randomised trials comparing different H5N1 vaccines with or without placebo in healthy adults. Primary outcomes were seroconversion, seroresponse, or both according to haemagglutination–inhibition and microneutralisation. Secondary outcomes were adverse events. Because of the large number of compared formulations, multiple-treatments meta-analysis was used for primary outcomes. Direct-comparison meta-analyses were also done. We included 13 trials, which assessed 58 groups. With non-aluminium adjuvant, sufficiently high immunogenicity (greater than 70%) was achieved even at 12 µg or less (given as two doses of 6 µg or less), and higher doses did not provide major improvements. Immunogenicity for non-adjuvanted and aluminium-adjuvanted formulations increased with increasing dose, but was not sufficiently high. No serious vaccine-related adverse events were reported across 9600 participants. Currently, H5N1 influenza vaccines with non-aluminium adjuvants might represent the best available option in a pandemic. Large-scale studies are needed to verify the high immunogenicity of non-aluminium-adjuvanted vaccines that use very low doses of antigen.

Immunogenicity and adverse events of avian influenza A H5N1 vaccine in healthy adults: multiple-treatments meta-analysis

Lancet Infect Dis 2009;
9: 482-92

Lamberto Manzoli, Georgia Salanti, Corrado De Vito, Antonio Boccia, John P A Ioannidis, Paolo Villari

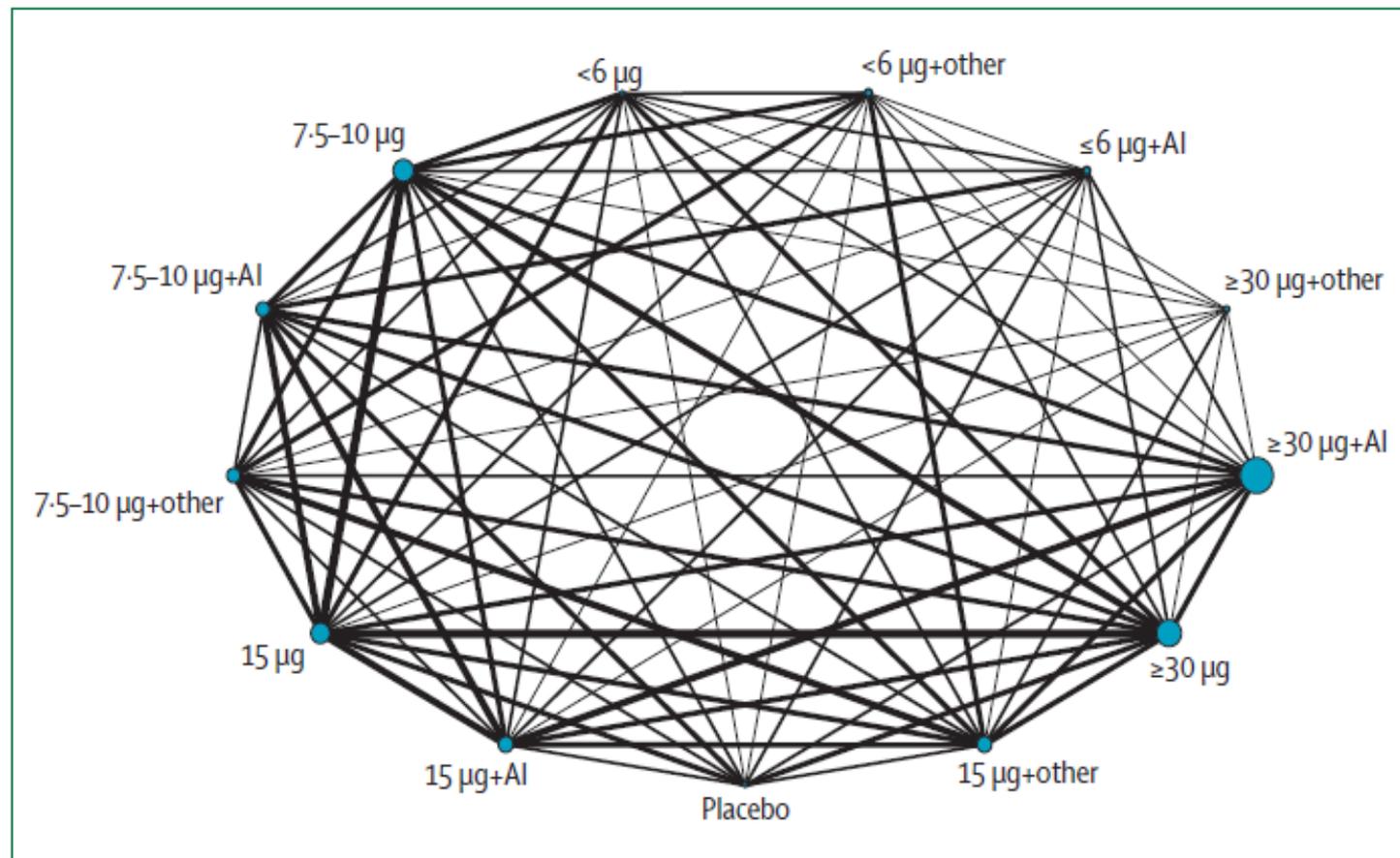


Figure 2: Network for multiple-treatments meta-analysis, showing all trials that assessed haemagglutination-inhibition vaccine efficacy

Each node represents a treatment and shows the administered H5 haemagglutinin antigen dose and whether the vaccine included aluminium adjuvant (AI), other adjuvant (other), or no adjuvant. Because two doses are

Review e meta-analisi: esempi

Vaccines for preventing infection with *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis (Review)

Johansen HK, Gøtzsche PC, Keogan MT

Background

Chronic pulmonary infection in cystic fibrosis results in progressive lung damage. Once colonisation of the lungs with *Pseudomonas aeruginosa* occurs, it is almost impossible to eradicate. Potential vaccines, which may prevent infection with *Pseudomonas aeruginosa*, are under development.

Objectives

To assess the effectiveness of vaccination against *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis.

Search strategy

We searched the Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group Trials Register which comprises references identified from comprehensive electronic database searches and handsearching of relevant journals and abstract books of conference proceedings and PubMed using the terms: vaccin* AND cystic fibrosis (date of the most recent searches: September 2005).

Selection criteria

Randomised trials (published or unpublished) comparing *Pseudomonas aeruginosa* vaccines (oral, parenteral or intranasal) with control vaccines or no intervention in people with cystic fibrosis.

Data collection and analysis

The authors independently selected trials, assessed trial quality and extracted data.

Main results

Six studies were identified. Two studies were excluded since they were not randomised and one because it was not possible to assess whether it was randomised as it is old and has only been published as an abstract.

One trial was included. It had randomised 37 people with cystic fibrosis to vaccination or a control group, with follow-up reported after 10 to 12 years. This trial did not find an effect of vaccination.

One large placebo-controlled, randomised, double-blind, multi-centre trial using a bivalent *Pseudomonas* flagella vaccine in 483 participants has recently been completed but not yet published. Another placebo-controlled, double-blind trial including 440 participants

using a Pse
evidence of **One trial was included. It had randomised 37 people with cystic fibrosis to vaccination or a control group, with follow-up reported after 10 to 12 years. This trial did not find an effect of vaccination.**

Authors' conclusions

At present, vaccines against *Pseudomonas aeruginosa* cannot be recommended.



Review e meta-analisi: potenziali problemi

In parte già citati, problemi tipici di questo tipo di studi sono:

1. La necessità di identificare il maggior numero possibile di studi sull'argomento – non citare uno studio può alterare le conclusioni
2. La necessità di interpretare in modo oggettivo i risultati di tutti gli studi trovati, e di considerare i limiti di ciascuno di essi
3. Potenziali conflitti d'interesse (problema molto sentito per gli studi sui farmaci e le tecnologie biomediche, ove una meta-analisi può influenzare le decisioni degli amministratori di varie nazioni in un senso o nell'altro, spostando milioni di euro)
4. Per le sole meta-analisi, la necessità che gli studi siano comparabili e che presentino dati sufficienti per poterli includere nell'analisi statistica
5. La qualità degli studi, che può essere molto differente e rappresentare un problema interpretativo se, ad esempio, gli studi di buona qualità hanno risultati negativi e quelli di scarsa qualità hanno risultati opposti. Questo problema è oggi al centro di un intenso dibattito nell'ambito della Evidence-Based Medicine
6. Il “Publication bias”

La “regola” di Finagle

- **The data you have is not what you want**
 - **The data you want is not what you need**
 - **The data you need is not what you can get**
 - **The data you can get costs more than you want to pay**
-
- **The pragmatic public health practitioner must learn to cope with what is possible, not to set impossible standards, and to make the appropriate allowances, professionally, for shortcomings of the available information**

Publication bias: diverse tipologie

1. Editori: studi con campioni piccoli e risultati non significativi (pericolosi perché conclusioni potenzialmente fuorvianti – buona fede)
2. Editori (o stessi Autori ...): conflitti di interesse, finanziamenti diretti o indiretti (estratti), studi non significativi in genere con ritardo di pubblicazione

Completeness of Safety Reporting in Randomized Trials

An Evaluation of 7 Medical Areas

John P. A. Ioannidis, MD

Joseph Lau, MD

Results Severity of clinical adverse effects and laboratory-determined toxicity was adequately defined in only 39% and 29% of trial reports, respectively. Only 46% of

JAMA. 2001;285:437-443

3. Finanziatori: studi “scomodi” non finanziati dal privato, né co-finanziati (dal pubblico ...)
4. Finanziatori: studi finanziati con contratti “sbilanciati” (proprietà dei dati)
5. Finanziatori: Raccolta dati ed analisi negli studi multicentrici

The Influence of Money on Medical Science

Catherine D. DeAngelis, MD, MPH

JAMA, August 23/30, 2006—Vol 296, No. 8

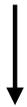
Concetto di inferenza statistica

Quando uno studio non è significativo, che cosa significa?

L'esposizione non è associata ad un maggiore/minore rischio di malattia (o, se è un intervento, preventivo o curativo, semplicemente non è efficace)



Più frequente



Conclusioni CORRETTE

Lo studio non ha un campione abbastanza grande per poter dimostrare che esiste un'associazione significativa (mancanza di potenza statistica)



Frequente



Conclusioni ERRATE

Lo studio presenta dei bias notevoli, o confondimenti tali da non far emergere un'associazione che in realtà esiste ed è significativa



Frequente



Conclusioni ERRATE

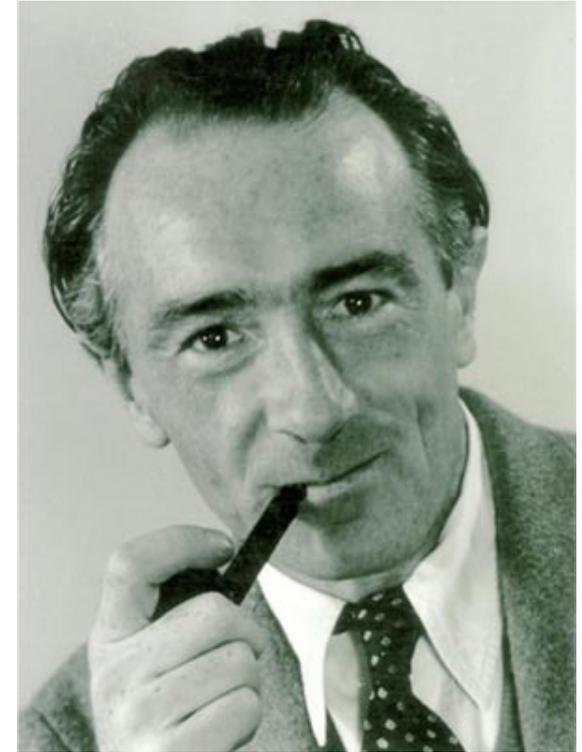
EBM: La Qualità in sanità

Le otto componenti della qualità in sanità:

1. **Accessibilità**
2. **Equità** (=qualità per tutti)
3. **Sicurezza**
4. **Tempestività**
5. **Appropriatezza**
6. **Efficacia** (capacità di soddisfare la domanda di salute)
7. **Efficienza** (capacità di produrre al meglio con le risorse a disposizione)
8. **Accettabilità** (obiezione di coscienza, accanimento terapeutico)

La Evidence Based Medicine (EBM)

- La Evidence Based Medicine si occupa, in particolare ma non solo, di tre di queste componenti (sicurezza, appropriatezza ed efficacia), considerate principali
- In effetti, così Archibald Cochrane si esprimeva nel 1972: “....Se un sistema sanitario non è efficace (capace di rispondere alla domanda di salute che è possibile soddisfare) è superfluo porsi il problema della sua efficienza”
- La EBM è definita come “l’uso cosciente, esplicito e giudizioso delle migliori evidenze disponibili nel prendere decisioni sull’assistenza al paziente”
- In altre parole, le decisioni cliniche, nell’assistenza al singolo paziente, devono risultare dall’integrazione tra l’esperienza del medico e l’utilizzo coscienzioso, esplicito e giudizioso, delle migliori evidenze scientifiche disponibili, moderate dalle preferenze del paziente (Sackett et al., BMJ, 1996)



Archibald Cochrane,
uno dei pionieri della
EBM

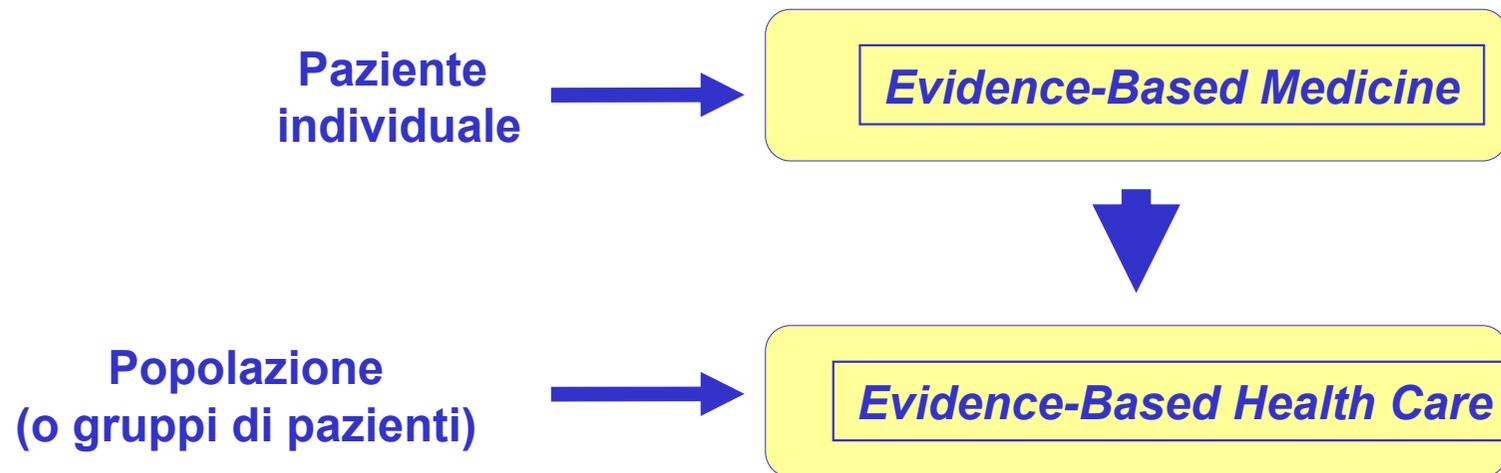
La Evidence Based Medicine (EBM)

- **Concettualmente, l'EBM non è altro che l'applicazione critica dei risultati della ricerca scientifica alla pratica clinica, integrando le conoscenze mediche derivanti dalla propria esperienza**
- **Sebbene a livello individuale tale processo sia sempre stato svolto, probabilmente dai tempi di Ippocrate, il primo movimento culturale specifico, mirato ad accrescere la consapevolezza dei medici verso questa pratica, si fa risalire al 1830, con gli scritti di Pierre Charles Alexandre Louis (Parigi)**
- **Come di può notare, il concetto non è nuovo**



Pierre-Charles-Alexandre Louis (1787–1872).

La Evidence Based Health Care (EBHC)



Affine alla EBM, la Evidence Based Health Care non è altro che una programmazione o gestione dell'assistenza sanitaria sulla base di criteri espliciti, a loro volta fondati, ove possibile, su solide basi scientifiche

A tale fine, come la EBM, anche nella EBHC è necessario ricercare sistematicamente, valutare e rendere disponibili le migliori evidenze scientifiche per pianificare le decisioni (e gli investimenti) che riguardano la salute di una popolazione

Ad oggi, i due termini sono in realtà usati in modo intercambiabile

**La medicina basata sulle evidenze:
criticità e prospettive**

Antonino Cartabellotta

RECENTI
PROGRESSI
IN MEDICINA

Vol. 97, N. 11, Novembre 2006
Pagg. 640-646

L'accesso ai risultati della ricerca scientifica: le problematiche

- In primo luogo, tutti gli articoli scientifici sono oggi scritti in inglese, per cui la persona che vuole aggiornarsi deve avere buona conoscenza di tale lingua;
- Gli articoli devono essere trovati tramite i motori di ricerca presenti in internet (il più accurato dei quali è il Medline): il professionista deve quindi avere accesso ad internet e conoscere le basi della navigazione in Medline;
- Ovviamente, anche Medline è tutto in inglese, e la sola ricerca degli articoli, per problematiche complesse, può non essere semplice;
- In Medline, nella grande maggioranza dei casi, è possibile solo leggere gli abstract (i riassunti), ma non gli articoli interi (full text); di conseguenza, una volta trovati gli articoli che interessano, il professionista deve cercarli nelle biblioteche o acquistarli online, a prezzi spesso alti (oltre \$30 per articolo);
- Quasi sempre, gli articoli da trovare sono pubblicati su riviste differenti, possedute da biblioteche presenti in diverse città; il professionista deve quindi recarsi presso numerose biblioteche di diverse città (tutto ciò durante il normale orario di lavoro, viceversa le biblioteche sono chiuse);
- Sebbene oggi alcune università o enti di ricerca forniscano accesso gratis a molte riviste via internet, ciò prevede che il professionista sia impiegato da tali enti. La percentuale sul totale è molto ridotta.

La Evidence Based Medicine (EBM)

- Per i motivi espressi, è facile comprendere come sia necessario, nel contesto attuale, facilitare questi processi e prevedere modalità alternative per rendere più veloce il trasferimento dei risultati della ricerca nella pratica, sia clinica che organizzativa
- Alcuni degli strumenti della EBM sono stati già visti: le review, le review sistematiche e le meta-analisi. Tuttavia, tali strumenti presuppongono comunque la conoscenza della lingua inglese, e l'accesso ad internet ed alle riviste per il ritrovamento degli articoli (sebbene se debbano trovare ad es. due, e non 30)
- Altri strumenti della EBM sono, com'è ovvio, gli audit, i convegni scientifici ed i corsi di aggiornamento (con tutti i loro limiti)
- Ma i più tipici strumenti della EBM, quelli di maggiore impatto, sono senza dubbio i protocolli e le linee guida

Le linee guida

- La linea guida è un insieme di raccomandazioni, prodotte attraverso un processo sistematico dagli esperti del settore, allo scopo di assistere gli operatori nel decidere quali siano le modalità assistenziali più appropriate in specifiche circostanze cliniche
- In altre parole, una linea guida riassume l'attuale stato delle evidenze scientifiche e lo traduce nella pratica clinica, fornendo quella che, secondo gli esperti, rappresenta la migliore pratica possibile, ovvero dando una serie di indicazioni pratiche su come curare un paziente nel modo migliore, cioè seguendo ciò che emerge dagli studi scientifici
- Le linee guida non esistono solo in sanità e sono presenti in tutti i campi; ad esempio, esistono linee guida per la compilazione del modulo ICI, etc.
- Esse hanno il vantaggio, rispetto alle review ed altri articoli simili, di essere ovviamente in lingua italiana, e di dare indicazioni precise su tutto l'iter clinico e terapeutico che deve seguire, ad esempio, un paziente diabetico, o uno infartuato, etc.
- In altre parole, sono molto più semplici da seguire e rappresentano (se ben fatte) un ottimo schema da seguire non solo per i medici ma anche per gli infermieri e, più in generale, per i meno esperti

Le linee guida / i protocolli

- Non è semplice definire chiaramente la differenza tra protocolli e linee guida: essi sono simili, sebbene i protocolli siano solitamente ancora più schematici e privi delle indicazioni sulle fonti
- Teoricamente, le linee guida possono ridurre la variabilità di atteggiamenti diagnostici-terapeutici, indirizzando i medici/infermieri verso la strategia terapeutica migliore, più aggiornata. Di conseguenza, sempre a livello teorico, esse possono quindi limitare la possibilità di errori (migliorando la qualità dell'assistenza) e limitare i costi derivanti dagli stessi errori e da comportamenti clinici comunque non ideali
- Detto ciò, è fondamentale comunque tenere presente che le linee guida devono essere aggiornate e, comunque, possono essere anche errate, o più facilmente limitate, e non prevedere eccezioni rilevanti, per le quali è invece opportuno adottare pratiche differenti. Inoltre, a causa delle implicazioni economiche enormi di alcune linee guida (ove, ad es., siano indicati quali farmaci somministrare), è necessario tenere in grande considerazione la possibilità di ingerenze delle ditte farmaceutiche o di tecnologie biomediche durante il processo di formulazione della linea guida; in altre parole, chi crea la linea guida deve essere al di sopra di ogni sospetto di conflitto d'interessi

Le linee guida: esempio

Linee guida Revisione ed aggiornamento delle linee guida sulla cardiopatia ischemica acuta. Infarto miocardico acuto

Commissione *ad hoc*:
Rita Mariotti, Francesco Mauri

Coordinatori delle Commissioni per le Linee Guida ANMCO-SIC:
Antonio Barsotti, Gianfranco Mazzotta

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (5): 510-552)

Un ottimo esempio di linee guida sono quelle fornite dalla ANMCO, per la terapia del paziente con cardiopatia ischemica acuta (es. infarto). (disponibili al sito [http://www.anmco.it/pubblicazioni/linee guida.html](http://www.anmco.it/pubblicazioni/linee_guida.html))

Come si nota, vi sono indicazioni molto precise su quali azioni debba svolgere un medico che si trova di fronte ad un paziente post-infartuato.

Terapia antitrombinica e antiaggregante. Nell'intento di migliorare la percentuale di ricanalizzazioni coronariche ottenibile con trattamento fibrinolitico, ma soprattutto di prevenire la riocclusione che costituisce un problema rilevante (5-30% dei casi nelle varie serie) sono stati proposti e valutati alcuni trattamenti con farmaci.

Il trattamento con eparina e.v. (60 UI/kg in bolo e circa 1000 UI/ora per mantenere il tempo di protrombina-PTT tra 1.5-2.5 volte i valori basali per 48-72 ore dopo l'inizio della trombolisi) in associazione con rt-PA è stato di fatto consacrato dallo studio GUSTO (evidenza di tipo A)³⁴. Successivamente è stato associato anche alla somministrazione di reteplase e tenecteplase^{37,38}.

Esso non sembra offrire vantaggi significativi invece in associazione alla streptochinasi, con la quale si può impiegare l'eparina calcica s.c. (12 500 UI 2 volte in 24 ore, per alcuni giorni) nei pazienti ad elevato rischio di formazione di tromboembolie a causa di infarto miocardico anteriore o esteso, fibrillazione atriale e scompenso congestizio o segni di bassa portata (evidenza di tipo B)³¹.

In tutti gli altri casi almeno fino all'inizio della mobilizzazione è consigliabile la somministrazione di eparina calcica s.c. (7500 UI 2 volte/die) per la prevenzione della trombosi venosa profonda.

Betabloccanti. Il trattamento con betabloccanti per via venosa è raccomandabile in tutti i pazienti che non presentino specifiche controindicazioni (evidenza di tipo A).

Le linee guida / i protocolli

- Nelle linee guida di buona qualità, viene solitamente indicato, accanto alla raccomandazione, il “peso” di questa raccomandazione, ovvero il livello di evidenze scientifiche su cui essa è basata
- In altre parole, se una raccomandazione è basata su 20 studi di ottima qualità, gli autori della linea guida specificano che questa raccomandazione è di alto livello, per cui il professionista cercherà assolutamente di seguirla; se, invece, una raccomandazione è basata su un solo studio, magari non recente e di scarsa qualità, gli autori specificheranno che il livello è basso, ed il professionista si sentirà molto più libero nella scelta di seguirla o meno
- Nell'esempio precedente, gli autori specificano infatti il “tipo” di evidenza (parti sottolineate in rosso nella diapositiva precedente). Nel testo, è indicato anche a cosa ciò si riferisce:

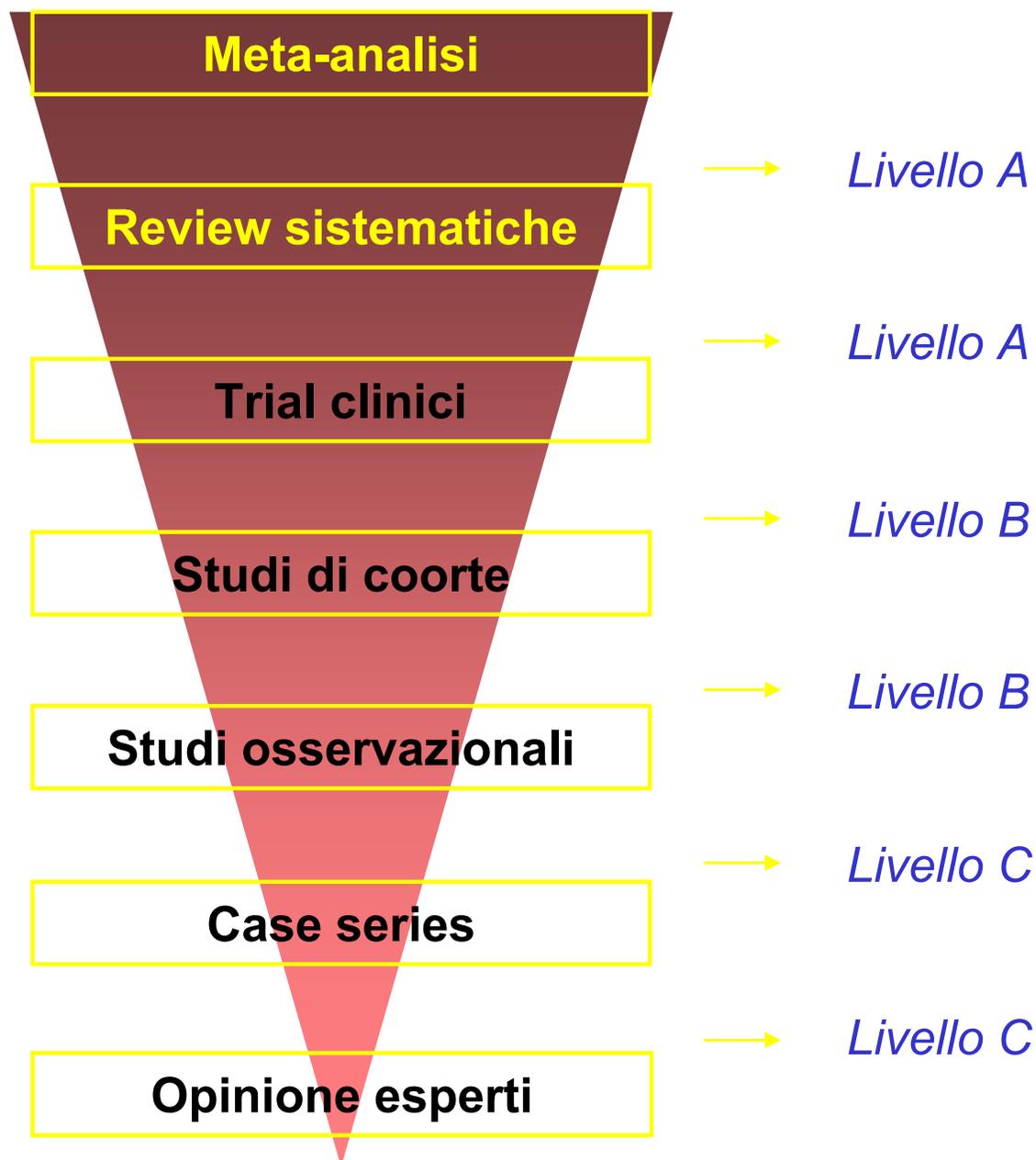
La Commissione ha ritenuto opportuno nel presente lavoro qualificare i diversi livelli di evidenza scientifica, almeno per quanto concerne le differenti terapie proposte, nel modo che segue:

- evidenza di tipo A: la raccomandazione è basata sui risultati di grandi studi clinici randomizzati;
- evidenza di tipo B: la raccomandazione è basata su risultati di metanalisi, di studi clinici randomizzati ma con un numero di casi non elevato o non randomizzati;
- evidenza di tipo C: la raccomandazione è basata su un consenso raggiunto dagli autori delle presenti linee guida.

Le linee guida

- Oltre al metodo usato dai ricercatori ANMCO, esistono tanti altri modi di indicare il tipo o la forza di un evidenza in una linea guida
- Senza entrare in un dettaglio eccessivo, si riporta ad esempio quello usato dalla Agency for Healthcare Quality and Research (meno rigida):
 - Grado A: meta-analisi o review sistematiche di RCTs, o almeno un RCT di buona qualità
 - Grado B: studi clinici ben condotti, ma non randomizzati, o su studi osservazionali
 - Grado C: report od opinioni di comitati di esperti e/o da esperienze cliniche di autorità riconosciute.
- Anche D o E (raramente) – Oggi sistema GRADE
 - IL CASO DEI CATETERI VENOSI PERIFERICI ...

Livello di evidenze in base al disegno dello studio



Come si nota in questo schema, la “forza” delle evidenze si basa sul presupposto che alcuni tipologie di studi sono più affidabili di altre: ad esempio, è chiaro che una meta-analisi di 30 RCT è più affidabile di un singolo RCT, anche ben condotto.

Similmente, un RCT è più affidabile di uno studio di coorte, che è più preciso di uno studio caso-controllo, etc.

Occorre non dimenticare, comunque, che uno studio di coorte, se ben condotto, può essere di gran lunga più affidabile di un RCT o di una meta-analisi di scarsa qualità

Science at various pre-study odds of true findings

Ioannidis. Why most published research findings are false? PLoS Medicine 2005

Positive predictive value (PPV) of research findings for various combinations of power ($1-\beta$), ratio of true to no relationships (R) and bias (u)

$1-\beta$	R	u	Practical example	PPV
0.80	1:1	0.10	Adequately powered RCT with little bias and 1:1 pre-study odds	.85
0.95	2:1	0.30	Confirmatory meta-analysis of good quality RCTs	.85
0.80	1:3	0.40	Meta-analysis of small inconclusive studies	.41
0.20	1:5	0.20	Underpowered, phase I/II well-performed RCT	.23
0.20	1:5	0.80	Underpowered, phase I/II poorly performed RCT	.17
0.80	1:10	0.30	Adequately powered, exploratory epidemiological study	.20
0.20	1:10	0.30	Underpowered, exploratory epidemiological study	.12
0.20	1:1000	0.80	Discovery-oriented exploratory research with massive testing	.0010
0.20	1:1000	0.20	As above, but with more limited bias (more standardized)	.0015

Grading quality of evidence and strength of recommendations

GRADE Working Group

Box 2: Criteria for assigning grade of evidence

Type of evidence

Randomised trial = high

Observational study = low

Any other evidence = very low

Decrease grade if:

- Serious (– 1) or very serious (– 2) limitation to study quality
- Important inconsistency (– 1)
- Some (– 1) or major (– 2) uncertainty about directness
- Imprecise or sparse data (– 1)
- High probability of reporting bias (– 1)

Increase grade if:

- Strong evidence of association—significant relative risk of > 2 (< 0.5) based on consistent evidence from two or more observational studies, with no plausible confounders (+1)⁴⁶
- Very strong evidence of association—significant relative risk of > 5 (< 0.2) based on direct evidence with no major threats to validity (+2)⁴⁶
- Evidence of a dose response gradient (+1)
- All plausible confounders would have reduced the effect (+1)

Qualità delle evidenze: GRADE

Study design	Initial quality of a body of evidence	Lower category if	Higher category if	Quality of a body of evidence
Randomized trials	High	Risk of Bias Minus 1 if serious. Minus 2 if very serious.	Large effect Plus if large. Plus 2 if very large.	High (effect estimate very likely to be close to true effect)
	Moderate	Inconsistency Minus 1 if serious. Minus 2 if very serious.	Dose response Plus 1 if evidence of a gradient.	Moderate (effect estimate might be close to true effect)
Observational studies	Low	Indirectness Minus 1 if serious. Minus 2 if very serious.	All plausible residual confounding Plus 1 if would reduce a demonstrated effect. Plus 1 if would suggest a spurious effect if no effect was observed.	Low (effect estimate may be substantially different from the true effect)
	Very low	Imprecision Minus 1 if serious. Minus 2 if very serious. Publication bias Minus 1 if likely. Minus 2 if very likely.		Very low (effect estimate is likely to be substantially different from the true effect)

La qualità degli studi

Sebbene negli ultimi decenni vi sia stato un progressivo miglioramento nella qualità degli studi scientifici, questo problema è ancor oggi molto sentito dai ricercatori/amministratori di tutto il mondo, poiché uno studio di scarsa qualità può avere limiti tali da portare a conclusioni diametralmente opposte da quelle reali, e dato che le decisioni cliniche ed organizzative in sanità sono sempre più basate, giustamente, sui risultati degli studi scientifici

Il problema è tanto più importante, quindi, per coloro che, sulla base degli studi, devono prendere decisioni che interessano un ospedale, una ASL o addirittura il Servizio Sanitario Nazionale

Questi professionisti devono essere in grado, quindi, oltre che di interpretare i risultati di uno studio scientifico, anche di valutarne la qualità, per capirne il livello di affidabilità

Ma come è possibile valutare la qualità di uno studio? Quali sono i metodi e gli indici per farsi un'idea, anche senza essere esperti di quel campo?

Negli anni, sono state create innumerevoli scale di qualità; in questa sede riassumiamo quelli che sono gli indicatori più comuni in ciascuna di esse

Sui soli RCT ...

David Moher, MSc, Alejandro R. Jadad, MD,
Graham Nichol, MD, Marie Penman BScN,
Peter Tugwell, MD, and Sharon Walsh, MD

Assessing the Quality of Randomized Controlled Trials: An Annotated Bibliography of Scales and Checklists

Controlled Clinical Trials 16:62-73
© Elsevier Science Inc. 1995

Table 1 Descriptive characteristics of published and unpublished scales used to assess the quality of randomized controlled trials (RCTs)

Scale Name ^a	Type of scale ^b	Quality defined ^c	Type of quality assessed ^d	Items selected ^e	Patient assignment ^f	Masking ^g	Patient follow-up ^h	Statistical analysis ⁱ	Number of items	Scale development ^j	Inter-rater reliability ^k	Time to complete ^l	Scoring range ^m	Detailed instructions for scoring items ⁿ	Meta-analysis scores ^o
Andrew ^{3,44}	s	n	r	ac	y	y	n	y	11	nr	0.95 ⁿ	10	0-22	y	56
Annals ⁴	g	y	r	ac	y	y	n	y	34	nr	0.12 ^s	15	34-170	y	75
Beckerman ⁵	s	y	m	ac	y	y	y	y	25	nr	nr	10	0-25	n	35
Brown ^{6,45}	s	n	m	ac	y	n	n	n	6	nr	0.89 ⁿ	10	0-21	y	55
Chalmers, I ^{7,46}	g	y	m&r	ac	y	y	n	y	3	nr	nr	<10	0-9	y	58
Chalmers, TC ^{2,47}	g	n	m	ac	y	y	y	y	27	nr	nr	45	0-100	y	45
Cho ⁸	g	y	m&r	ac	y	y	n	y	24	nr	0.89 ^s	30	0-1	y	60
Colditz ⁹	g	n	m&r	ac	y	n	y	y	8	nr	nr	10	0-8	n	56
Detsky ¹⁰	g	n	m&r	ac	y	y	n	y	5	nr	nr	10	0-15	n	nr
Evans ¹¹	g	n	m&r	ac	y	y	n	y	33	nr	nr	15	0-100	n	63
Gotzsche ¹²	s	n	m&r	ac	y	y	n	y	8.8	nr	nr	15	0-8	n	25,38
Imperiale ¹³	g	n	m	ac	y	n	n	n	5	nr	0.79 ^s	<10	0-5	n	82
Jadad ¹⁴	g	y	r	pool	y	y	n	y	6	y	0.65,0.75 ^s	<10	0-8	y	56
	g	y	r	pool	y	y	n	n	3	y	0.66,0.77 ^s	<10	0-5	y	54
Jonas ⁹	g	n	m	ac	y	y	y	y	20	nr	0.6 ^s	20	0-100	y	nr
Kleijnen ¹⁵	g	p	m&r	ac	y	y	n	y	7	nr	0.87 ⁿ	15	0-100	y	42
Koes ¹⁶	s	p	m	ac	y	y	y	y	17	nr	0.8 ⁿ	15	0-100	y	37
Linde ⁹	g	y	m&r	ac	y	y	y	y	24	nr	nr	30	0-100	y	nr
Nurmohamed ¹⁷	s	p	m&r	ac	y	y	n	n	8	nr	nr	10	0-8	y	nr
Onghenia ¹⁸	s	n	m&r	ac	n	n	n	y	10	nr	nr	15	0-10	y	55
Poynard ^{19,48}	g	p	m&r	ac	n	y	y	y	14	nr	>.66 ^s	10	-2-26	y	13
Reisch ^{20,49}	g	n	m&r	ac	y	y	y	y	34	nr	0.99,0.71 ^t	30	0-34	y	45

Valutazione Qualità RCT (1)

Gli indici di seguito riportati sono tratti in particolare, ma non solo, dalla scala di Chalmers – uno dei “padri” della qualità - e colleghi, sviluppata nel 1981 (Controlled Clinical Trials 1981;2:31-49)

Tali indici sono validi specialmente per gli RCT; per gli studi osservazionali sono state sviluppate altre scale, tra cui quella utilizzata dalla Cochrane (Newcastle-Ottawa scale, disponibile al sito: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm

Per ciò che concerne gli RCT, per essere considerato di buona qualità, perlomeno metodologica, uno studio deve aver descritto dettagliatamente:

- Data e luogo dello studio
- Criteri di inclusione pazienti (il campione è rappresentativo della popolazione generale, ovvero sono i risultati dello studio generalizzabili? – inferenza – lezione 6)
- Dispersi al follow-up o espulsi dallo studio (i persi al follow-up sono tanti? Alterano di molto il campione?)
- Come sono stati trattati tali dati (sono stati esclusi dall’analisi i persi al follow-up?)
- Descrizione trattamento e placebo (sostanza, dose, via di somministrazione)
- Procedure per il cieco o doppio cieco (metodi per garantire che i pazienti non sappiano che trattamento ricevono)
- Procedure per la randomizzazione (metodi per garantire che la scelta sia davvero casuale)
- Verifica della randomizzazione e del doppio cieco (verifica della effettiva uguaglianza dei due gruppi e della effettiva ignoranza sul trattamento ricevuto)

Valutazione Qualità RCT (2)

In un RCT di buona qualità, devono anche essere descritti dettagliatamente i seguenti punti:

- Verifica della compliance al trattamento (metodi per assicurarsi che tutti i partecipanti effettivamente assumano il farmaco)
- Valutazione dimensione del campione (verifica che il campione sia sufficiente per poter estendere i risultati al totale della popolazione)
- Analisi statistica appropriata (deve essere presente una analisi statistica che, negli studi osservazionali, deve essere di tipo multivariato)
- Calcolo del valore di P per i principali outcomes (per avere indicazioni sulla possibilità di estendere i risultati al totale della popolazione – inferenza – lezione 6)
- Calcolo dei limiti di confidenza per i principali outcomes (per avere indicazioni sulla precisione dello studio e sui reali risultati per la popolazione generale – inferenza – lezione 6)
- Discussione degli effetti collaterali
- Analisi di sottogruppi (ad esempio, se il farmaco è più efficace nei maschi o negli anziani, etc.)
- Eventuali conflitti di interessi (spesso molto importanti)

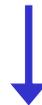
Ovviamente, i punti citati non sono sufficienti, da soli, a definire la qualità complessiva di uno studio, rimanendo alle conoscenze ed al buon senso di chi legge il giudizio complessivo. Anche gli autori di uno studio metodologicamente impeccabile, infatti, potrebbero comunque aver tratto conclusioni del tutto errate...

Qualità studi: importante?

- Ma la qualità di uno studio, a parità di disegno, è davvero importante?
- Le prime analisi suggeriscono che il risultato finale di uno studio (OR=1.50) potrebbe essere influenzato dalla qualità degli studi
- I problemi sono direzione e dimensione del bias
- Alcune valutazioni (Shultz et al. JAMA 1995) hanno mostrato che alcuni item specifici della qualità erano associati, in caso di mancanza di qualità, ad una sovrastima dell'effetto del trattamento / il grado di associazione con l'esposizione (vera OR potrebbe essere 1.25)
- Altri studi, invece, hanno mostrato esattamente il contrario ...

Le linee guida / i problemi

- Posto che è fuori di dubbio che le linee guida siano utili, vi sono anche alcuni problemi:
- Pazienti “particolari” non considerati
- Rilevanza legale
- Possibile eccesso di esami diagnostici
- Publication bias (evidenze?) – conflitto di interesse indiretto
- Conflitto di interesse diretto



Relationships Between Authors of Clinical Practice Guidelines and the Pharmaceutical Industry

Niteesh K. Choudhry, MD, FRCPC

Henry Thomas Stelfox, MD, FRCPC

Allan S. Detsky, MD, PhD, FRCPC

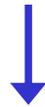
JAMA. 2002;287:612-617

Design, Setting, and Participants Cross-sectional survey of 192 authors of 44 CPGs endorsed by North American and European societies on common adult diseases published between 1991 and July 1999. One hundred authors (52%) provided usable responses representing 37 of 44 different CPGs that we identified.

Results Eighty-seven percent of authors had some form of interaction with the pharmaceutical industry. Fifty-eight percent had received financial support to perform research and 38% had served as employees or consultants for a pharmaceutical company.

Le linee guida / i problemi

- **Publication bias (evidenze?) – conflitto di interesse indiretto**
- **Conflitto di interesse diretto**



PLoS MEDICINE

Medical Students' Exposure to and Attitudes about the Pharmaceutical Industry: A Systematic Review

Kirsten E. Austad^{1,2}, Jerry Avorn¹, Aaron S. Kesselheim^{1,2*}

met inclusion criteria. We found that 40%–100% of medical students reported interacting with the pharmaceutical industry. A substantial proportion of students (13%–69%) were reported as believing that gifts from industry influence prescribing. Eight studies reported a correlation between frequency of contact and favorable attitudes toward industry interactions. Students were more approving of gifts to physicians or medical students than to government officials. Certain attitudes

!

Target di riferimento

	Target
Diabete mellito	Emoglobina glicata (HbA1c) <7% (<u>AMD, DIETA e USA mai oltre 55% per diabete tipo II; 30% tipo I</u>)
Iper-tensione	PA <140/90 mmHg in prevenzione primaria; PA <130/80 mmHg nei pazienti diabetici, nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) e in prevenzione secondaria (<u>AMD mai oltre il 20% per tipo II; 40% per tipo I</u>)
Iper-colesterolemia	- LDL-C<70 mg/dL se prev. secondaria e no diabete o SCORE >10% - LDL-C<100 mg/dL se diabete o SCORE 5%-10% (<u>AMD mai oltre il 50% per tutti i diabetici</u>) - LDL-C<115 mg/dL se: SCORE 1%-5%

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 26, 2015

VOL. 373 NO. 22

A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control

The SPRINT Research Group*

METHODS

We randomly assigned 9361 persons with a systolic blood pressure of 130 mm Hg or higher and an increased cardiovascular risk, but without diabetes, to a systolic blood-pressure target of less than 120 mm Hg (intensive treatment) or a target of less than 140 mm Hg (standard treatment). The primary composite outcome was myocardial infarction, other acute coronary syndromes, stroke, heart failure, or death from cardiovascular causes.

Table 2. Primary and Secondary Outcomes and Renal Outcomes.*

Outcome	Intensive Treatment		Standard Treatment		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. of patients (%)	% per year	no. of patients (%)	% per year		
All participants	(N=4678)		(N=4683)			
Primary outcome†	243 (5.2)	1.65	319 (6.8)	2.19	0.75 (0.64–0.89)	<0.001

**1.65% vs 2.19% all'anno:
Differenza: 0.54%**

Table 3. Serious Adverse Events, Conditions of Interest, and Monitored Clinical Events.

Variable	Intensive Treatment	Standard Treatment	Hazard Ratio	P Value
	(N=4678)	(N=4683)		
	<i>no. of patients (%)</i>			
Serious adverse event*	1793 (38.3)	1736 (37.1)	1.04	0.25
Acute kidney injury or acute renal failure‡	204 (4.4)	120 (2.6)	1.71	<0.001

**1.1% vs 0.65% all'anno:
Differenza: 0.45%**

Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults

Adam S. Cifu, MD; Andrew M. Davis, MD, MPH

GUIDELINE TITLE 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults

DEVELOPER American College of Cardiology and American Heart Association (AHA)

RELEASE DATE November 13, 2017

PRIOR VERSION 2003 (*Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*)

FUNDING SOURCE ACC/AHA

TARGET POPULATION Patients with cardiovascular disease (CVD)

MAJOR RECOMMENDATIONS

1. Diagnosis

- a. Blood pressure (BP) should be categorized as normal (<120/80 mm Hg), elevated (120-129/<80 mm Hg), stage 1 hypertension (130-139/80-89 mm Hg), or stage 2 hypertension (\geq 140/90 mm Hg) (strong recommendation; moderate-quality evidence).
- b. Out-of-office BP measurements are recommended to confirm the diagnosis of hypertension and for titration of BP-lowering medication in conjunction with telehealth counseling or clinical interventions (strong recommendation; high-quality evidence).

2. Initiating therapy

- a. Many nonpharmacologic interventions that are effective in lowering BP are recommended for people with elevated BP or hypertension (strong recommendation; high-quality evidence).

b. Blood pressure–lowering medication is recommended for patients with clinical CVD or an estimated 10-year atherosclerotic CVD (ASCVD) risk of 10% or higher who have a systolic BP (SBP) of 130 mm Hg or higher or a diastolic BP (DBP) of 80 mm Hg or higher (strong recommendation; high-quality evidence [for SBP] and expert opinion [for DBP]).

recommendation; moderate-quality evidence [for SBP] and expert opinion [for DBP]).

- b. In patients warranting pharmacotherapy, thiazide diuretics, calcium channel blockers (CCBs), and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin II receptor blockers (ARBs) are recommended as first-line agents (strong recommendation; high-quality evidence).
- c. Patients with stage 2 hypertension and an average BP of more than 20/10 mm Hg above their BP target should begin therapy with 2 first-line agents of different classes (strong recommendation; expert opinion).

Diagnosis and Treatment of Hypertension in the 2017 ACC/AHA Guidelines and in the Real World

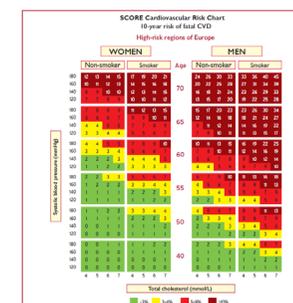
John P. A. Ioannidis,
MD, DSc
Stanford Prevention
Research Center,

JAMA Published online December 14, 2017

The new guidelines mean that an estimated additional 31 million individuals in the United States now need treatment.² Most of this newly defined population of individuals with hypertension is expected to be manageable with nonpharmacological interventions, although 4.2 million of these newly diagnosed patients will require antihypertensive medication. Furthermore, with the new goals, an estimated 53% of the 55 million patients already taking antihypertensive drugs will need better blood pressure control.² This means that 29 million currently treated patients should intensify their current antihypertensive medication regimens.

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: *lipid modification to reduce cardiovascular risk*

The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)



- In primary prevention, for individuals at very-high risk but without FH, an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline and an LDL-C goal of < 1.4 mmol/L (< 55 mg/dL) are recommended. For individuals at very-high risk (that is, with another risk factor but without ASCVD), in primary prevention the same goals for LDL-C lowering should be considered.
- For patients at high risk, an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline and an LDL-C goal of < 1.8 mmol/L (< 70 mg/dL) are recommended.
- For individuals at moderate risk, an LDL-C goal of < 2.6 mmol/L (< 100 mg/dL) should be considered.
- For individuals at low risk, an LDL-C goal of < 3.0 mmol/L (< 116 mg/dL) may be considered.

Table 5 Intervention strategies as a function of total cardiovascular risk and untreated low-density lipoprotein cholesterol levels

		Total CV risk (SCORE) %		Untreated LDL-C levels			
		<1, low-risk	≥1 to <5, or moderate risk (see Table 4)	≥5 to <10, or high-risk (see Table 4)	≥10, or at very-high risk due to a risk condition (see Table 4)	Very-high-risk	
		<1.4 mmol/L (55 mg/dL)	1.4 to <1.8 mmol/L (55 to <70 mg/dL)	1.8 to <2.6 mmol/L (70 to <100 mg/dL)	2.6 to <3.0 mmol/L (100 to <116 mg/dL)	3.0 to <4.9 mmol/L (116 to <190 mg/dL)	≥4.9 mmol/L (≥190 mg/dL)
Primary prevention	<1, low-risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	Ia/A	Ia/A
	≥1 to <5, or moderate risk (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	Ia/A	Ia/A	Ia/A	Ia/A
	≥5 to <10, or high-risk (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	Ia/A	Ia/A	Ia/A	Ia/A	Ia/A	Ia/A
Secondary prevention	Very-high-risk	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	Ia/B	Ia/A	Ia/A	Ia/A	Ia/A	Ia/A
	Class ^a /Level ^b	Ia/A	Ia/A	Ia/A	Ia/A	Ia/A	Ia/A

3.0 to <4.9 mmol/L (116 to <190 mg/dL)

Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled

Di fatto, sopra a 115 tutti devono essere trattati

Ma il dato medio?

CV = cardiovascular; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

LDL: valori medi della popolazione

- Olanda 2013: M 131, F 116
- Spagna 2010: M 122, F 121
- USA 2011: M 105; F 104
- India 2005: M 118, F 122

Lipid and lipoprotein reference values from 133,450 Dutch Lifelines participants: Age- and gender-specific baseline lipid values and percentiles



Jan W. Balder, BSc, Jeroen K. de Vries, MD, Ilja M. Nolte, PhD, Peter J. Lansberg, MD, PhD, Jan A. Kuivenhoven, PhD^{*,1}, Pieter W. Kamphuisen, MD, PhD¹

Rev Esp Cardiol. 2012;65(6):551-558

Original article

Magnitude and Management of Hypercholesterolemia in the Adult Population of Spain, 2008-2010: The ENRICA Study

Pilar Guallar-Castillón,^{a,b,*} Miriam Gil-Montero,^{a,c} Luz M. León-Muñoz,^{a,b} Auxiliadora Graciani,^{a,b} Ana Bayán-Bravo,^a José M. Taboada,^d José R. Banegas,^{a,b} and Fernando Rodríguez-Artalejo^{a,b}

OPEN ACCESS Freely available online



Blood Cholesterol Trends 2001–2011 in the United States: Analysis of 105 Million Patient Records

Harvey W. Kaufman^{1,*}, Amy J. Blatt², Xiaohua Huang², Mouneer A. Odeh¹, H. Robert Superko^{3,4}

Lipids in Health and Disease



Research

Open Access

Secular trends in cholesterol lipoproteins and triglycerides and prevalence of dyslipidemias in an urban Indian population

Rajeev Gupta^{*1,2}, Soneil Guptha³, Aachu Agrawal⁴, Vijay Kaul², Kiran Gaur⁵ and Vijay P Gupta⁵

ARTICLE



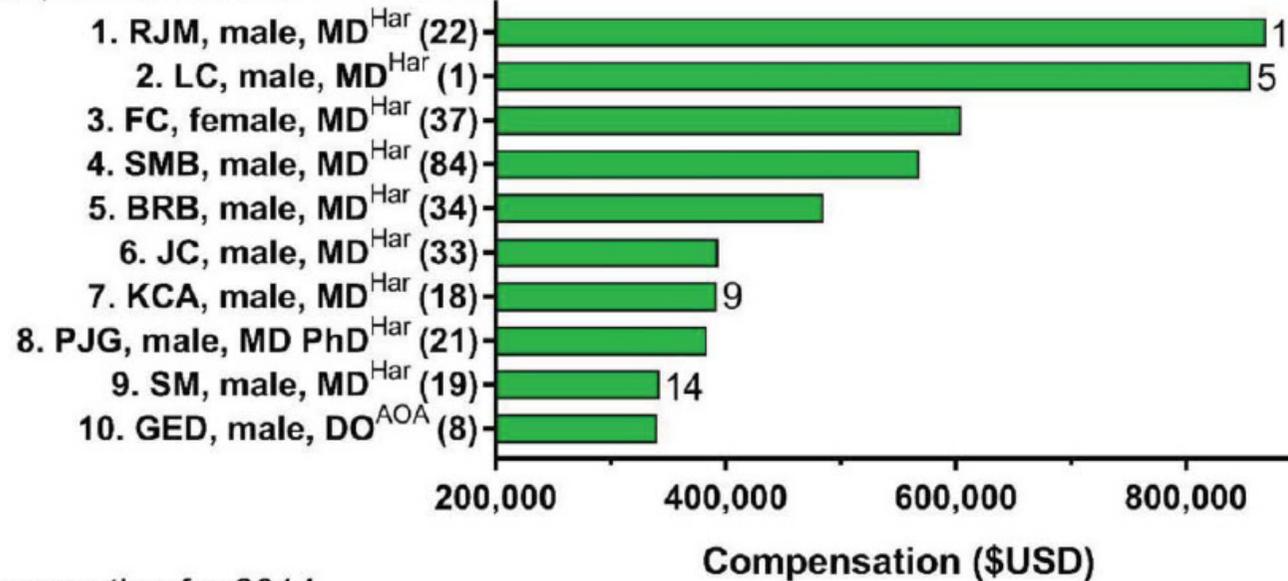
Undisclosed conflicts of interest among biomedical textbook authors

Brian J. Piper ^{a,b}, Drew A. Lambert^c, Ryan C. Keefe^d, Phoebe U. Smukler^e, Nicolas A. Selemon^{e,f}, and Zachary R. Duperry^g

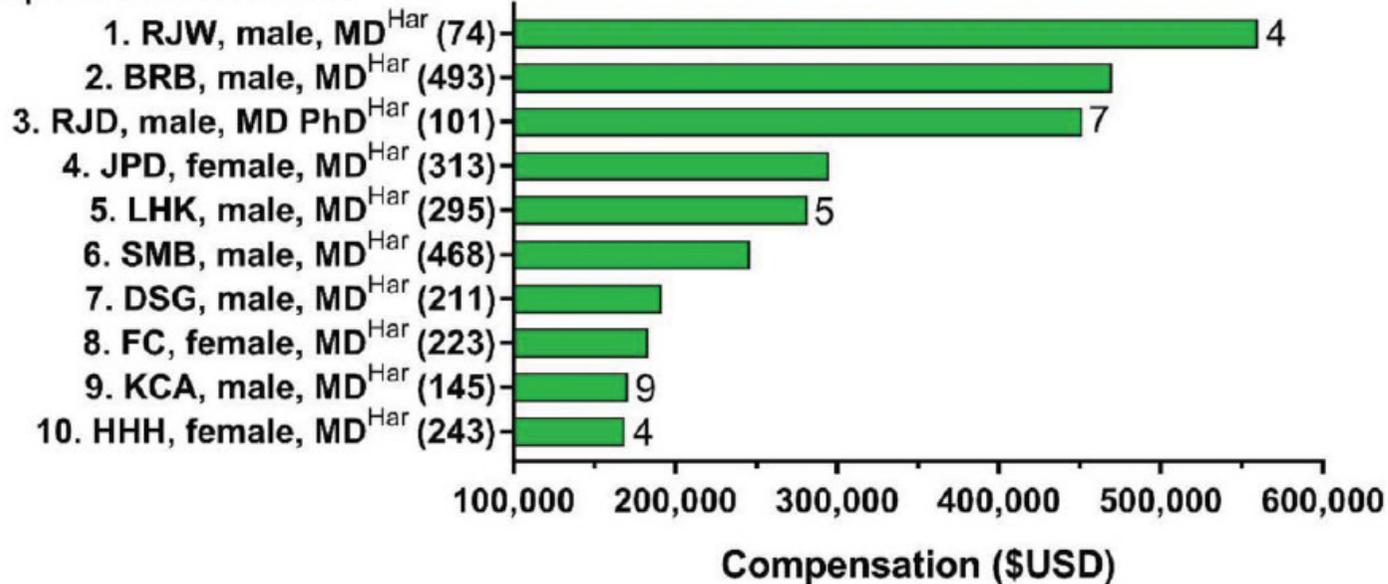
^aNeuroscience Program, Bowdoin College; ^bDepartment of Basic Sciences, Geisinger Commonwealth School of Medicine; ^cDepartment of Pharmacy Practice, Husson University School of Pharmacy; ^dDepartment of Chemistry, Bowdoin College; ^eDepartment of Biology, Bowdoin College; ^fComplex Joint Reconstruction Center, Hospital for Special Surgery; ^gBiochemistry Program, Bowdoin College

compensation received from pharmaceutical or biotechnology companies. **Methods:** The most recent editions of six medical textbooks, *Harrison's Principles of Internal Medicine* (_{Har}PIM), *Katzung and Trevor's Basic and Clinical Pharmacology* (_{Kat}BCP), the American Osteopathic Association's *Foundations of Osteopathic Medicine* (_{AOA}FOM), *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (_{Rem}SPP), *Koda-Kimble and Young's Applied Therapeutics* (_{KKY}AT), and *Yagiela's Pharmacology and Therapeutics for Dentistry* (_{Yag}PTD), were selected after consulting biomedical educators for evaluation. Author names ($N = 1,152$, 29.2% female) were submitted to databases to examine patents (Google Scholar) and compensation (ProPublica's Dollars for Docs [PDD]). **Results:** Authors were listed as inventors on 677 patents (maximum/author = 23), with three-quarters (74.9%) to _{Har}PIM authors. Females were significantly underrepresented among patent holders. The PDD 2009–2013 database revealed receipt of US\$13.2 million, the majority to (83.9%) to _{Har}PIM. The maximum compensation per author was \$869,413. The PDD 2014 database identified receipt of \$6.8 million, with 50.4% of eligible authors receiving compensation. The maximum compensation received by a single author was \$560,021. Cardiovascular authors were most likely to have

A. Compensation for 2009 to 2013.



B. Compensation for 2014.



- ◆ Dal 2009 al 2014, gli autori dell'Harrison di medicina interna hanno ricevuto oltre 14 milioni di dollari dalle principali 17 compagnie farmaceutiche

Nome	Istituzione	Ruolo	Importo dichiarato in \$ Anno 2017	Società
Michael Brown	University of Texas, Erik Jonsson Center for Molecular Genetics	Director	Compenso: 1.320.000 Azioni: 4.366.000	Regeneron
Joseph Goldstein	University of Texas, Department of Molecular Genetics	Director	C: 1.300.000 A: 4.240.000	Regeneron
Robert Alpern	Yale School of Medicine	Director	C: 336.000 A: 4.300.000	AbbVie
Eugene Washington	Duke University Health System	Director	C: 285.000 A: 2.300.000	Johnson & Johnson
Thomas Cech	University of Colorado, BioFrontiers Institute	Director	C: 318.000 A: 2.300.000	Merck
Dennis Ausiello	Massachusetts General Hospital, Center for Technology and Health	Director	C: 375.000 A: 1.860.000	Pfizer
Kevin Lofton	Catholic Health Initiatives	Director	C: 416.000 A: 1.800.000	Gilead
Tyler Jacks	MIT, Koch Cancer Research	Director	C: 345.000 A: 1.150.000	Amgen
Mark McClellan	Duke University, Center for Health Policy	Director	C: 285.000 A: 1.180.000	Johnson & Johnson
Marschall Runge	University of Michigan Medical School	Director	C: 280.000 A: 1.065.000	Eli Lilly
Nesli Basgoz	Massachusetts General Hospital	Associate Director	C: 475.000 A: 906.000	Allergan
Peter McDonnell	Johns Hopkins University, Wilmer Eye Institute	Director	C: 450.000 A: 735.000	Allergan
Charles Sawyers	Memorial Sloan Kettering Human Oncology and Pathogenesis Program	Director	C: 367.000 A: 690.000	Novartis
Mary Beckerle	University of Utah, Huntsman Cancer Institute	Director	C: 325.000 A: 672.000	Johnson & Johnson
Jesse Goodman	Georgetown University, Center on Medical Product Access, Safety and Stewardship	Director	C: 428.000 A: 130.000	GlaxoSmithKline
John Noseworthy	Mayo Clinic	Director	C: 234.000 A: 294.000	Merck
Laurie Glimcher	Dana-Farber Cancer Institute	Director	C: 100.000 A: 76.000	GlaxoSmithKline

ANALYSIS

ESSAY

Evidence based medicine: a movement in crisis?

Trisha Greenhalgh and colleagues argue that, although evidence based medicine has had many benefits, it has also had some negative unintended consequences. They offer a preliminary agenda for the movement's renaissance, refocusing on providing useable evidence that can be combined with context and professional expertise so that individual patients get optimal treatment

Trisha Greenhalgh *dean for research impact*¹, Jeremy Howick *senior research fellow*², Neal Maskrey *professor of evidence informed decision making*³, for the Evidence Based Medicine Renaissance Group

Why Most Published Research Findings Are False

John P. A. Ioannidis



PLoS Medicine | www.plosmedicine.org
August 2005 | Volume 2 | Issue 8 | e124

Summary

There is increasing concern that most current published research findings are false. The probability that a research claim is true may depend on study power and bias, the number of other studies on the same question, and, importantly, the ratio of true to no relationships among the relationships probed in each scientific field. In this framework, a research finding is less likely to be true when the studies conducted in a field are smaller; when effect sizes are smaller; when there is a greater number and lesser preselection of tested relationships; where there is greater flexibility in designs, definitions, outcomes, and analytical modes; when there is greater financial and other interest and prejudice; and when more teams are involved in a scientific field in chase of statistical significance. Simulations show that for most study designs and settings, it is more likely for a research claim to be false than true. Moreover, for many current scientific fields, claimed research findings may often be simply accurate measures of the prevailing bias. In this essay, I discuss the implications of these problems for the conduct and interpretation of research.

Simulations show that for most study designs and settings, it is more likely for a research claim to be false than true. Moreover, for many current scientific fields, claimed research findings may often be simply accurate measures of the prevailing bias. In this essay, I discuss the implications of these problems for the conduct and interpretation of research.

Essay

Why Current Publication Practices May Distort Science

Neal S. Young*, John P. A. Ioannidis, Omar Al-Ubaydli

Summary

The current system of publication in biomedical research provides a distorted view of the reality of scientific data that are generated in the laboratory and clinic. This system can be studied by applying principles from the field of economics. The “winner’s curse,” a more general statement of publication bias, suggests that the small proportion of results chosen for publication are unrepresentative of scientists’ repeated samplings of the real world. The self-correcting mechanism in science is retarded by the extreme imbalance between the abundance of supply (the output of basic science laboratories and clinical investigations) and the increasingly limited venues for publication (journals with sufficiently high impact). This system would be expected intrinsically to lead to the misallocation of resources. The scarcity of available outlets is artificial, based on the costs of printing in an electronic age and a belief that selectivity is equivalent to quality. Science is subject to great

The current system of publication in biomedical research provides a distorted view of the reality of scientific data that are generated in the laboratory and clinic. This system can be studied by applying principles from the field of economics. The “winner’s curse,” a more general statement of publication bias, suggests that the small proportion of results chosen for publication are unrepresentative of scientists’ repeated samplings of the real world. The self-correcting mechanism

March 16, 2015

Amid a Sea of False Findings, the NIH Tries Reform

By Paul Voosen

While the public remains relatively unaware of the problem, it is now a truism in the scientific establishment that many preclinical biomedical studies, when subjected to additional scrutiny, turn out to be false. Many researchers believe that if scientists set out to reproduce preclinical work published over the past decade, a majority would fail. This, in short, is the reproducibility crisis.

Research: increasing value, reducing waste 4

Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research

An-Wen Chan, Fujian Song, Andrew Vickers, Tom Jefferson, Kay Dickersin, Peter C Gøtzsche, Harlan M Krumholz, Davina Ghersi, H Bart van der Worp

www.thelancet.com Vol 383 January 11, 2014

The methods and results of health research are documented in study protocols, full study reports (detailing all analyses), journal reports, and participant-level datasets. However, protocols, full study reports, and participant-level datasets are rarely available, and journal reports are available for only half of all studies and are plagued by selective reporting of methods and results. Furthermore, information provided in study protocols and reports varies in quality and is often incomplete. When full information about studies is inaccessible, billions of dollars in investment are wasted, bias is introduced, and research and care of patients are detrimentally affected. To help to improve this

In 2009, Chalmers and Glasziou⁵ identified some key sources of avoidable waste in biomedical research. They estimated that the cumulative effect was that about 85% of research investment—equating to \$200 billion of the investment in 2010—is wasted.

Alcune riflessioni conclusive sulla distanza “siderale” tra ricerca e pratica / epidemiologia e programmazione

Senza polemica, ci siamo caduti tutti ...

SOCIAL
SCIENCE
&
MEDICINE

Marital status and mortality in the elderly: A systematic review and meta-analysis



Lamberto Manzoli^{a,*}, Paolo Villari^b, Giovanni M Pirone^c, Antonio Boccia^b

Con qualche eccesso (vincitori Ig-Nobel ...)

The Effect of Country Music on Suicide

STEVEN STACK, Wayne State University
JIM GUNDLACH, Auburn University

Microbial Treatment of Kitchen Refuse with Enzyme-Producing Thermophilic Bacteria from Giant Panda Feces.

Sword swallowing and its side effects

Brian Witcombe, Dan Meyer

BMJ 2006;333:1285-7

Scrotal asymmetry in man and in ancient sculpture

Nature Vol. 259 February 5 1976

COCONUT PALM-RELATED INJURIES IN THE PACIFIC ISLANDS

J. S. MULFORD, H. OBERLI AND S. TOVOSIA

ANZ J. Surg. (2001) 71, 32-34

Rischio Relativo vs Rischio Assoluto

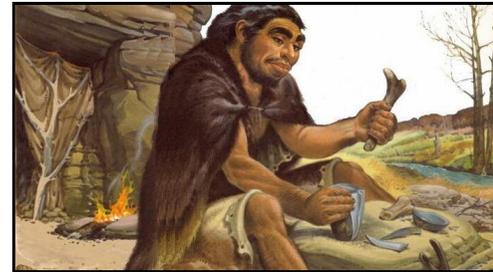
Comunicazione e interpretazione dei dati

- Spesso si sente dire “il tal alimento fa bene”, o “fa male”
- Quando va bene, si leggono frasi del tipo “il tal alimento, o condizione, è associato ad un rischio maggiore del 20% della tal malattia”
- Ma queste affermazioni, hanno realmente senso?
- **Importanza di quantificare**
- **Importanza di distinguere il rischio assoluto dal rischio relativo**

Rischio Relativo vs Rischio Assoluto

Comunicazione e interpretazione dei dati

- In origine, non esisteva il Rischio Relativo, e si utilizzava esclusivamente l'incidenza (o Rischio Assoluto – RA) per comunicare i risultati
- Questo approccio aveva grossi limiti
- Ad esempio, quando un professionista sanitario cercava di motivare un fumatore di >50 anni a smettere, comunicandogli che il suo rischio di eventi cardiovascolari maggiori (ictus o infarto) era molto più elevato, forniva i seguenti dati:
 - Se NON fumi, nei prossimi 10 anni, il tuo rischio è circa 3 su 100 *
 - Se fumi, il tuo rischio sarà 6 su 100 **



* Ovviamente, più alto per gli anziani, e ** per chi fuma oltre 10-15 sigarette al giorno

Rischio Relativo vs Rischio Assoluto

Comunicazione e interpretazione dei dati

- In poche parole, il professionista comunicava al soggetto le due incidenze (o rischi assoluti) di ictus/infarto a 10 anni: l'incidenza dei non esposti (non fumatori) e l'incidenza degli esposti (fumatori)
- Questo approccio è corretto, ma non molto efficace in questo caso, perché, rivedendo i dati:
 - Se NON fumi, probabilità di infarto/ictus 3 su 100
 - Se fumi, probabilità di infarto/ictus 6 su 100
- Ci si accorge che si possono interpretare in due modi:
 - “Se fumo ho un rischio doppio di avere un infarto/ictus”
 - “Anche se fumo, ho solo il 6% di probabilità di avere un ictus/infarto, e soprattutto 94 fumatori su 100, tra 10 anni, NON avranno avuto un ictus/infarto
- Molti fumatori, ovviamente, sceglievano la 2°, e si assicuravano

Rischio Relativo vs Rischio Assoluto

Comunicazione e interpretazione dei dati

- Poi, qualcuno di molto sveglio inventò il Rischio Relativo (RR)



- Ricordiamo che $RR = \text{Incidenza esposti} / \text{Incidenza non esposti}$
- Nel nostro caso, $RR = 6\% / 3\% = 2$
- Questo valore si interpreta come “chi fuma ha un rischio del 100% in più di avere un ictus/infarto, relativamente a chi non fuma”
- E' chiaro che se il risultato si comunica SOLO in termini di RR, e non di RA (o incidenze), l'impatto su chi ascolta è decisamente maggiore: “100% in più” contro “6% totale”
- Fa tutto un altro effetto, e il messaggio viene veicolato con ben altra efficacia

Rischio Relativo vs Rischio Assoluto

Comunicazione e interpretazione dei dati

- **Questa modalità di comunicazione dei risultati, riferita al solo RR, e non ai RA, è sempre più comune**
- **Se ci riflettiamo, sia dai professionisti che dalle riviste di settore (o meno) è molto frequente sentire frasi del tipo “il rischio aumenta dell’X%” mentre è molto raro che siano forniti anche i RA**
- **Chiaramente, nel caso specifico appena accennato, questa omissione viene fatta “a fin di bene”, nell’interesse del paziente e della società in generale**
- **Anche se un rischio assoluto più alto del 3% (6% vs 3%) può essere percepito come “basso” dal singolo, se applichiamo questo valore a tutti i fumatori di età >50 anni (almeno 5 milioni), ciò si traduce in 150.000 casi di ictus/infarti in più, un numero enorme**
- **In questo caso, con patologie così gravi e così frequenti, questo approccio “solo RR” può essere giustificato**

Rischio Relativo vs Rischio Assoluto

Comunicazione e interpretazione dei dati

- **Tuttavia, va tenuto ben presente che, se comunichiamo solo il RR, e non il RA, omettiamo un'informazione molto importante al nostro paziente, necessaria perché egli possa fare una scelta del tutto consapevole ed informata**
- **Di fatto, in un certo senso gli “impediamo” di avere una visione completa del problema**
- **Ciò può essere giustificato solo se noi abbiamo già la visione completa, e abbiamo fondatissimi motivi per giudicare che l'informazione sul RA non sia un vantaggio per il paziente**
- **Molti obietrano che il non informare del tutto il paziente non è mai giustificato, altri sostengono che il paziente è troppo emotivo e dobbiamo scegliere noi per lui**
- **Al di là del convincimento personale, vi sono casi in cui, con buon senso, è considerato accettabile omettere il RA, altri in cui invece il RA dovrebbe assolutamente essere comunicato**

Rischio Relativo vs Rischio Assoluto

Comunicazione e interpretazione dei dati

- **Vediamo un esempio:**
- **Il rischio assoluto (incidenza) annuale di tumore allo stomaco, tra le persone >40 anni, è circa 0,035%, ovvero $3,5 \times 10.000$**
- **Questo valore, a 10 anni, si traduce in $3,5 \times 1000$**
- **Questo è il RA della popolazione generale (ovviamente medio, varia con l'età e altri fattori di rischio)**
- **E' stato stimato che un elevato consumo di carne rossa aumenti il rischio di cancro dello stomaco, con RR 1.37, pari al 37% di rischio in più**
- **Chiaramente, se si comunica solo il RR, la persona, di fronte ad un aumento del rischio del 37%, si preoccupa molto**
- **Tuttavia, in termini di RA, chi consuma carne rossa ha un rischio a 10 anni pari a $3,5 \times 1.37 = 4.8 \times 1000$, approssimato al 5×1000**

Rischio Relativo vs Rischio Assoluto

Comunicazione e interpretazione dei dati

- **Ricapitolando, a 10 anni:**
- **RA di chi consuma zero o pochissima carne rossa 3 x1000**
- **RA di consuma tanta carne rossa 5 x1000**
- **Da un punto di vista di popolazione, anche se qui la patologia è molto meno frequente di infarti/ictus, sono comunque differenze importanti, perché su una popolazione ultraquarantenne possibile di circa 10 milioni di grandi consumatori di carne rossa, significano $10.000.000 * 2 / 1000 = 20.000$ cancri allo stomaco in più in dieci anni**
- **Dal punto di vista dell'individuo, tuttavia, il diritto ad una scelta informata diviene in questo caso impellente: su 1000 forti consumatori di carne rossa, 995 NON avranno un tumore allo stomaco, contro i 997 tra gli scarsi o nulli consumatori**

Rischio Relativo vs Rischio Assoluto

Comunicazione e interpretazione dei dati

- **Su 1000 forti consumatori di carne rossa, 995 NON avranno un tumore allo stomaco nei prossimi 10 anni**
- **Su 1000 scarsi o nulli consumatori, 997 NON avranno un tumore allo stomaco nei prossimi 10 anni**
- **Se abbiamo di fronte una persona di 80 anni, magari con comorbidità, il cui unico piacere nella vita è la carne rossa, magari può essere comprensibile che questa persona decida liberamente, con questi dati, di ignorare l'aumento di rischio, e continuare con le proprie abitudini (in questo caso specifico, va tenuto presente che la carne rossa può accrescere anche il rischio di tumore del colon, ma è un esempio didattico)**
- **Potremo essere concordi o meno, ma per una scelta consapevole del singolo individuo, è importante considerare anche il RA, e lo è tanto di più quanto meno la patologia è frequente**

Rischio Relativo vs Rischio Assoluto

Comunicazione e interpretazione dei dati

- **Se al posto della carne rossa, vi fosse stato un agente inquinante cancerogeno, es. cloruro di vinile, o benzene, o un pesticida, o una qualunque altra forma di rischio, e questo determinasse nella popolazione un RR di tumore allo stomaco pari a 1,37, tutti sarebbero molto allarmati perché il loro rischio di tumore allo stomaco è cresciuto del 37%**
- **Tuttavia, sebbene da un punto di vista di sanità pubblica tale situazione sia disastrosa, e debba ovviamente essere assolutamente evitata, da un punto di vista individuale ciò si traduce in un aumento del proprio rischio di tumore, SE ESPOSTI, di 2 x1000 in dieci anni**
- **In altri termini, se è giusto cercare di prevenire questo rischio, NON è corretto, per l'individuo, cadere nel panico, perché 995 persone ESPOSTE NON avranno il tumore nei prossimi 10 anni, contro le 997 tra i NON ESPOSTI**
- **Chiaramente, in base a quale rischio si comunica, cambia completamente la percezione anche dei rischi ambientali**

Rischio Relativo vs Rischio Assoluto

Essenziali nella Prevenzione

- **Ma le implicazioni pratiche dell'omettere/comunicare il RA, in aggiunta al RR, divengono ancora più chiare quando si parla di prevenzione attiva, con trattamenti farmacologici o altri interventi**
- **Torniamo alle malattie cardiovascolari. E' bene noto che l'ipertensione aumenta il rischio di infarto/ictus, con RR di circa 2**
- **A 10 anni, lo sappiamo, l'RA della popolazione generale è circa 3%**
- **RA degli ipertesi, in base al nostro RR, è pari a 6%**
- **Con questi RA così elevati (malattie così comuni, e gravi), è chiaro che, se abbiamo farmaci (come abbiamo), in grado di ridurre di circa la metà il rischio di ictus/infarto tra gli ipertesi, ovvero di riportarlo quasi pari a quello dei non ipertesi, non ci sono dubbi sul fatto che sia giusto consigliarli, anche se hanno un costo, sono a vita, e possono avere effetti collaterali (come tutto ...)**

Rischio Relativo vs Rischio Assoluto

Essenziali nella Prevenzione

- **Dai calcoli che avevamo già fatto:**
- **È vero che:**
- **“Anche se sono iperteso, ho solo il 6% di probabilità di avere un ictus/infarto, e soprattutto 94 ipertesi su 100, tra 10 anni, NON avranno avuto un ictus/infarto**
- **Ma è anche vero che:**
- **se non interveniamo, in 10 anni il 3% in più degli ipertesi (almeno 10 milioni tra gli adulti >50 anni) avrà un infarto/ictus che si sarebbe potuto prevenire, pari a 300.000 infarti/ictus in più, che si potevano evitare**
- **In questo scenario, come per il fumo, è evidente che possa essere giustificato non informare completamente il nostro paziente, e fornire solo il RR dell’ipertensione (+100% di rischio), per mantenere il più possibile elevata la sua percezione del pericolo**

RR vs RA

- **Nella letteratura scientifica tipicamente il rischio di un evento è espresso sotto forma di RR**
- **Tuttavia, come dovremmo aver ben capito, a seconda del RA, l'impatto del RR può essere molto diverso:**
- **Con un RA elevato, dell'1% nella popolazione (pari a 600.000 casi di malattia in Italia), un esposizione che abbia anche un RR "basso", di 1.10, conduce a 60.000 casi in più (impatto enorme)**
- **Con un RA basso, di 1 su 20.000 (caso molto più frequente, per fortuna, pari a 3.000 casi di malattia in Italia), un esposizione che abbia un RR anche molto alto, pari a 3, porta a "soli" 6.000 casi in più (impatto comunque grande, ma 1/10 del precedente!)**
- **La scelta di usare spesso e volentieri il "trucco" di citare solo RR nella letteratura scientifica, quindi, appare assai poco giustificata**

RR vs RA

- **Tuttavia, questo fatto è in parte ovvio ed inevitabile: aumentare la percezione dell'impatto del problema o della terapia aiuta molto sia chi scrive gli articoli scientifici che chi finanzia gli studi**
- **Se uno scienziato studia un fattore di rischio da 10 anni (es. cloruro di vinile), per una patologia non frequente, e necessità di fondi e di pubblicare su riviste scientifiche importanti, ha tutto l'interesse che l'impatto di quel fattore di rischio venga percepito come molto elevato, in modo da sensibilizzare gli editori, i lettori, e chi può finanziarlo (che magari deciderà di finanziare questi studi piuttosto che altri)**
- **Come già accennato, se una compagnia vuole proporre un prodotto per prevenire una determinata patologia, ha tutto l'interesse a mostrare un RR magari molto buono (es. 0.40 – 60% di efficacia) piuttosto che il RA della patologia, magari basso: la percezione dei pazienti e di chi prescrive è molto più grande**

Essay

Why Current Publication Practices May Distort Science

Neal S. Young*, John P. A. Ioannidis, Omar Al-Ubaydli

Summary

The current system of publication in biomedical research provides a distorted view of the reality of scientific data that are generated in the laboratory and clinic. This system can be studied by applying principles from the field of economics. The “winner’s curse,” a more general statement of publication bias, suggests that the small proportion of results chosen for publication are unrepresentative of scientists’ repeated samplings of the real world. The self-correcting mechanism in science is retarded by the extreme imbalance between the abundance of supply (the output of basic science laboratories and clinical investigations) and the increasingly limited venues for publication (journals with sufficiently high impact). This system would be expected intrinsically to lead to the misallocation of resources. The scarcity of available outlets is artificial, based on the costs of printing in an electronic age and a belief that selectivity is equivalent to quality. Science is subject to great

The current system of publication in biomedical research provides a distorted view of the reality of scientific data that are generated in the laboratory and clinic. This system can be studied by applying principles from the field of economics. The “winner’s curse,” a more general statement of publication bias, suggests that the small proportion of results chosen for publication are unrepresentative of scientists’ repeated samplings of the real world. The self-correcting mechanism

Home / News /

Japanese scientist at center of stem-cell scandal commits suicide

Published time: 5 Aug, 2014 14:41

Edited time: 5 Aug, 2014 16:21

[Get short URL](#)



RETRACTION

doi:10.1038/nature13598

Retraction: Stimulus-triggered fate conversion of somatic cells into pluripotency

Haruko Obokata, Teruhiko Wakayama, Yoshiki Sasai, Koji Kojima, Martin P. Vacanti, Hitoshi Niwa, Masayuki Yamato & Charles A. Vacanti

Nature **505**, 641–647 (2014); doi:10.1038/nature12968

Vaccino anti-encefalite giapponese

Menu | (323 unread) - Yahoo - Yai | Vaccinazioni per i viaggiatori | Posta in arrivo - mnzlbr@ | +

www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp

Credem | Unich | Yahoo | PubMed | ASL Posta | Unife | BiblioFe | PrimaDaNoi | GoogleTrad | Google | Am Equity A | Il Fatto | Meteo | Moto

Cerca nel sito **cerca**

Contatti | Moduli e Servizi | FAQ | App | | | |



Ministero della Salute



Ondate di calore

Bollettini e consigli utili

www.salute.gov.it/caldo
#estatesicura

La nostra salute | Temi e professioni | News e media | Ministro e Ministero

Sei in: Home > Temi e professioni > Prevenzione > Malattie infettive e vaccinazioni > Vaccinazioni per i viaggiatori internazionali

Vaccinazioni per i viaggiatori internazionali

I temi di questa sezione sono a cura di: **Direzione generale della prevenzione sanitaria**
> [Contatti](#)
Web editing: Cinzia Confalone

Prima di partire per un viaggio internazionale è buona prassi controllare di essere in regola con le vaccinazioni previste dal programma nazionale. A seconda della meta e del tipo di viaggio, del periodo di permanenza e delle condizioni di salute personali, è inoltre consigliata l'effettuazione di vaccini contro patologie specifiche (colera, encefalite giapponese, encefalite da zecche, epatite A, febbre gialla, febbre tifoide, meningite meningococcica, poliomielite e rabbia).



Anticolerica

Indicazioni: dal momento che il rischio per la maggior parte dei viaggiatori internazionali è basso (grazie all'adozione di corrette norme igieniche e alle dovute precauzioni per evitare di consumare cibi o bevande contaminati) la vaccinazione contro il colera è

Vaccinazioni da zero a 16 anni

Decreto vaccini, le informazioni per iscriversi a scuola

Numero di pubblica utilità: **1500**



Eventi

Desktop | Microsoft Powe... | Microsoft Excel ... | Vaccinazioni pe... | Nokia Suite 3.8... | 21:23

Vaccino anti-encefalite giapponese

Prima di partire per un viaggio internazionale è buona prassi controllare di essere in regola con le vaccinazioni previste dal programma nazionale. A seconda della meta e del tipo di viaggio, del periodo di permanenza e delle condizioni di salute personali, è inoltre consigliata l'effettuazione di vaccini contro patologie specifiche (colera, encefalite giapponese, encefalite da zecche, epatite A, febbre gialla, febbre tifoide,



2 dosi raccomandate per

- viaggiatori che si recano in Asia per almeno un mese durante la stagione delle piogge
- viaggiatori che soggiornano in aree endemiche per un periodo inferiore ad un mese ma svolgono attività a rischio, quali trekking, campeggio, pesca e attività con una prolungata esposizione all'aperto o che permangono in aree rurali, soprattutto durante l'irrigazione dei terreni agricoli.

Vaccinazioni da zero a 16 anni
Decreto vaccini, le informazioni per iscriversi a scuola
Numero di pubblica utilità **1500**

Eventi

Effetti sulla salute dei cambiamenti climatici nella Vision *à*Planetary Healthà
Data evento: 6 marzo 2018
Archivio eventi

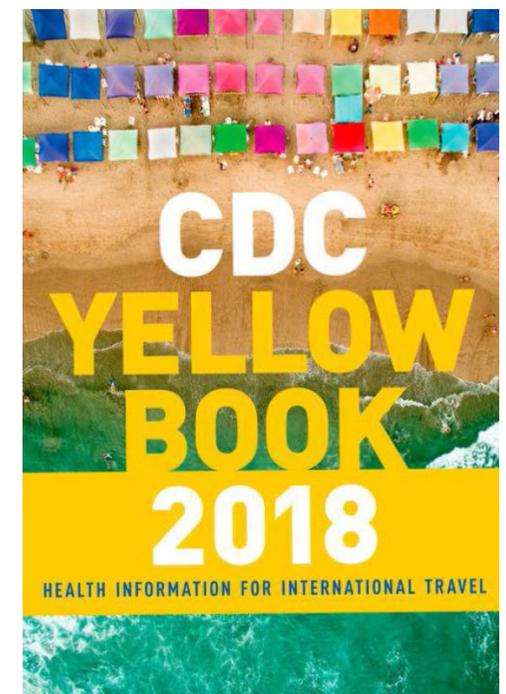
Febbre da virus Zika

Vai direttamente a

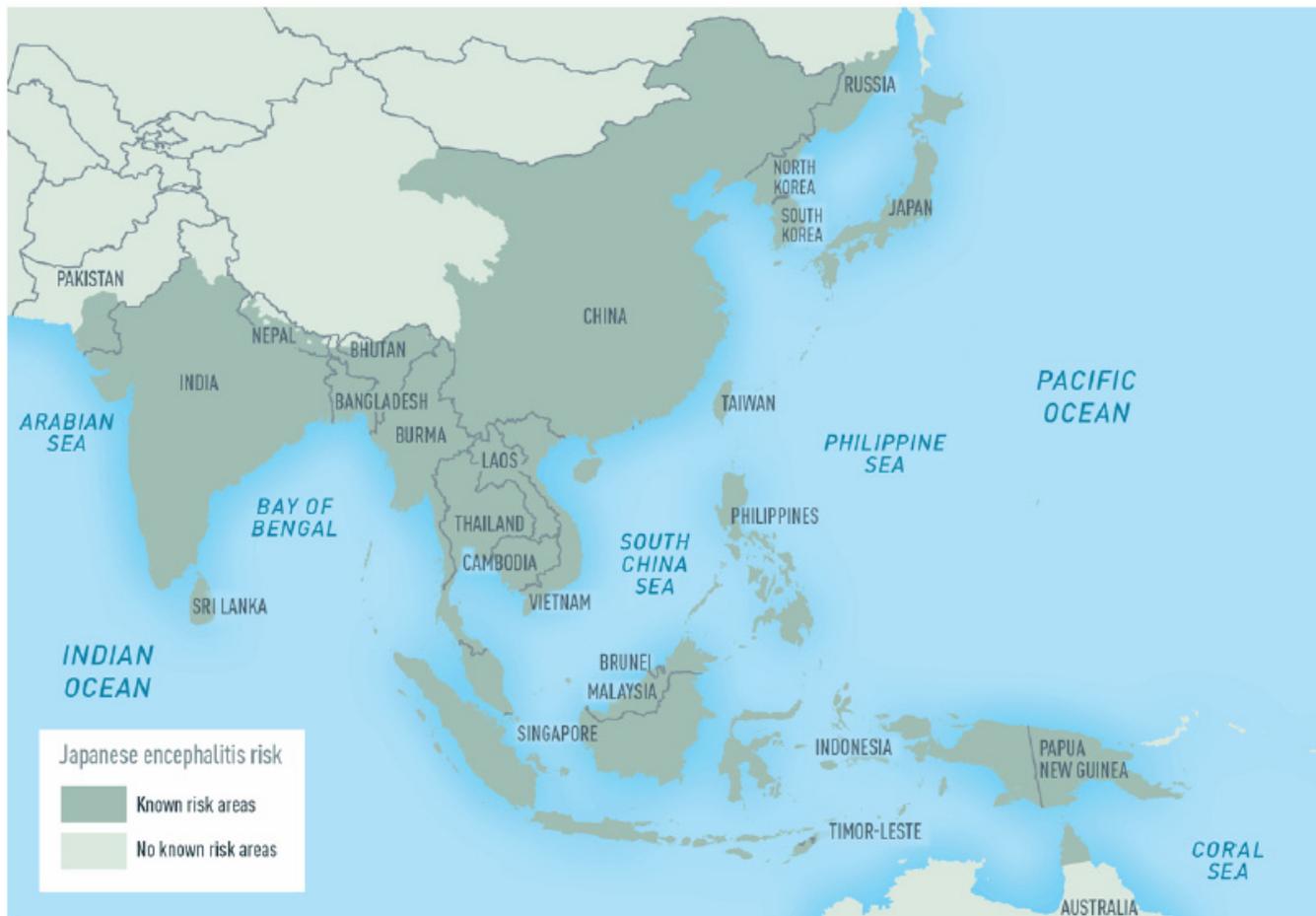
- FAQ - Malattie infettive e vaccinazioni
- Moduli denuncia/notifica malattie infettive
- Centri vaccinazione febbre gialla

From 1973 through 2015, 79 JE cases among travelers or expatriates from nonendemic countries were published or reported to CDC. From the time a JE vaccine became available in the United States in 1993, through 2015, only 10 JE cases among US travelers were reported to CDC.

The case-fatality ratio is approximately 20%–30%. Among survivors, 30%–50% have serious neurologic, cognitive, or psychiatric sequelae.



- **Su 100 infetti, 25 muoiono, e dei 75 rimanenti 30 hanno conseguenze gravi (55%)**
- **Ovvio dare il vaccino a tutti coloro che vanno in Asia**
- **Dal 1973 al 1993, quanti casi in turisti USA?**
- **Dal 1993 al 2015, quanti casi tra turisti fuori dagli USA?**
- **Che confronto è? Quanti in USA dal 1973 al 1993? Quanti turisti? Quanti casi tra i vaccinati? E' tutta Asia a rischio? Quanti eventi avversi? Quale costo-beneficio?**



- **Non tutta Asia a rischio**

- **Dati non del tutto coerenti con quelli osservati e da loro stessi dichiarati**
- **Dal 1973 al 2015, 79 casi, pari a 1,9 casi l'anno**

The overall incidence of JE among people from nonendemic countries traveling to Asia is estimated to be <1 case per 1 million travelers. However, expatriates and travelers who stay for prolonged periods in rural areas with active JE virus transmission are likely at similar risk as the susceptible resident population (5–50 cases per 100,000 children per year). Travelers on even



- **Incidenza stimata: 0.9 x milione di viaggiatori**
- **Se soggiorni molto prolungati, incidenza 27 x 100.000 l'anno**



- Circa 180 milioni di viaggiatori l'anno
- Di questi, poniamo che solo 10 milioni abbiano i requisiti per essere vaccinati

Vaccino anti-encefalite giapponese

- Un totale registrato di circa 2 casi l'anno, su circa 180 milioni di viaggiatori
- Un totale registrato di circa 2 casi l'anno su circa 10 milioni di viaggiatori a rischio
- Entrambi i dati sono assai minori dell'incidenza stimata (<1 su 1 milione per tutti, 27 su 100.000 per viaggiatori a rischio)
- Stime di incidenza evidentemente sovra-stimate
- Vediamo il costo di vaccinare i 10 milioni con i criteri:
- Due dosi di vaccino (Ixiaro ®, GSK), ad un prezzo di 134 euro ciascuna, per un totale di 268 euro a viaggiatore
- Costi diretti per vaccinare 10 milioni di viaggiatori: $268 * 10.000.000 = 2.680.000.000$ (2 miliardi e 700 milioni), ma per prevenire quanti casi?

ixiario prezzo di vendita a | Ixiario - Im 1sir 0,5ml 6mc x | pdf | Microsoft Word - IXIARO x | Posta in arrivo - elena.fla x | Maria Elena

www.medpills.it/farmaci/schede/ixiario-im-1sir-0-5ml-6mcg-ago.html

App Università degli Stud Home - PubMed - N Google Traduttore TheLancet.com Hom The New England Jo Outlook Web App Posta :: Benvenuto a Altri Preferiti

MedPills

Home / Prontuario Farmaceutico / Ixiario - Im 1sir 0,5ml 6mcg+ago

Scheda Farmaco Equivalenti Interazioni Classe

Ixiario - Im 1sir 0,5ml 6mcg+ago

Monografia:

- Denominazione
- Categoria farmacoterapeutica
- Principi attivi
- Eccipienti
- Indicazioni
- Controindicazioni / effetti secondari
- Posologia
- Conservazione
- Avvertenze
- Interazioni

Dettagli:

Nome: Ixiario - Im 1sir 0,5ml 6mcg+ago
Codice Ministeriale: 039220013
Principio attivo: Vaccino Encefalite Giapponese
Codice ATC: J07BA02
Fascia: C
Prezzo: 134.27
Produttore: Gsk Vaccines Srl
SSN: Non concedibile
Ricetta: RR - ricetta ripetibile art.88 DL 219/06
Tipo prodotto: Farmaco etico
Forma: Sospensione iniettabile
Contenitore: Siringa monodose

Scheda Farmaco | Equivalenti | Int

Ixiaro - Im 1sir 0,5ml 6mcg+ago

Monografia:

- Denominazione
- Categoria farmacoterapeutica
- Principi attivi
- Eccipienti
- Indicazioni
- Controindicazioni / effetti secondari
- Posologia
- Conservazione
- Avvertenze
- Interazioni

VACCINE EFFICACY AND IMMUNOGENICITY

There are no efficacy data for Ixiaro. The vaccine was licensed in the United States on the basis of its ability to induce JE virus neutralizing antibodies as a surrogate for protection, as well as safety evaluations in almost 5,000 adults. In pivotal immunogenicity studies, 96% of adults and 100% of children aged 2 months through 17 years developed protective neutralizing antibodies at 28 days after receiving a primary immunization series of 2 doses administered 28 days apart. Among adults aged ≥ 65 years, 65% are seroprotected at 42 days after the 2-dose primary series.

Menu (323 unread) - Yahoo - Yai X | CDC Japanese Encephalitis - Ch X | Posta in arrivo - mnzlbr@ X | Ixiaro wikipedia - Cerca co X | Adverse events after Japan X +

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10825597

Credem Unich Yahoo PubMed ASL Posta Unife BiblioFe PrimaDaNoi GoogleTrad Google Am Equity A Il Fatto Meteo Moto

US National Library of Medicine National Institutes of Health **Advanced** Help

Format: Abstract **Send to**

Vaccine. 2000 Jul 1;18(26):2963-9.

Adverse events after Japanese encephalitis vaccination: review of post-marketing surveillance data from Japan and the United States. The VAERS Working Group.

Takahashi H¹, Pool V, Tsai TF, Chen RT.

Author information

Abstract

We determined the reporting rates for adverse events following the administration of inactivated mouse-brain derived Japanese encephalitis vaccine (JEV) based on post-marketing surveillance data from Japan and the United States. The rate of total adverse events per 100,000 doses was 2.8 in Japan and 15.0 in the United States. In Japan, 17 neurological disorders were reported from April 1996 to October 1998 for a rate of 0.2 per 100,000 doses. In the United States, no serious neurological adverse events temporally associated with JEV were reported from January 1993 to June 1999. Rates for systemic hypersensitivity reactions were 0.8 and 6.3 per 100,000 doses in Japan and the United States, respectively. Passively collected VAERS surveillance data indicate that characteristic hypersensitivity reactions with a delayed onset continue to occur among JEV recipients and that conservative recommendations limiting its use to travelers at high risk of infection with Japanese encephalitis are appropriate.

PMID: 10825597
[Indexed for MEDLINE]

Full text links
ELSEVIER
FULL-TEXT ARTICLE

Save items
Add to Favorites

Similar articles

Vaccine adverse events reported in post-marketing study of the Kitz [Vaccine. 2007]

Surveillance for poliovirus vaccine adverse events, 1991 to [Pediatrics. 2001]

Review Allergic reactions to Japanese enceph [Immunol Allergy Clin North Am....]

Adverse event reports following Japanese encephalitis vaccination in [Vaccine. 2010]

Review Elective termination of pregnancy after vaccinatio [Vaccine. 2008]

See reviews...

Desktop Prevenzione glo... Microsoft Excel... Microsoft Word Adverse events ... CDC Yellow Bo... 22:32

- **Ottimi dati su immunogenicità, no dati diretti di efficacia, né di persistenza a lungo termine**
- **In ogni caso, 1 caso grave su 2: se anche il vaccino previene il 100% delle malattie, evitiamo 1 caso grave ogni anno, vaccinando 10 milioni di viaggiatori, a un costo di 2.7 miliardi di euro (40 disturbi neurologici?)**

JAMA, August 23/30, 2006—Vol 296, No. 8

The Influence of Money on Medical Science

Catherine D. DeAngelis, MD, MPH

WHILE ON VACATION RECENTLY, I HAD THE OPPORTUNITY to contemplate the sometimes unethical influence of money on medical science, a very serious issue, which has become more evident over the past year or so. It seemed ironic that this wonderful time of contemplation was aided by the soothing, normal flow of the Delaware River in Pennsylvania, which just a week before had deluged roaring destructive flood waters well beyond its normal banks. Such is the nature of Nature, which very much mimics the pattern of my thoughts over the past few weeks as I experienced what happened as a result of trying to address a serious problem.

larities involving for-profit companies, such as the refusal to provide all study data to the study team,² reporting only 6 months of data in a trial designed to have 12 months of data as the primary outcome³; incomplete reporting of serious adverse events^{4,5}; and concealing clinical trial data showing harm.⁶

For-profit companies also can exert inappropriate influence in research via control of study data and statistical analysis, ghostwriting, managing all or most aspects of manuscript preparation, and dictating to investigators the journals to which they should submit their manuscripts. For example, I have been told that in response to *JAMA*'s policy requiring an independent statistical analysis by an academician for industry-sponsored studies in which the only statistician who analyzed the data is employed by the study spon-

ARTICLE



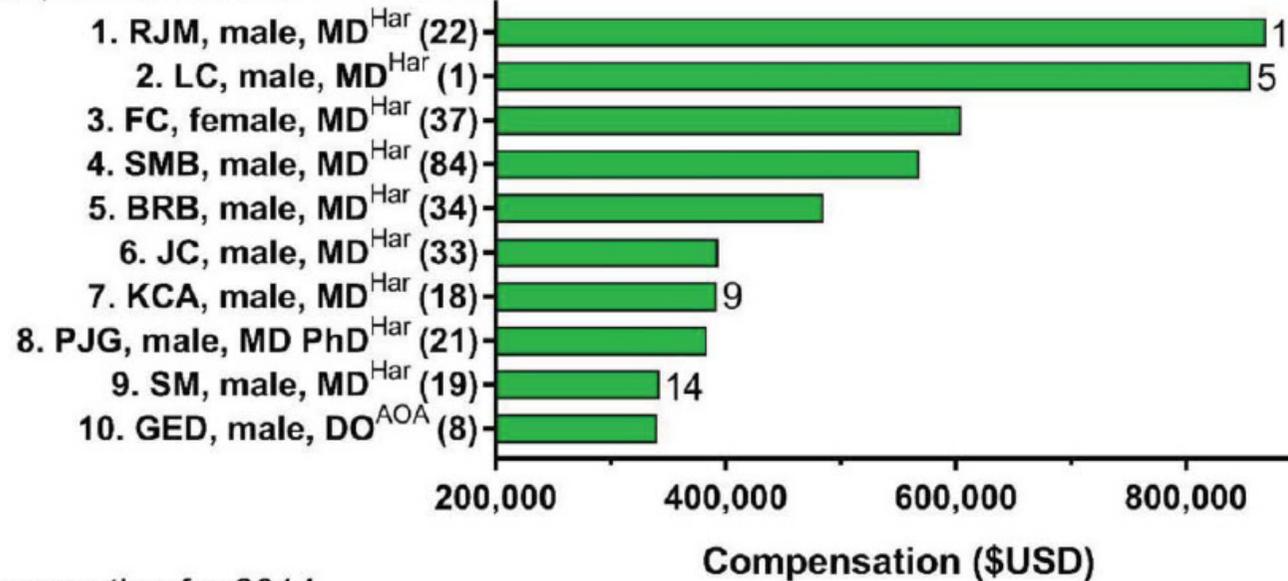
Undisclosed conflicts of interest among biomedical textbook authors

Brian J. Piper ^{a,b}, Drew A. Lambert^c, Ryan C. Keefe^d, Phoebe U. Smukler^e, Nicolas A. Selemon^{e,f}, and Zachary R. Duperry^g

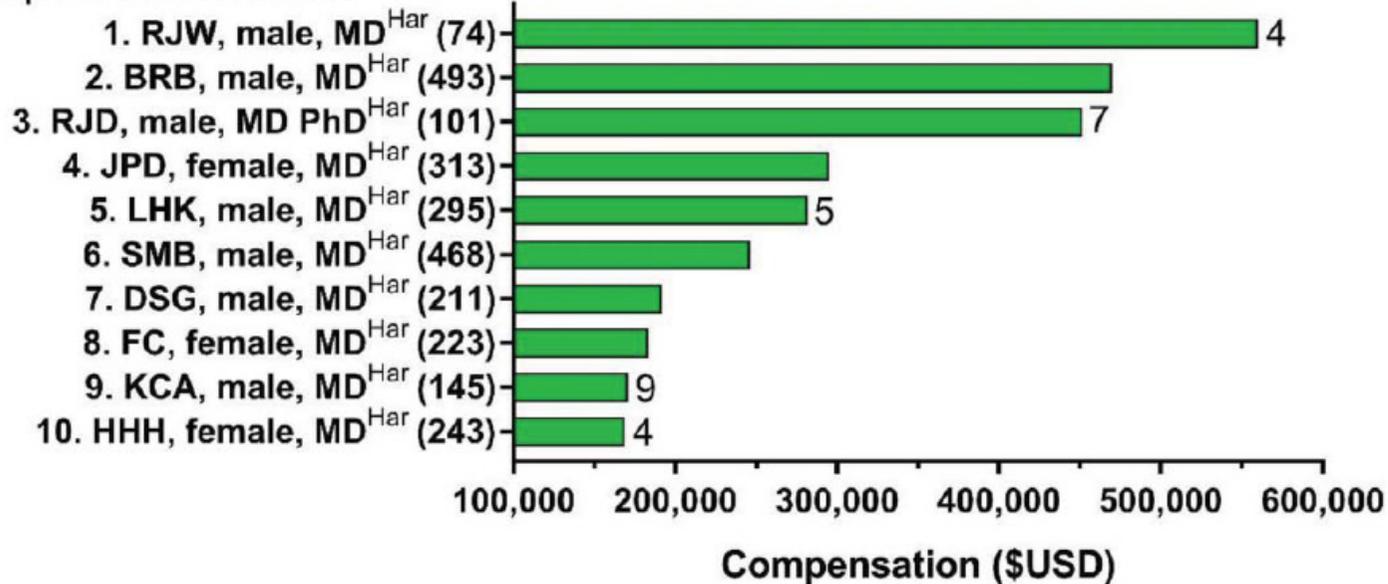
^aNeuroscience Program, Bowdoin College; ^bDepartment of Basic Sciences, Geisinger Commonwealth School of Medicine; ^cDepartment of Pharmacy Practice, Husson University School of Pharmacy; ^dDepartment of Chemistry, Bowdoin College; ^eDepartment of Biology, Bowdoin College; ^fComplex Joint Reconstruction Center, Hospital for Special Surgery; ^gBiochemistry Program, Bowdoin College

compensation received from pharmaceutical or biotechnology companies. **Methods:** The most recent editions of six medical textbooks, *Harrison's Principles of Internal Medicine* (_{Har}PIM), *Katzung and Trevor's Basic and Clinical Pharmacology* (_{Kat}BCP), the American Osteopathic Association's *Foundations of Osteopathic Medicine* (_{AOA}FOM), *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (_{Rem}SPP), *Koda-Kimble and Young's Applied Therapeutics* (_{KKY}AT), and *Yagiela's Pharmacology and Therapeutics for Dentistry* (_{Yag}PTD), were selected after consulting biomedical educators for evaluation. Author names ($N = 1,152$, 29.2% female) were submitted to databases to examine patents (Google Scholar) and compensation (ProPublica's Dollars for Docs [PDD]). **Results:** Authors were listed as inventors on 677 patents (maximum/author = 23), with three-quarters (74.9%) to _{Har}PIM authors. Females were significantly underrepresented among patent holders. The PDD 2009–2013 database revealed receipt of US\$13.2 million, the majority to (83.9%) to _{Har}PIM. The maximum compensation per author was \$869,413. The PDD 2014 database identified receipt of \$6.8 million, with 50.4% of eligible authors receiving compensation. The maximum compensation received by a single author was \$560,021. Cardiovascular authors were most likely to have

A. Compensation for 2009 to 2013.



B. Compensation for 2014.



u Dal 2009 al 2014, gli autori dell'Harrison di medicina interna hanno ricevuto oltre 14 milioni di dollari dalle principali 17 compagnie farmaceutiche

Nome	Istituzione	Ruolo	Importo dichiarato in \$ Anno 2017	Società
Michael Brown	University of Texas, Erik Jonsson Center for Molecular Genetics	Director	Compenso: 1.320.000 Azioni: 4.366.000	Regeneron
Joseph Goldstein	University of Texas, Department of Molecular Genetics	Director	C: 1.300.000 A: 4.240.000	Regeneron
Robert Alpern	Yale School of Medicine	Director	C: 336.000 A: 4.300.000	AbbVie
Eugene Washington	Duke University Health System	Director	C: 285.000 A: 2.300.000	Johnson & Johnson
Thomas Cech	University of Colorado, BioFrontiers Institute	Director	C: 318.000 A: 2.300.000	Merck
Dennis Ausiello	Massachusetts General Hospital, Center for Technology and Health	Director	C: 375.000 A: 1.860.000	Pfizer
Kevin Lofton	Catholic Health Initiatives	Director	C: 416.000 A: 1.800.000	Gilead
Tyler Jacks	MIT, Koch Cancer Research	Director	C: 345.000 A: 1.150.000	Amgen
Mark McClellan	Duke University, Center for Health Policy	Director	C: 285.000 A: 1.180.000	Johnson & Johnson
Marschall Runge	University of Michigan Medical School	Director	C: 280.000 A: 1.065.000	Eli Lilly
Nesli Basgoz	Massachusetts General Hospital	Associate Director	C: 475.000 A: 906.000	Allergan
Peter McDonnell	Johns Hopkins University, Wilmer Eye Institute	Director	C: 450.000 A: 735.000	Allergan
Charles Sawyers	Memorial Sloan Kettering Human Oncology and Pathogenesis Program	Director	C: 367.000 A: 690.000	Novartis
Mary Beckerle	University of Utah, Huntsman Cancer Institute	Director	C: 325.000 A: 672.000	Johnson & Johnson
Jesse Goodman	Georgetown University, Center on Medical Product Access, Safety and Stewardship	Director	C: 428.000 A: 130.000	GlaxoSmithKline
John Noseworthy	Mayo Clinic	Director	C: 234.000 A: 294.000	Merck
Laurie Glimcher	Dana-Farber Cancer Institute	Director	C: 100.000 A: 76.000	GlaxoSmithKline

Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials

Gordon C S Smith, Jill P Pell

BMJ 2003;327:1459–61

Objectives To determine whether parachutes are effective in preventing major trauma related to gravitational challenge.

Design Systematic review of randomised controlled trials.

Data sources: Medline, Web of Science, Embase, and the Cochrane Library databases; appropriate internet sites and citation lists.

Study selection: Studies showing the effects of using a parachute during free fall.

Main outcome measure Death or major trauma, defined as an injury severity score > 15 .

Results We were unable to identify any randomised controlled trials of parachute intervention.

Conclusions As with many interventions intended to prevent ill health, the effectiveness of parachutes has not been subjected to rigorous evaluation by using randomised controlled trials. Advocates of evidence based medicine have criticised the adoption of interventions evaluated by using only observational data. We think that everyone might benefit if the most radical protagonists of evidence based medicine organised and participated in a double blind, randomised, placebo controlled, crossover trial of the parachute.

Mass medicalisation is an iatrogenic catastrophe

BMJ 2018 ; 361 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2794> (Published 28 June 2018)

Cite this as: *BMJ* 2018;361:k2794

[Article](#)[Related content](#)[Metrics](#)[Responses](#)

James Le Fanu, retired GP and journalist

james.lefanu@telegraph.co.uk

Profligate prescribing has brought a hidden epidemic of side effects and no benefit to most individuals, says **James Le Fanu**

“Tis impossible to separate the chance of good from the risk of ill,” wrote David Hume presciently, anticipating, by 250 years, medicine’s current existential crisis. There is no drug or procedure with its “chance of good” that may not harm some. The more doctors do, the greater that risk. And doctors are certainly doing much more with, over the past 20 years, a dizzying fourfold rise in prescriptions for diabetes treatments, sevenfold for antihypertensives, and 20-fold for the cholesterol lowering statins.^{1 2} Meanwhile the number of people taking five or more different drugs has quadrupled to include almost half of those aged 65 or over.³

And “the risk of ill” from this massive upswing in prescribing? A hidden epidemic of immiserating symptoms such as fatigue, muscular aches and pains, insomnia, and general decrepitude,⁴ a 75% rise in emergency admissions to hospital for adverse drug reactions (an additional 30 000 a year),⁵ and almost certainly a contributory factor ...

EPIDEMIOLOGIA E MANAGEMENT IN SANITÀ

Elementi di metodologia

Lamberto Manzoli
Paolo Villari
Antonio Boccia

edi-ermes

Lamberto Manzoli
Paolo Villari
Antonio Boccia

EPIDEMIOLOGIA E MANAGEMENT IN SANITÀ

Elementi di metodologia

Il volume, nella prima parte, mira a fornire una solida base metodologica per la pianificazione di studi epidemiologici e per identificare, rinvenire, interpretare e valutare le evidenze scientifiche. La seconda parte è, invece, centrata sulle tecniche da conoscere per poter svolgere correttamente un'attività lavorativa in ambiti complessi e multidisciplinari come quelli della gestione, del finanziamento e della valutazione della sanità.

L'uso di uno stile narrativo mirato e sintetico, di un linguaggio informale e di una grande quantità di esempi su studi realmente svolti rende la lettura interessante e la comprensione dei concetti immediata: il lettore viene rapidamente condotto dagli argomenti basilari fino a riflessioni originali sulle implicazioni di ogni metodologia.

Tre sezioni

- Metodologia epidemiologica
- Valutazioni di efficacia degli interventi sanitari, Evidence-Based Medicine
- Organizzazione, funzionamento, finanziamento e valutazione del sistema sanità



Opera disponibile e acquistabile
anche in formato digitale su
www.digibook24.com

€ 22,00