



# Statistica applicata alla ricerca biomedica: basi e implicazioni

**Lamberto Manzoli \***

**Maria Elena Flacco \*\***

\* Professore Ordinario in Epidemiologia  
e Sanità Pubblica

\*\* Ricercatrice in Statistica Medica

Università di Ferrara

Sito internet: [www.gepp.it](http://www.gepp.it)

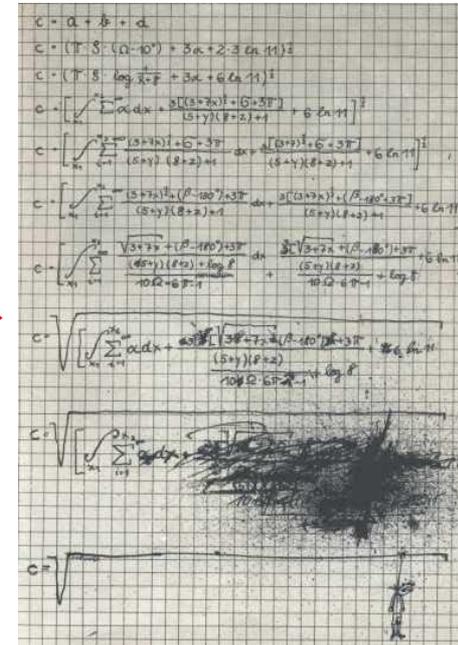


# Non solo complesse equazioni

Table III. Calculating summary effect estimates and their standard errors.

$\delta_i$	$d_i$	$SE(d_i)$
RD	$\frac{r_i^T}{n_i^T} - \frac{r_i^C}{n_i^C}$	$\sqrt{\left\{ \frac{r_i^T(n_i^T - r_i^T)}{(n_i^T)^3} + \frac{r_i^C(n_i^C - r_i^C)}{(n_i^C)^3} \right\}}$
LRR	$\log\left(\frac{r_i^T}{n_i^T}\right) - \log\left(\frac{r_i^C}{n_i^C}\right)$	$\sqrt{\left(\frac{1}{r_i^T} + \frac{1}{r_i^C} - \frac{1}{n_i^T} - \frac{1}{n_i^C}\right)}$
LOR	$\log\left(\frac{r_i^T(n_i^C - r_i^C)}{r_i^C(n_i^T - r_i^T)}\right)$	$\sqrt{\left(\frac{1}{r_i^T} + \frac{1}{n_i^T - r_i^T} + \frac{1}{r_i^C} + \frac{1}{n_i^C - r_i^C}\right)}$

$$\delta_i = \delta_i^* + \gamma \left( \log(x_i) - \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k \log(x_i) \right)$$

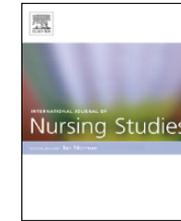


- ◆ Oggi, grazie ai software, la statistica è alla portata di tutti
- ◆ Inoltre, anche senza software, la statistica è ovunque, anche in semplici calcoli



Contents lists available at ScienceDirect

## International Journal of Nursing Studies

journal homepage: [www.elsevier.com/ijns](http://www.elsevier.com/ijns)

## Efficacy of a nurse-led email reminder program for cardiovascular prevention risk reduction in hypertensive patients: A randomized controlled trial<sup>☆</sup>



G. Cicolini<sup>a,b,1</sup>, V. Simonetti<sup>b,1</sup>, D. Comparcini<sup>b,\*</sup>, I. Celiberti<sup>c</sup>, M. Di Nicola<sup>d</sup>,  
L.M. Capasso<sup>b</sup>, M.E. Flacco<sup>b</sup>, M. Bucci<sup>b</sup>, A. Mezzetti<sup>b</sup>, L. Manzoli<sup>b</sup>

**Table 1**

Characteristics of the sample and lifestyle parameters at baseline and during follow-up.

Variables	Usual care (n = 98)	Nurse reminder program (n = 100)	<i>p</i> <sup>*</sup>
Mean age in years (SD)	58.3 (13.9)	59.8 (15.0)	0.5
Male gender (%)	52.0	50.0	0.8
<i>Body mass index (BMI) and obesity</i>			
Mean BMI (SD)			
Baseline	29.0 (5.1)	29.0 (6.7)	0.9
3 months	28.0 (4.7)	27.2 (5.3)	0.3
6 months	27.7 (4.6)	26.5 (5.1)	0.078
ΔBaseline – 3 months	1.1 (1.4) <sup>ψ</sup>	1.8 (3.3) <sup>ψ</sup>	<0.001
ΔBaseline – 6 months	1.3 (1.1) <sup>ψ</sup>	2.4 (3.5) <sup>ψ</sup>	<0.001
% of obese subjects (BMI ≥ 30)			
Baseline	29.6	39.0	0.16
3 months	27.6	26.0	0.8
6 months	25.5	23.0	0.7

# Assessment of antiplaque effectiveness of chlorhexidine-soaked gauze compared to chlorhexidine mouth rinse: Randomized clinical trial

Scilla Sparabombe<sup>1</sup> | Marisa Roncati<sup>1</sup> | Riccardo Monterubbianesi<sup>1</sup> | Alberto Catellani<sup>1</sup> | Lamberto Manzoli<sup>2</sup> | Fabrizio Bambini<sup>1</sup> | Maurizio Procaccini<sup>1</sup> | Angelo Putignano<sup>1</sup> | Giovanna Orsini<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Department of Clinical Sciences and Stomatology, Polytechnic University of Marche, Ancona, Italy

<sup>2</sup>Department of Medical Sciences, University of Ferrara, Ferrara, Italy

Correspondence  
Professor Giovanna Orsini, Department of Clinical Sciences and Stomatology Polytechnic University of Marche, Ancona, Italy.  
Email: g.orsini@univpm.it

Funding information  
Polytechnic University of Marche

## Abstract

**Aim:** The aim of the present study was to assess the effectiveness of chlorhexidine (CHX)-soaked gauze (CG) compared to chlorhexidine mouth rinse (CM) to maintain oral hygiene in patients with periodontitis.

**Methods:** In this single-blind, randomized clinical trial, 60 patients were randomly assigned to either the intervention group (toothbrushing + CG) or the control group (toothbrushing + CM). The primary outcome was the change in plaque index score from baseline to 1 month (visual analog scale).

**Results:** The final sample size was 31 in the intervention group and 29 in the control group. Both intervention and control groups showed a significant reduction in plaque index score. The intervention group showed a significantly greater reduction in plaque index score compared to the control group (P = .028).

**Conclusions:** There is no significant difference between the two groups regarding plaque control. The intervention group was significantly more effective in reducing plaque index score in the patients.

	Intervention (N = 31)	Control (N = 29)	Intervention vs control P-value <sup>b</sup>
Plaque index score (primary outcome)			
Score at T <sub>0</sub>	0.56 ± 0.13	0.50 ± 0.16	.10
Score at T <sub>1</sub>	0.38 ± 0.15	0.33 ± 0.12	.15
Comparison T <sub>1</sub> vs T <sub>0</sub> within groups (P-value <sup>a</sup> )	<0.001	<0.001	
Difference between T <sub>1</sub> and T <sub>0</sub> score	-0.18 ± 0.12	-0.17 ± 0.15	.7
Reduction in means from T <sub>1</sub> to T <sub>0</sub> (%)	-32.7 ± 22.0	-30.4 ± 26.1	.7
Patients' appreciation score (secondary outcomes)			
Score at T <sub>0</sub>	3.14 ± 2.08	4.10 ± 2.40	.10
Score at T <sub>1</sub>	4.45 ± 1.96	4.00 ± 2.71	.5
Comparison T <sub>1</sub> vs T <sub>0</sub> within groups (P-value <sup>a</sup> )	<0.001	0.8	
Difference between T <sub>1</sub> and T <sub>0</sub> score	1.37 ± 1.47	-0.10 ± 2.44	.007
Reduction in means from T <sub>1</sub> to T <sub>0</sub> (%)	102 ± 165	-19.2 ± 111	.028

# L'importanza della (Bio) Statistica

---

- ◆ **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**

YAHOO!



Mail

Notizie

Sport

Finanza

Celebrity

Style

Cinema

Answ

Serie A LIVE!: Segui Sassuolo - Juventus in diretta!



## Cancro, tutti i cibi che lo provocano

Il legame tra tumori e alimentazione è sempre più stretto ed è realtà. Ecco quali sono i cibi...

[Sfoggia la gallery »](#)



20 commenti



2 / 10

### **Sale**

Il consumo di più di 5 grammi di sale al giorno, soprattutto con prodotti conservati nel sale, fa aumentare i rischi di tumore allo stomaco.



3 / 10

### **Dolci industriali**

I dolci sono la prima causa dell'obesità, così come dell'aumento dell'insulina e dei livelli di glucosio, tutti fattori che rischiano di far aumentare le possibilità di diversi tumori.



5 / 10

### **Bibite gassate**

Come per i dolci, le bibite gassate e – in generale – quelle dolci sono tra le cause maggiori di sovrappeso e obesità, fattori determinanti nell'insorgenza di alcuni cancri.



### **Carni rosse e insaccati**

Il consumo di carne rossa oltre i 500 grammi alla settimana e di carne conservata oltre i 50 grammi settimanali aumenta il rischio di tumore del colon retto.

# L'importanza di quantificare

**HUMANITAS SALUTE**  
Il giornale di benessere e prevenzione

IN EVIDENZA | Milano Marathon, guarda la gallery | Mamma voglio che tu stia bene | Le R

Sei qui: Home > Alimentazione > L'ananas aiuta a sgonfiare e a dimagrire

ALIMENTAZIONE

27 luglio 2004

## L'ananas aiuta a sgonfiare e a dimagrire

L'ananas aiuta chi ha problemi di ritenzione idrica ed è poco calorico. Un alimento ideale per tutte le stagioni, ma soprattutto per l'estate e per chi vuole dimagrire. Scopri le proprietà di questo frutto per una dieta e per la tua salute.



Chi è a dieta se lo domanda spesso: l'ananas fa dimagrire? Falso o quantomeno, non del tutto corretto. E' vero, invece, che questo gustoso frutto esotico, il cui nome deriva da 'Anana' che in lingua caribica significa 'profumo dei profumi', è povero di calorie ed è molto ricco di acqua, quindi può favorire l'eliminazione dei liquidi, ma non ha azione diretta sul dimagrimento. Perché allora viene consigliato a chi vuole perdere peso? Chiediamolo ai dietisti di Humanitas Gavazzoni di Bergamo.

### Perché l'ananas è consigliato a chi vuole dimagrire?

L'ananas, originario dell'America Centrale contiene grandi quantità di bromelina, una sostanza che facilita la digestione e la disintegrazione delle proteine. Questa sostanza, appunto, è un enzima che agisce sul fegato e sull'intestino favorendo la digestione delle proteine, questo però non vuol dire che fa dimagrire. La sua azione diuretica aiuta a snellire chi soffre di ritenzione idrica eliminando i liquidi con le urine, ma per quel che riguarda i chili di troppo quelli, purtroppo, restano.

### E l'eliminazione dei liquidi aiuta a perdere peso?

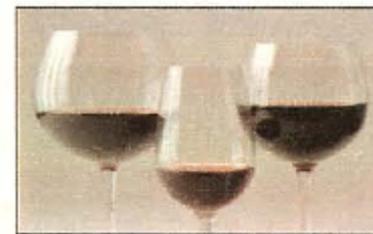
L'ananas è ricchissimo di acqua e questa, associata alla sua proprietà digestiva, favorisce la depurazione e lo 'sgonfiamento' del fisico tramite l'eliminazione dei liquidi e delle tossine con le urine. La diuresi, infatti, aiuta a purificare l'organismo disintossicandolo, dando anche una sensazione generale di benessere. Proprio per questa sua proprietà detossinante l'ananas aiuta a eliminare i gonfiori e la ritenzione idrica riducendo la cellulite e mettendo il fisico in una condizione di benessere. Questi effetti si hanno sempre grazie alla bromelina, che ha la capacità di controllare gli edemi sia di tipo post - traumatico sia di origine infiammatoria, e alla presenza di acidi organici.

## Perché l'ananas è consigliato a chi vuole dimagrire?

“L'ananas, originario dell'America Centrale contiene grandi quantità di bromelina, una sostanza che facilita la digestione e la disintegrazione delle proteine. Questa sostanza, appunto, è un enzima che agisce sul fegato e sull'intestino favorendo la digestione delle proteine, questo però non vuol dire che fa dimagrire. La sua azione diuretica aiuta a snellire chi soffre di ritenzione idrica eliminando i liquidi con le urine, ma per quel che riguarda i chili di troppo quelli, purtroppo, restano”.

**Quanto ananas dobbiamo mangiare?  
E soprattutto: di quanto dimagriremo?**

# L'importanza di quantificare Alcol e rischio cardiovascolare



## 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 ambosecchi 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.**

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-CNR. «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-



netica da noi identificate, insieme con quelle presenti nel gene HMGA2 recentemente scoperte da un altro gruppo di ricerca con cui collaboriamo, sono responsabili per meno dell'1 per cento della variazione dell'altezza. Certamente 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 sardi di origine sarda e provenienti in particolare dalla regione dell'Ogliastra, già coinvolti nel progetto ProGenIA (noto 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.

Zoom

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 53% degli intervistati ammette di avere le idee confuse. Il 23% degli intervistati non sa che esiste un trattamento di profilassi in grado di prevenire gli attacchi, mentre solo l'6% si è rivolto al neurologo e il 3% a un centro specializzato.

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



## 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 ambosecchi 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 colorettale di ha almeno una metastasi epatica. La tecnica milanese, battezzata "Sepe" (Sistematic 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 epatotomia destra: la rimozione della metà destra, la più grande, dell'organo.

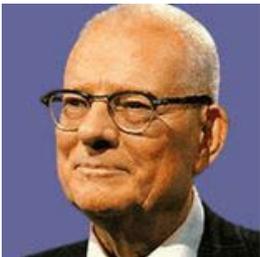
«Grazie all'ecografo, per noi chirurghi una sorta di navigatore satellitare», spiega Torzilli, capo sezione di chirurgia epatica, «abbiamo trovato una nuova strada. Da breve e sicuro, in grado di risparmiare il tessuto epatico sano, senza tuttavia compromettere la radicalità dell'asportazione del tumore».

«La Sepe», 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 epatotomia destra, invece, si associa a un rischio di mortalità 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 indurre 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.

«Grazie all'ecografo, per noi chirurghi una sorta di navigatore satellitare», spiega Torzilli, capo sezione di chirurgia epatica, «abbiamo trovato una nuova strada. Da breve e sicuro, in grado di risparmiare il tessuto epatico sano, senza tuttavia compromettere la radicalità dell'asportazione del tumore».

# In God We Trust All Others Bring Data



*William Edwards Deming, USA*  
*Pioniere della statistica in Economia*  
*Eroe nazionale in Giappone*

# I concetti fondamentali

---

- ◆ Tipo di variabili: continue, categoriche (dicotomiche, discrete, ordinali)
- ◆ Variabili continue:
- ◆ Distribuzione di frequenza: normale (Gaussiana, di Bell, parametrica) e “skewed” (non parametrica)
- ◆ Misure di tendenza centrale: media, mediana, moda
- ◆ Misure di dispersione: deviazione standard, range, range interquartile
- ◆ Variabili categoriche:
- ◆ Misure di frequenza (incidenza, prevalenza), misure di associazione (rischio relativo)
- ◆ La metodologia di calcolo in Excel, e la presentazione dei risultati

◆ **Variabile: espressione numerica di una “caratteristica”, in senso lato**

Ogni riga  
è un  
paziente

Ogni colonna è una variabile

<b>Id</b>	<b>Gruppo</b>	<b>Sesso</b>	<b>Età</b>	<b>Pressione0</b>	<b>Pressione1</b>	<b>Diff. Pres.</b>	<b>Target</b>
1010	0	0	73	150	130	20	1
1011	1	0	73	145	130	15	0
1020	0	1	72	125	130	-5	0
1021	1	0	78	155	135	20	0
1030	0	0	75	140	120	20	1
1031	1	0	70	145	115	30	1
1040	0	1	78	160	155	5	0
1041	1	1	75	110	100	10	0
1050	0	1	46	140	145	-5	0
1051	1	1	70	140	130	10	0
1060	0	0	79	140	170	-30	0
1061	1	0	59	155	110	45	1
1070	0	1	73	135	140	-5	0
1071	1	0	66	130	135	-5	0
1080	0	0	76	160	140	20	1
1081	1	1	69	110	100	10	0
1090	0	0	70	160	150	10	0
1091	1	0	71	130	120	10	0
1100	0	1	73	140	145	-5	0
1101	1	0	65	145	140	5	1
1110	0	0	54	130	130	0	1
1111	1	1	49	155	155	0	0
1120	0	0	67	160	130	30	1
1121	1	0	75	135	145	-10	0
1130	0	1	68	165	135	30	1

# I concetti fondamentali

---

- ◆ **Due tipi di variabili:**
- ◆ **Variabili continue:**
- ◆ **Possono assumere qualsiasi valore entro un determinato range (es: età, pressione arteriosa, peso ...)**
- ◆ **Variabili categoriche: possono assumere solo determinati valori**
- ◆ ***Dicotomiche:* due sole possibilità (sesso: maschio/femmina; stato di salute: sano/malato – vedi database)**
- ◆ ***Ordinali:* seguono un ordine (scolarizzazione, stadio di un tumore)**
- ◆ ***Nominali:* non seguono un ordine (stato civile, gruppo sanguigno)**
- ◆ **Il modo in cui i dati vengono presentati cambia a seconda del tipo di variabile**

Variabile categoriaica  
dicotomica

Variabili continue

<b>Id</b>	<b>Gruppo</b>	<b>Sesso</b>	<b>Età</b>	<b>Pressione0</b>	<b>Pressione1</b>	<b>Diff. Pres.</b>	<b>Target</b>
1010	0	0	73	150	130	20	1
1011	1	0	73	145	130	15	0
1020	0	1	72	125	130	-5	0
1021	1	0	78	155	135	20	0
1030	0	0	75	140	120	20	1
1031	1	0	70	145	115	30	1
1040	0	1	78	160	155	5	0
1041	1	1	75	110	100	10	0
1050	0	1	46	140	145	-5	0
1051	1	1	70	140	130	10	0
1060	0	0	79	140	170	-30	0
1061	1	0	59	155	110	45	1
1070	0	1	73	135	140	-5	0
1071	1	0	66	130	135	-5	0
1080	0	0	76	160	140	20	1
1081	1	1	69	110	100	10	0
1090	0	0	70	160	150	10	0
1091	1	0	71	130	120	10	0
1100	0	1	73	140	145	-5	0
1101	1	0	65	145	140	5	1
1110	0	0	54	130	130	0	1
1111	1	1	49	155	155	0	0
1120	0	0	67	160	130	30	1
1121	1	0	75	135	145	-10	0
1130	0	1	68	165	135	30	1

# I concetti fondamentali

- ◆ **Variabili categoriche: vengono espresse sotto forma di numero (assoluto) e/o percentuale**

**Sesso: % maschi**

Table 1

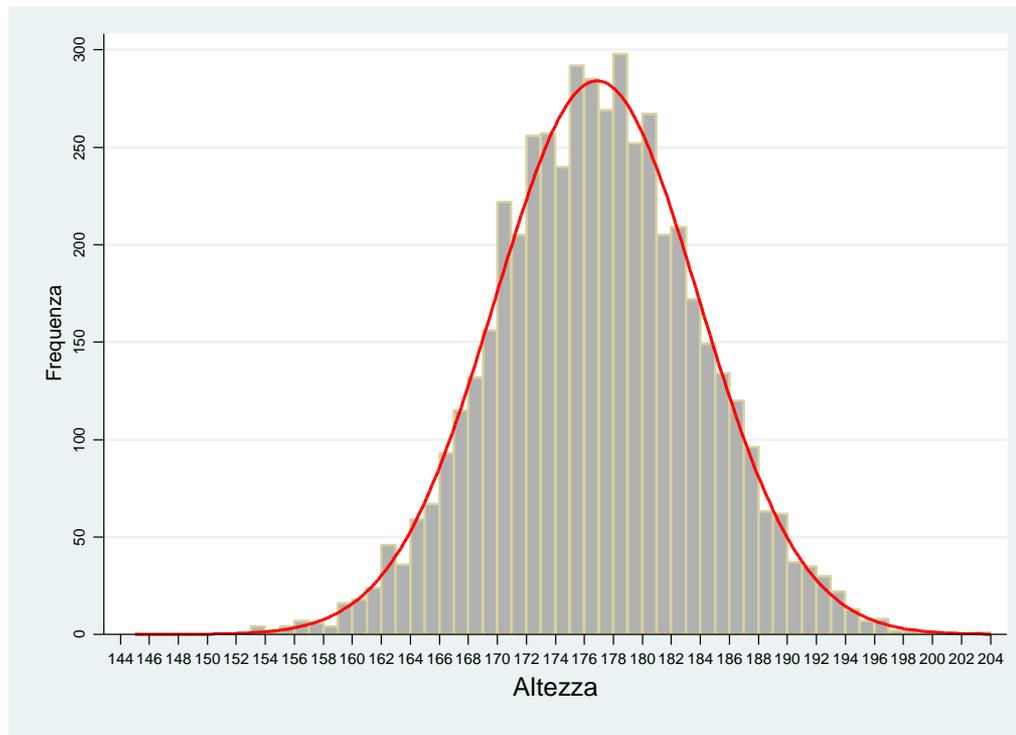
Characteristics of the sample and lifestyle parameters at baseline and during follow-up.

Variables	Usual care ( <i>n</i> = 98)	Nurse reminder program ( <i>n</i> = 100)	<i>p</i> *
Mean age in years (SD)	58.3 (13.9)	59.8 (15.0)	0.5
Male gender (%)	52.0	50.0	0.8
<i>Body mass index (BMI) and obesity</i>			
Mean BMI (SD)			
Baseline	29.0 (5.1)	29.0 (6.7)	0.9
3 months	28.0 (4.7)	27.2 (5.3)	0.3
6 months	27.7 (4.6)	26.5 (5.1)	0.078
ΔBaseline – 3 months	1.1 (1.4) <sup>‡</sup>	1.8 (3.3) <sup>‡</sup>	<0.001
ΔBaseline – 6 months	1.3 (1.1) <sup>‡</sup>	2.4 (3.5) <sup>‡</sup>	<0.001
% of obese subjects (BMI ≥ 30)			
Baseline	29.6	39.0	0.16
3 months	27.6	26.0	0.8
6 months	25.5	23.0	0.7

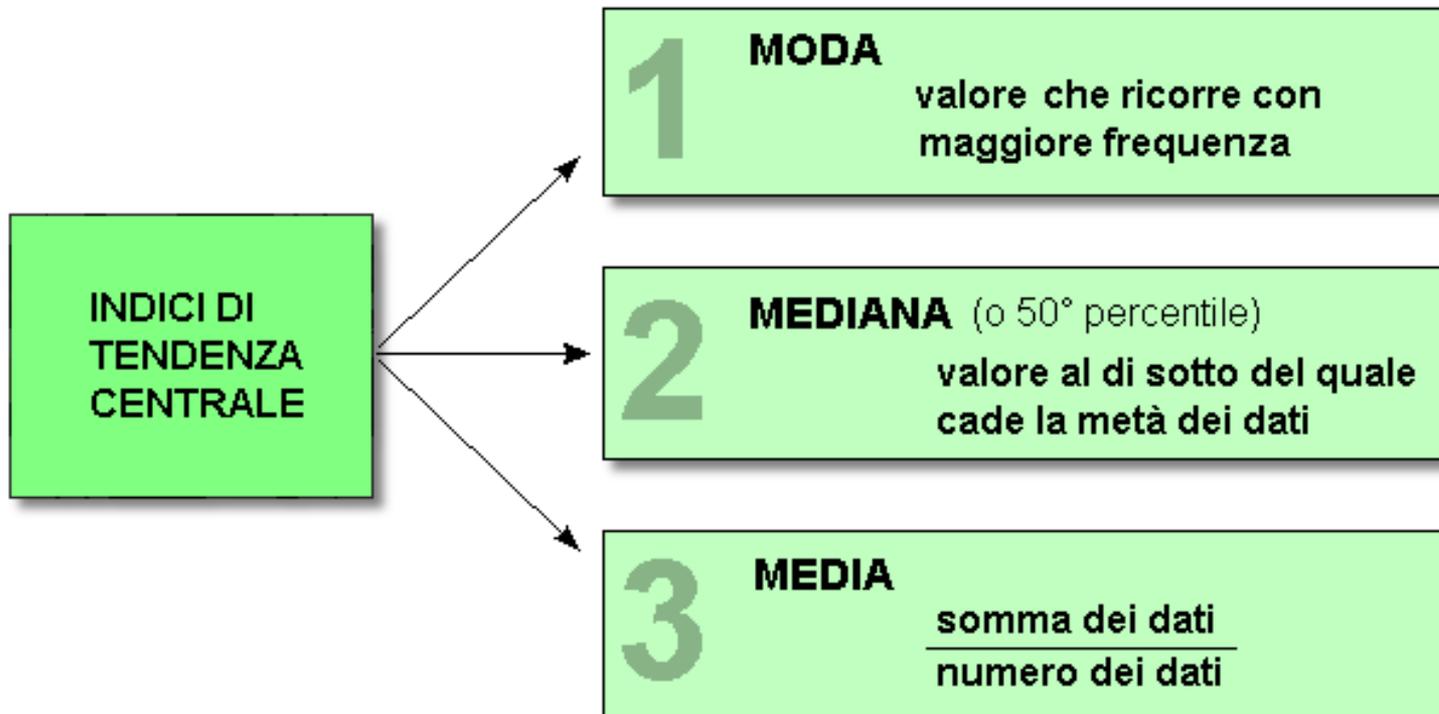
**Obesità: % obesi**

# I concetti fondamentali

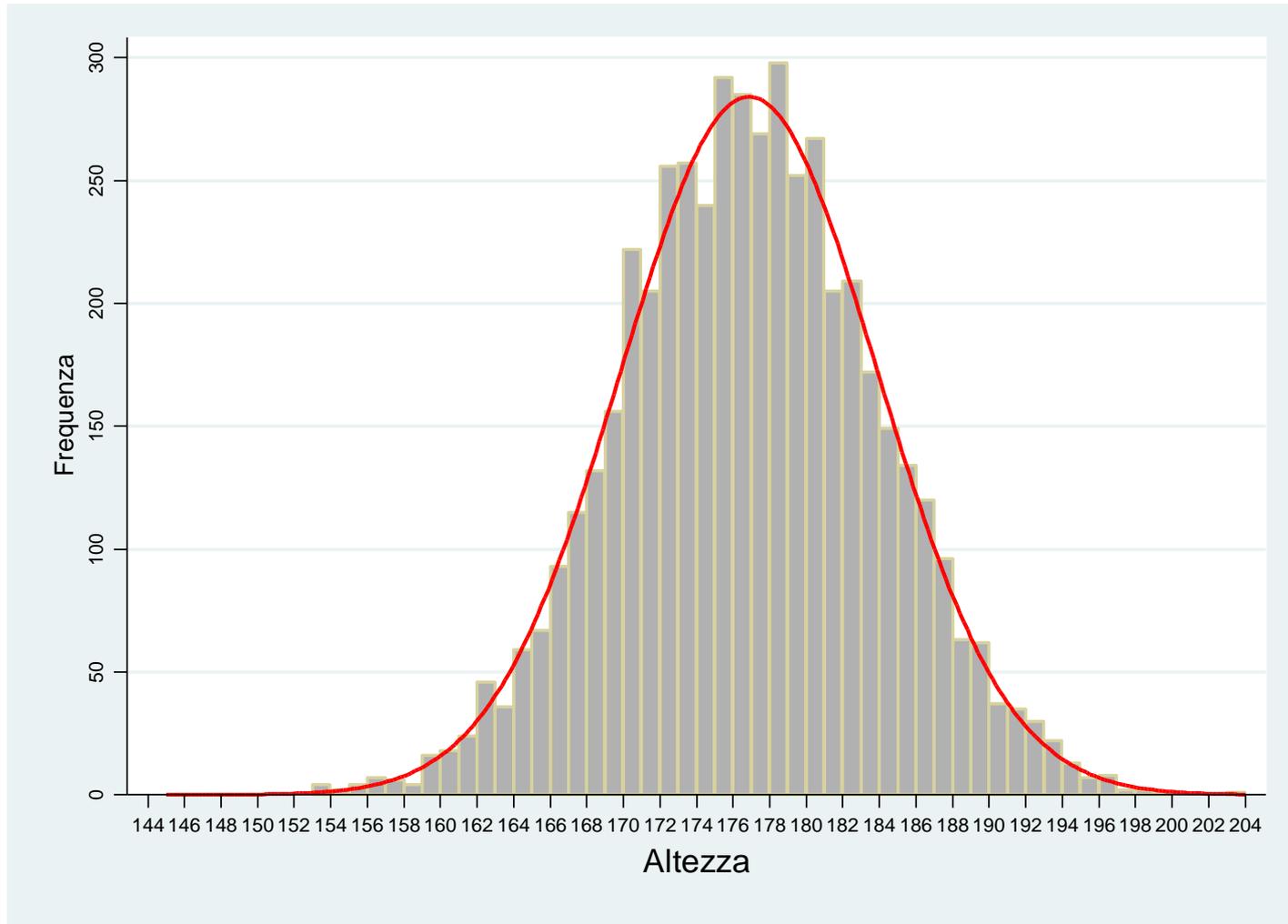
- ◆ **Variabili continue: misure di tendenza centrale e misure di dispersione**
- ◆ **Misure di tendenza centrale: individuano il centro della distribuzione delle frequenze**



# Le misure di tendenza centrale

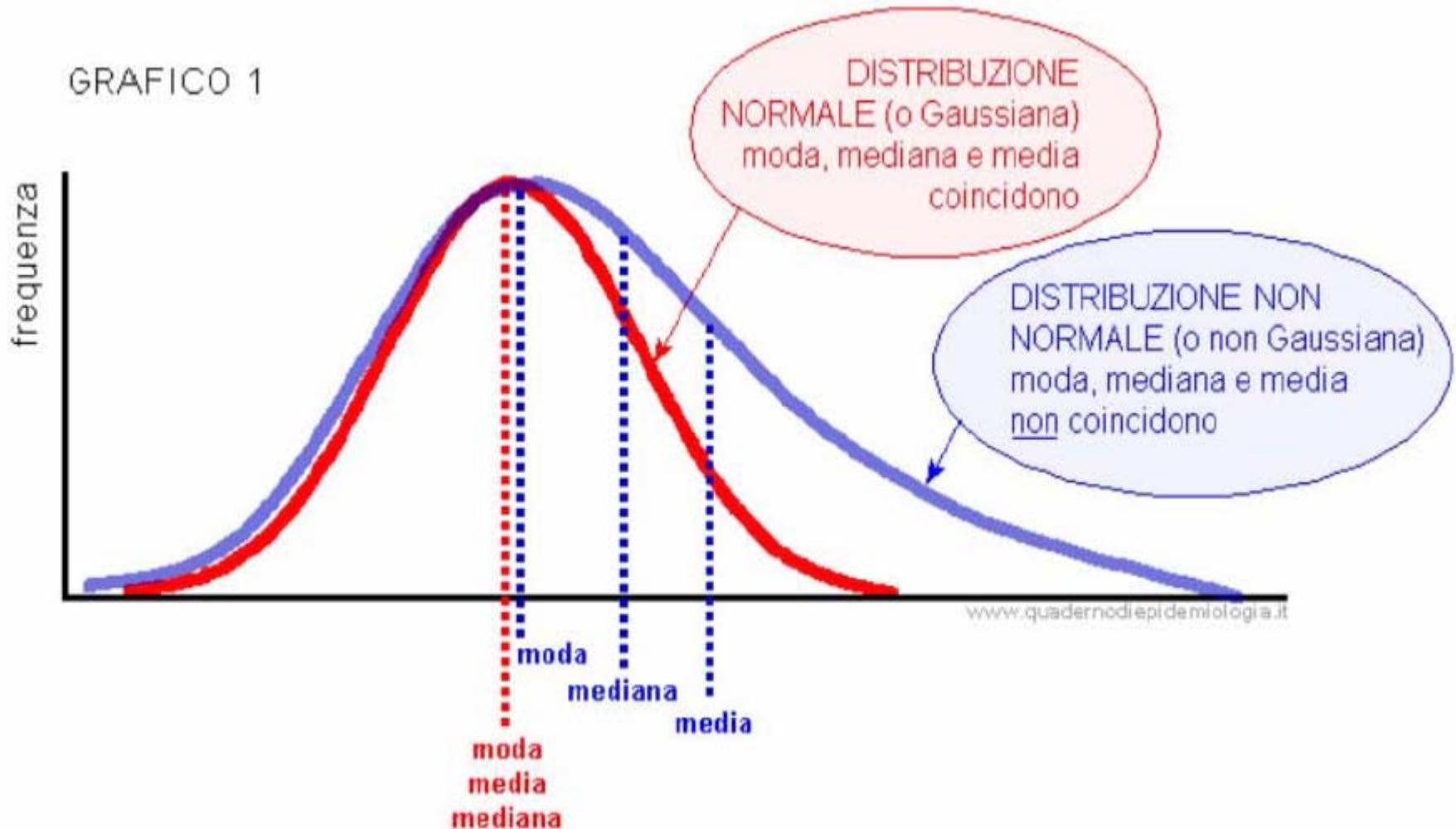


# Distribuzione di frequenza

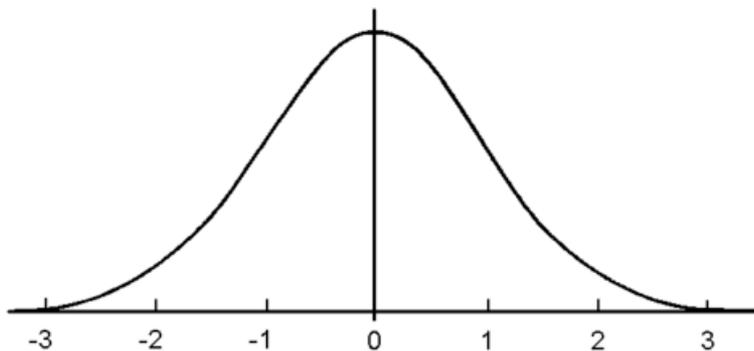


# Distribuzione di frequenza

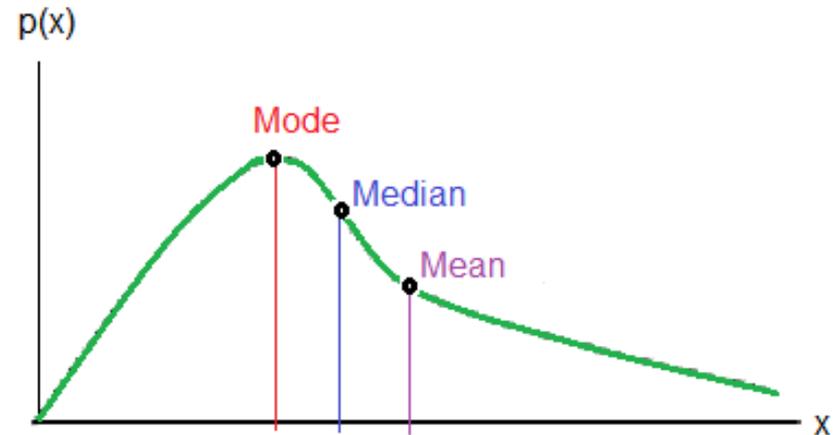
GRAFICO 1



# Le misure di tendenza centrale



- ◆ Distribuzione “normale” o parametrica
- ◆ Media, moda e mediana coincidono (o quasi), e sono tutti ottimi indicatori della tendenza centrale



- ◆ Distribuzione “skewed” o non parametrica
- ◆ La media è molto diversa da moda e mediana e non identifica la tendenza centrale, a causa della lunga coda di pochi soggetti con valori molto alti

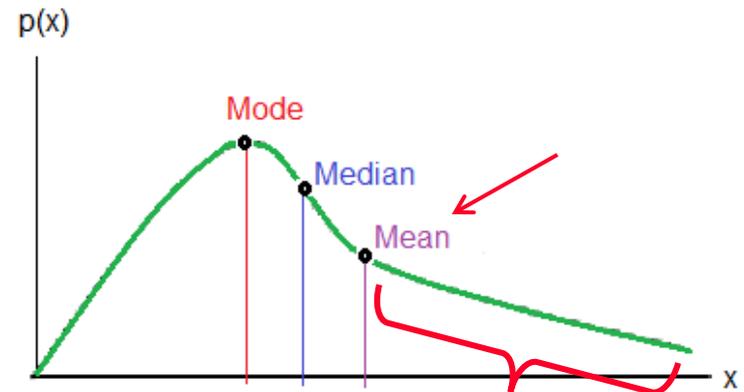
# Le misure di tendenza centrale

- ◆ **Media: Somma delle osservazioni / N. delle osservazioni**

Età dei partecipanti ad uno studio: 17, 19, 21, 22, 23, 23, 23, 38

$$\text{Età media} = \frac{17+19+21+22+23+23+23+38}{8} = 23.25 \text{ (23.3)}$$

- ◆ **Molto influenzata dai valori estremi!**
- ◆ **Utilizzata per descrivere variabili continue parametriche, meno per quelle non parametriche**



# Le misure di tendenza centrale

---

- ◆ **Mediana (o 50° percentile):**

- Numero *dispari* di osservazioni:
- Ordinarle in modo crescente
- Identificare il valore centrale

17, 19, 21, 22, 23, 23, 23

- Numero *pari* di osservazioni:
- Ordinarle in modo crescente
- Calcolare la media tra i due valori centrali

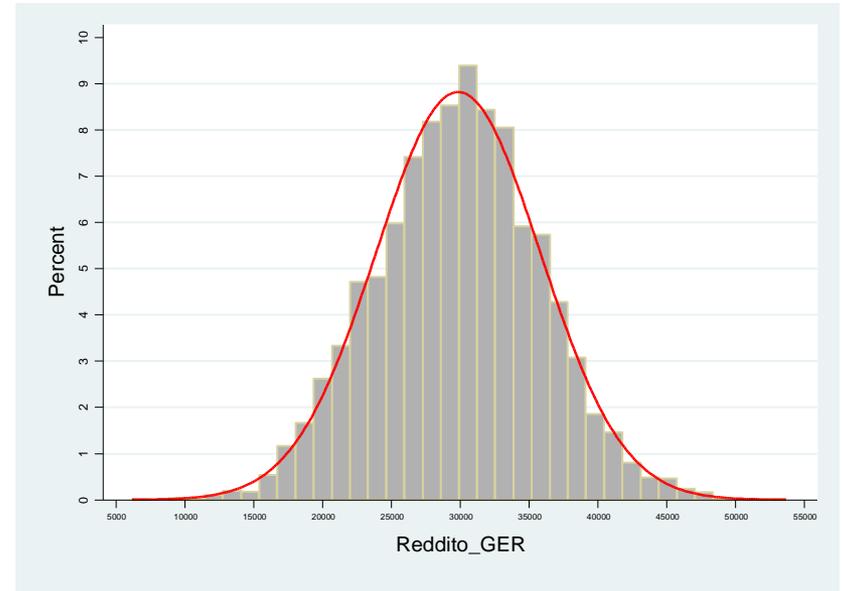
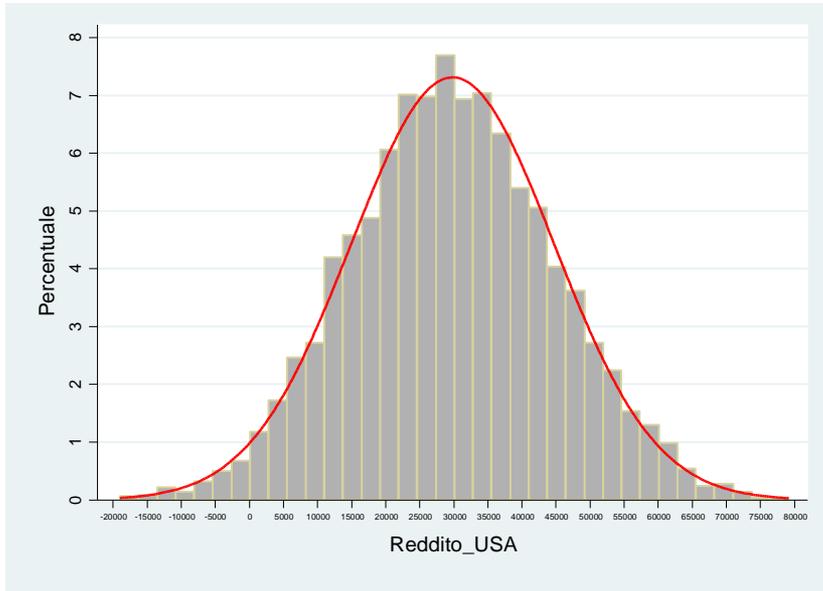
17, 19, 21, 22, 23, 23, 23, 38

↓  
 $(22+23)/2=33.5$

- ◆ **Non influenzata dai valori estremi!**

- ◆ **Utilizzata per descrivere variabili continue non parametriche**

# Distribuzione di frequenza



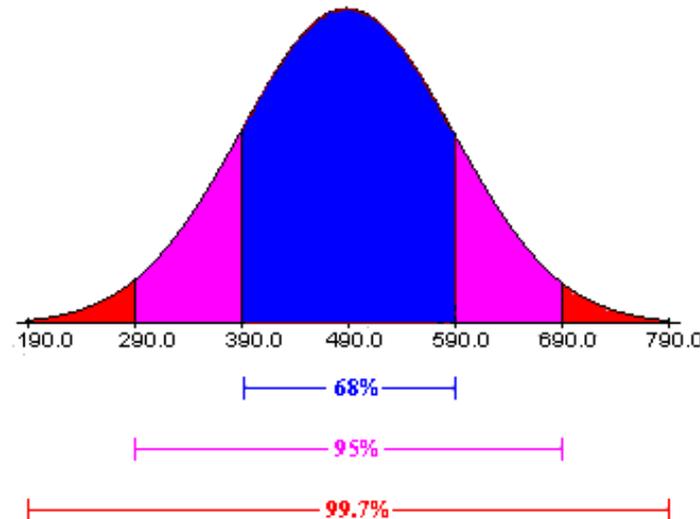
- ◆ **USA:**
- ◆ **Media: 30.000 \$**
- ◆ **17% sotto a 15.000 \$**

- ◆ **Germania:**
- ◆ **Media: 30.000 \$**
- ◆ **3% sotto a 15.000 \$**

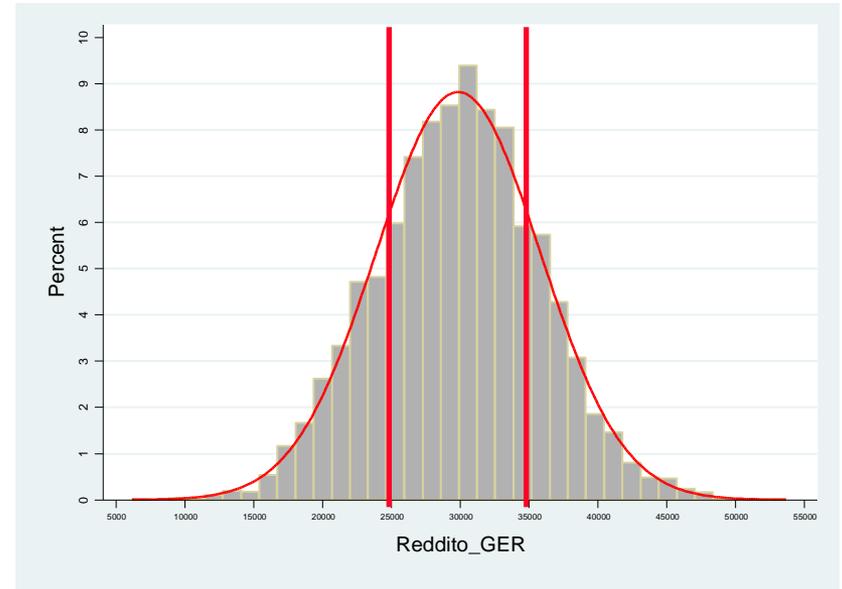
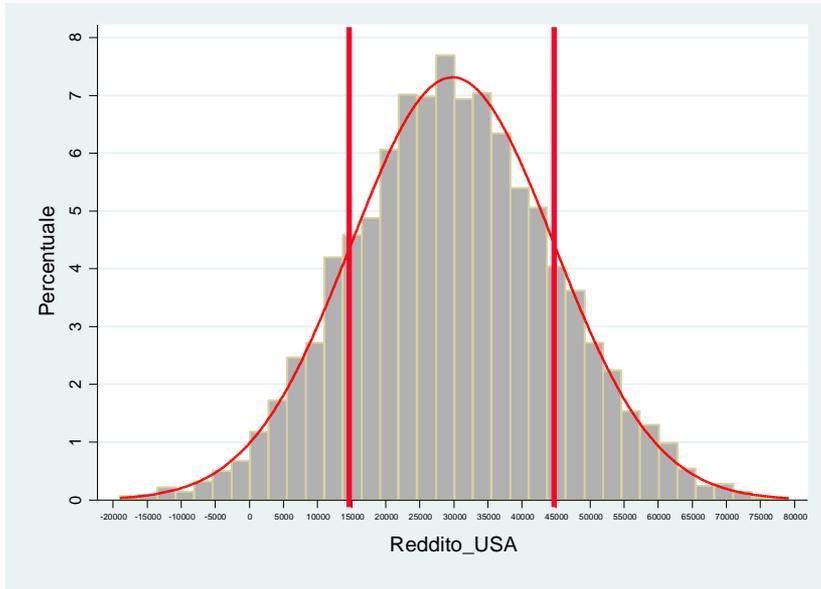
# Le misure di dispersione

## ◆ Deviazione standard (DS):

- Valore che, aggiunto o sottratto alla media, comprende il 68% ( $\approx 2/3$ ) delle osservazioni
- Misura della distanza media dei dati dalla loro media
- E' il più importante indice di variabilità, ed è da utilizzare sempre quando una distribuzione è normale



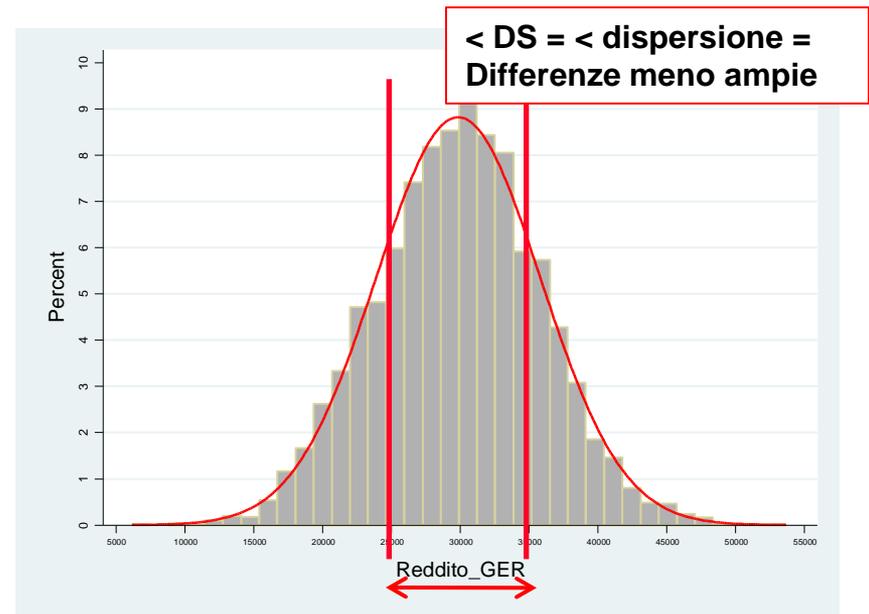
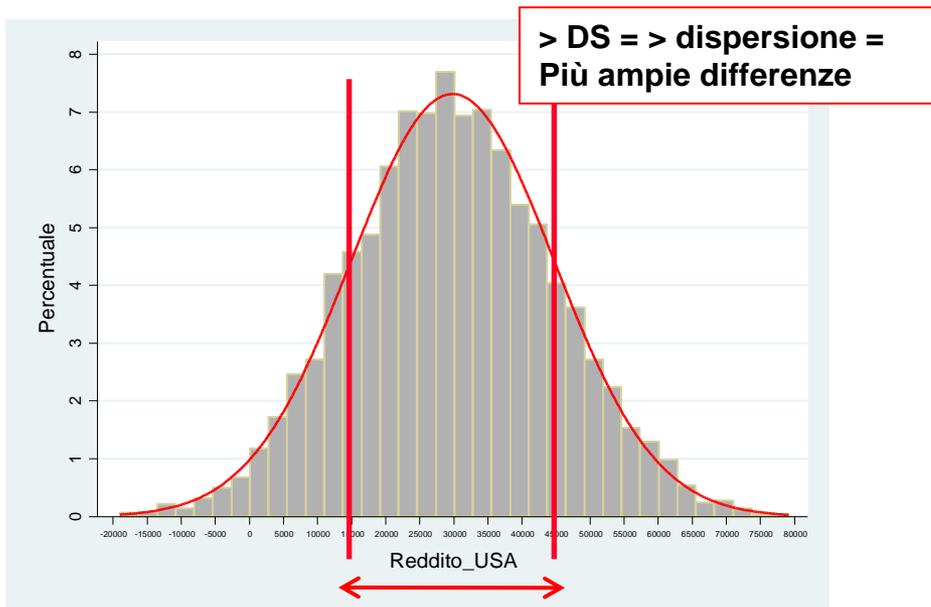
# Deviazione standard



- ◆ **USA:**
- ◆ **Media: 30.000 \$**
- ◆ **17% sotto a 15.000 \$**
- ◆ **DS: 15.000 \$**

- ◆ **Germania:**
- ◆ **Media: 30.000 \$**
- ◆ **3% sotto a 15.000 \$**
- ◆ **DS: 6.000 \$**

# Deviazione standard



- ◆ **USA:**
- ◆ **Media (DS): 30.000 \$ ( $\pm 15.000$ )**
- ◆ **Circa 2/3 degli americani ha un reddito medio compreso tra 45.000 \$ e 15.000 \$**

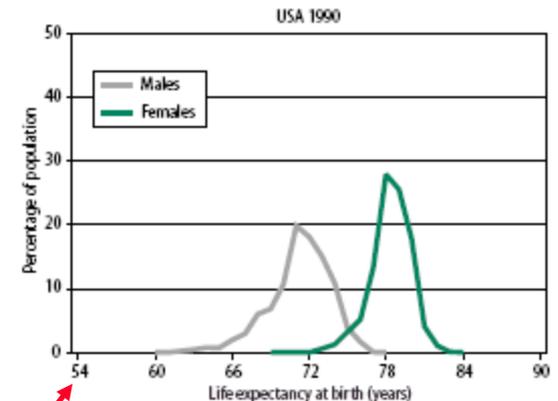
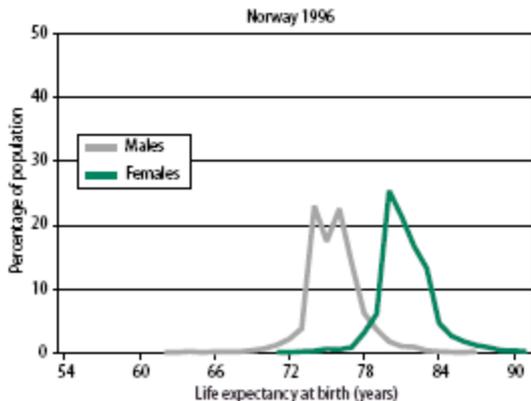
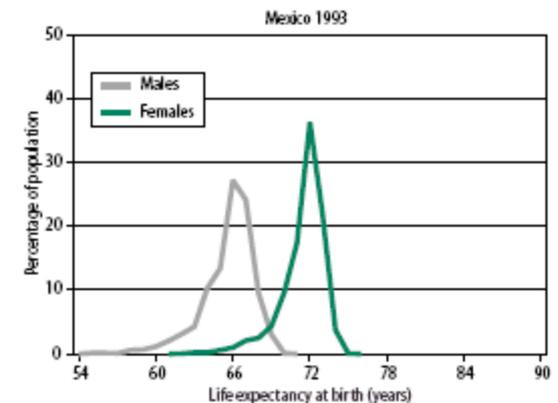
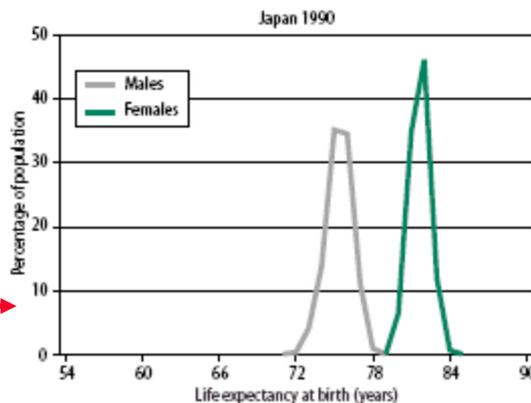
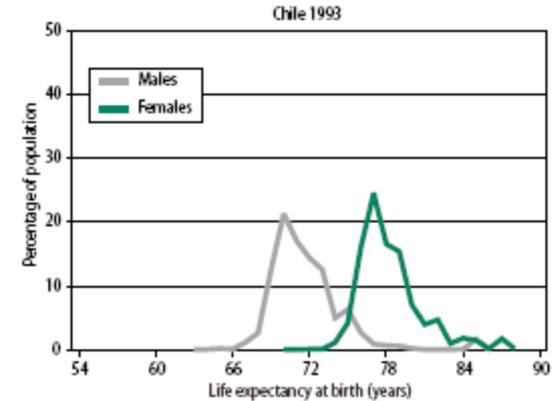
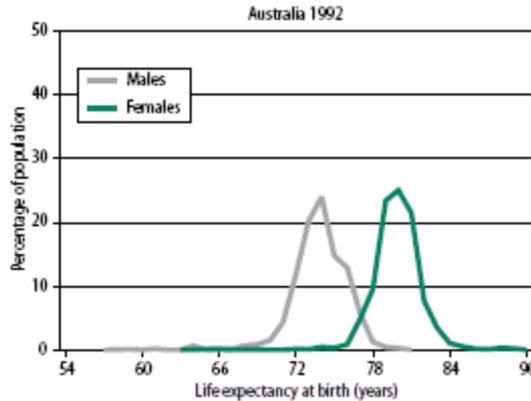
- ◆ **Germania:**
- ◆ **Media (DS): 30.000 \$ ( $\pm 6.000$ )**
- ◆ **Circa 2/3 dei tedeschi ha un reddito medio compreso tra 36.000 \$ e 24.000 \$**

Figure 2.3 Inequality in life expectancy at birth, by sex, in six countries

# WHO Report 2000

**Distribuzione di  
salute della  
popolazione**

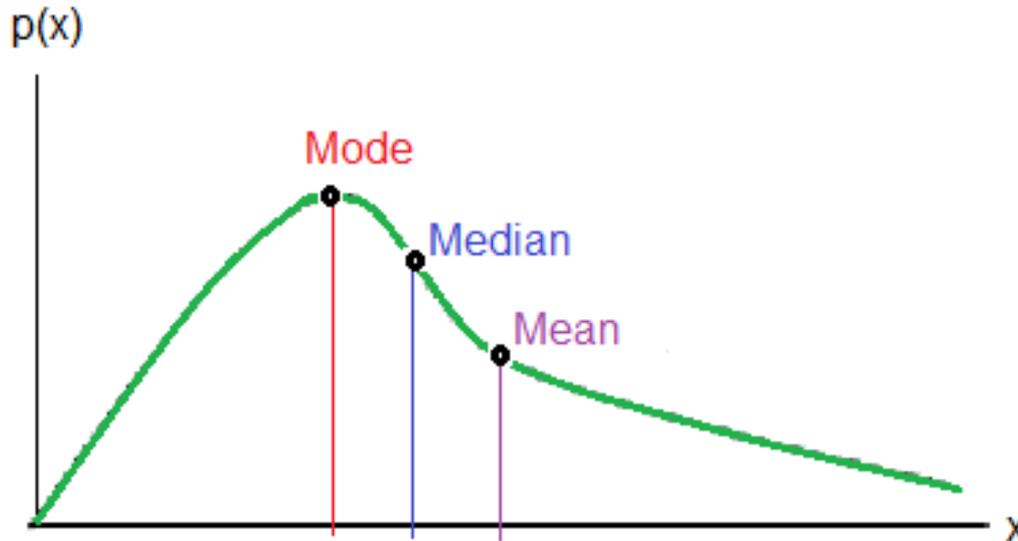
**Indice di equità: →  
Più piccola è la  
DS, minori  
saranno le  
differenze  
all'interno della  
popolazione (e  
viceversa)**



# Le misure di dispersione

## ◆ Range interquartile (IQR):

- Valore che, aggiunto o sottratto alla mediana, comprende il 50% delle osservazioni
- Misura della distanza media dei dati dalla loro mediana
- E' da utilizzare quando una distribuzione NON è normale



# I concetti fondamentali

---

- ◆ Riassumendo:
- ◆ Variabili categoriche:
- ◆ Descritte utilizzando il numero grezzo e/o la percentuale
- ◆ Variabili continue *normali* (o *parametriche*):
- ◆ Descritte utilizzando la media e la deviazione standard
- ◆ Variabili continue *non normali* (o *non parametriche*, o *skewed*):
- ◆ Descritte utilizzando la mediana ed il range interquartile

- ◆ A questo punto, l'interpretazione dei dati riportati nella tabella riportata dovrebbe essere agevole:

## Diagnostic accuracy of Doppler ultrasound in predicting perinatal outcome in pregnancies at term: A prospective longitudinal study

*Acta Obstet Gynecol Scand. 2020;99:42-47.*

**TABLE 1** General characteristics of the study population

Variables	All pregnancies (n = 600)
Antenatal variables	
<u>Mean age in years (SD)</u>	33.1 (5.2)
Mean body mass index (SD)	27.6 (4.7)
<u>Median parity (IQR)</u>	0.0 (0-1.0)
Nulliparity, %	57.5 (345)
Multiparity, %	9.7 (58)
Previous miscarriage, %	24.8 (149)
Caucasian ethnicity, %	100 (600)
<u>Current smoking, %</u>	5.0 (30)
Assisted reproductive technique, %	2.8 (17)
Prenatal ultrasound and Doppler variables	
Mean gestational age at ultrasound in weeks (SD)	37.1 (0.4)

# Lezione 2

---

- ◆ **Misure di frequenza (incidenza, prevalenza)**
- ◆ **Misure di associazione (rischio relativo, odds ratio ...)**
- ◆ **Comunicare il rischio: rischio assoluto e rischio relativo**

# Le misure di frequenza

---

- ◆ **Importanza di quantificare le malattie o i fenomeni correlati: come?**
- ◆ **Valori assoluti: poco utile!**
- ◆ **Per ottenere delle stime utilizzabili ed interpretabili, dobbiamo utilizzare “proporzioni”, “rapporti” o “tassi”: aggiungere il denominatore ai valori assoluti!**
- ◆ **Esempio: L'ospedale è il posto più pericoloso che esiste, perché è il luogo dove si muore più frequentemente**
- ◆ **In senso assoluto (numero di morti in valore assoluto): affermazione “vera”?**
- ◆ **Con un denominatore: n. di decessi in ricoverati per infarto / n. pazienti con infarto?**
- ◆ **Scegliere il giusto denominatore = calcolare (ed usare) le misure di frequenza**

# Le misure di frequenza

## Tipi di misure quantitative

---

### **FREQUENZA ASSOLUTA**

**PROPORZIONE:** *il numeratore è compreso nel denominatore*

$$\frac{a}{a + b}$$

Es: N. morti / N. malati

**RAPPORTO:** *il numeratore non è compreso nel denominatore*

$$\frac{A}{B}$$

Es: Rapporto maschi/femmine in un'aula universitaria: 25/40=0.6

**TASSO:** *ha il tempo come dimensione essenziale.*

*Rappresenta la variazione di un parametro per ogni variazione unitaria di un altro parametro (tempo)*

$$\frac{a}{a+b} \times \text{tempo}$$

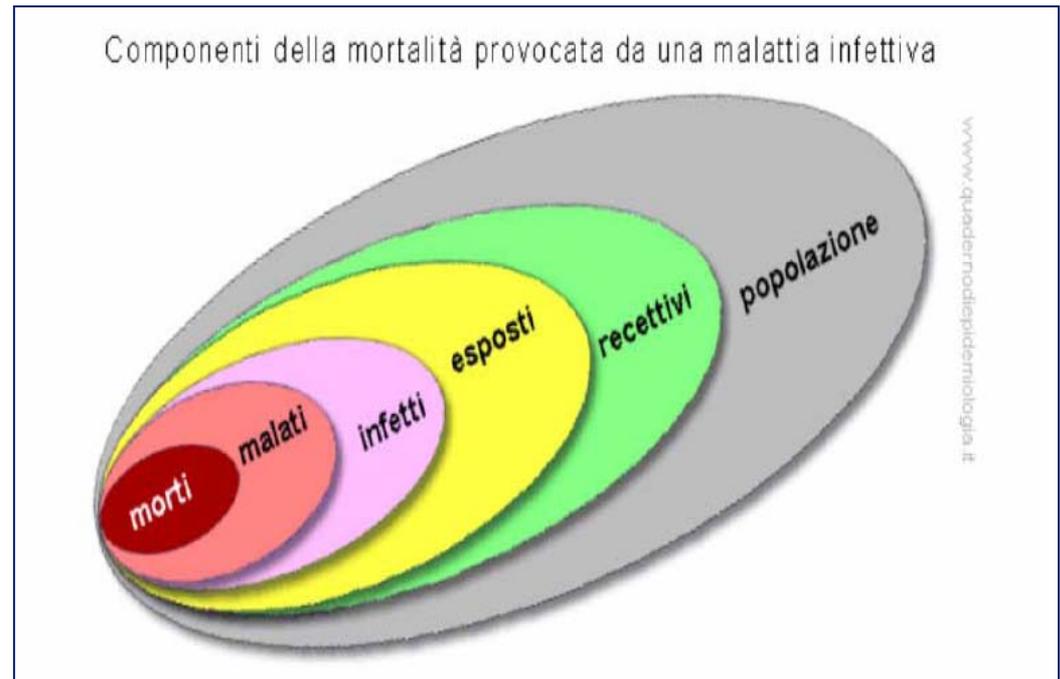
Es: N. morti / N. malati \* anno

# Le misure di frequenza

- ◆ Le misure di frequenza sono delle “proporzioni”: il numeratore (n. di morti) è incluso nel denominatore (n. di malati)
- ◆ Sono comprese tra 0 e 1 (o tra 0% e 100%)
- ◆ Assumono la seguente formula:

$$\frac{a}{a+b}$$

N. morti (a) / N. malati (a+b) = N. morti / (N. morti + N. sopravvissuti)



Si ringrazia: [www.quadernodiepidemiologia.it/epi/freq/gen.htm](http://www.quadernodiepidemiologia.it/epi/freq/gen.htm)

# Le misure di frequenza

---

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

**Incidenza =** 
$$\frac{\text{Numero di nuovi casi di malattia verificatasi durante un dato intervallo di tempo}}{\text{Numero di individui a rischio di ammalarsi (le persone già ammalate si escludono) nella popolazione all'inizio del periodo di tempo considerato}}$$

# Le misure di frequenza

- ◆ La prevalenza:
- ◆ Misura la proporzione di un “evento” presente all’interno di una popolazione in un determinato momento

◆ E’ una proporzione, e si calcola come:

$$\frac{a}{a+b}$$

N. di soggetti con influenza

N. di soggetti con influenza

N. di sani (a rischio di ammalarsi)

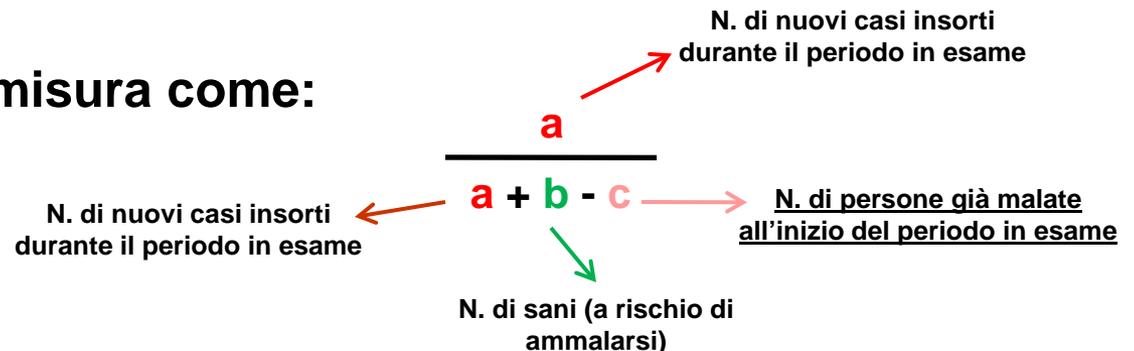
Totale della popolazione

- ◆ E’ una misura utile nella programmazione sanitaria, perché quantifica l’impatto di una patologia in un territorio

# Le misure di frequenza

- ◆ L'incidenza (cumulativa):
- ◆ Misura la proporzione di “nuovi eventi” che si verificano in una popolazione in un dato intervallo di tempo
- ◆ Rappresenta la proporzione di soggetti (*fino a quel momento sani*) che *vengono colpiti* da una malattia durante quel periodo
- ◆ La durata del periodo durante il quale si misura l'incidenza dipende dal tipo di malattia
- ◆ E' una proporzione, e si misura come:

~~Il denominatore NON E' il totale della popolazione!~~



# Le misure di frequenza

---

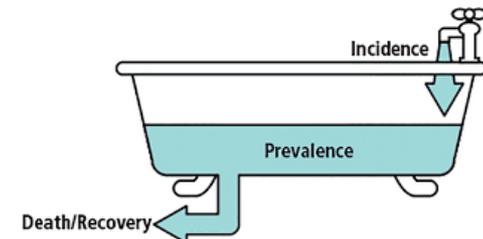
**Prevalenza =** 
$$\frac{\text{Numero dei casi di malattia presenti nella popolazione in un dato periodo}}{\text{Numero totale di individui nella popolazione in quel periodo}}$$

**Incidenza =** 
$$\frac{\text{Numero di nuovi casi di malattia verificatasi durante un dato intervallo di tempo}}{\text{Numero di individui a rischio di ammalarsi (le persone già ammalate si escludono) nella popolazione all'inizio del periodo di tempo considerato}}$$

# Le misure di frequenza

- ◆ La prevalenza e l'incidenza sono proporzioni, che variano da 0 ad 1 (o 0% a 100%)
- ◆ La prevalenza è una stima della probabilità di essere malati (se si fa parte di una determinata popolazione in un determinato periodo di tempo)
- ◆ L'incidenza è una stima della probabilità di ammalarsi (se si fa parte di una determinata popolazione in un determinato periodo di tempo)
- ◆ La prevalenza e l'incidenza sono approssimativamente correlate con la seguente formula:

**Prevalenza = Incidenza X durata della malattia**



# Le misure di associazione

---

- ◆ Uno degli scopi della biostatistica è fornire gli strumenti per misurare (o *quantificare*) l'associazione tra una presunta causa di un evento (es.: fattore di rischio) ed il suo effetto (la malattia stessa)
- ◆ Esempio: il 25% dei tassisti residenti in città molto inquinate (con elevati livelli di PM10) soffre di asma e BPCO \*
- ◆ Studiare una associazione significa cercare di rispondere alla domanda: “Vivere in aree molto inquinate (ovvero essere esposti ad alti livelli di inquinanti ambientali) aumenta il rischio di sviluppare asma o BPCO?”

*\* Numeri non reali e riportati a solo scopo di esempio*

Association between exposure to ambient particulate matter and chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study in China Liu S, et al. *Thorax* 2017;72:788–795. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-208910

# Le misure di associazione

---

- ◆ **Nel nostro esempio: inquinamento ambientale = “esposizione” e asma/BPCO = “malattia” o “outcome”**
- ◆ **I due eventi (l’esposizione e la malattia) sono associati solo se sono correlati in modo maggiore di quanto si verifichi per effetto del caso**
- ◆ **Nel nostro esempio, vivere in aree molto inquinate deve essere una condizione più frequente nei tassisti malati (con BPCO) che in quelli sani (senza BPCO), quindi bisogna studiare anche i tassisti sani, e confrontarli con i malati**

# Le misure di associazione

---

**Due eventi sono associati se sono correlati tra loro in modo maggiore di quanto si verifichi per effetto del caso**

**Vivere in aree inquinate (= essere esposti ad inquinamento atmosferico) deve essere una condizione più frequente nei tassisti con BPCO che in quelli senza BPCO**



**E' necessario studiare anche i tassisti sani (senza BPCO)**



**Fare un confronto tra i tassisti malati e quelli sani**

- ◆ **Confrontare i due gruppi (i tassisti sani e i malati) significa stimare (o quantificare) la forza dell'associazione tra esposizione e malattia, e questa stima si effettua utilizzando le misure di associazione**

# Le misure di associazione

---

- ◆ **Stimano la forza dell'associazione tra un determinato fattore di rischio o fattore protettivo – in termini generali una “esposizione” (es. fumo o farmaco o inquinamento) e una determinata malattia (es. tumore)**
- ◆ **La misura “principe” è il Rischio Relativo (RR), che è calcolabile in varie forme: Risk Ratio (RR), Odds Ratio (OR), Hazard Ratio (HR), Incidence Rate Ratio (IRR), Standardized Incidence Ratio (SIR), etc.**
- ◆ **Il più comune, e frequente, è il Risk Ratio, che noi chiamiamo comunemente Rischio Relativo (RR), ed è:**

$$\text{RR} = \frac{\text{incidenza cumulativa negli esposti}}{\text{incidenza cumulativa nei non esposti}}$$

# Esempio di calcolo del Rischio Relativo

**Tabella 2X2: Visualizzare e calcolare l'associazione tra esposizione e malattia**

**Nel nostro caso: esposizione = inquinamento; malattia = BPCO**

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

# Esempio di calcolo del Rischio Relativo

**Tabella 2X2: Visualizzare e calcolare l'associazione tra esposizione e malattia**  
**Nel nostro caso: esposizione = inquinamento; malattia = BPCO**

	Malati (BPCO)	Non malati	Totale
Esposti (residenti in città inquinate)	<u>100</u>	300	400
Non esposti (città meno inquinate)	<u>60</u>	240	300
Totale	160	540	700

# Esempio di calcolo del Rischio Relativo

**Tabella 2X2**

	Malati (BPCO)	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 BPCO nei tassisti esposti (città più inquinate) =  $100/400 = 25\%$**

**Incidenza di BPCO nei tassisti non esposti (città meno inquinate) =  $60/300 = 20\%$**

**Proporzioni!**

# Esempio di calcolo del Rischio Relativo

## 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

**Rapporto!**



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

# 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*
<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, gli autori hanno seguito migliaia di persone anziane per valutare l'associazione tra stato civile (= esposizione) e mortalità (= outcome o "malattia")**

**Come si può notare in tabella, i risultati sono espressi come RR di morte, gli esposti sono i single (soli o meno), o i vedovi (soli o meno), o i divorziati/separati (soli o meno), mentre i non esposti sono gli sposati. 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 = Relative Risk): esempio reale

Association between exposure to ambient particulate matter and chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study in China

Liu S, et al. *Thorax* 2017;72:788–795. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-208910

	COPD
	N=521
PM levels	Adjusted OR*
PM <sub>2.5</sub>	
≤35 μg/m <sup>3</sup>	1
>35 and ≤75 μg/m <sup>3</sup>	2.416
>75 μg/m <sup>3</sup>	2.530
PM <sub>10</sub>	
≤50 μg/m <sup>3</sup>	1
>50 and ≤150 μg/m <sup>3</sup>	2.442

In questo studio, gli autori hanno valutato l'associazione tra esposizione ad inquinanti ambientali (PM10 e PM2.5) e lo sviluppo di BPCO in diverse categorie di lavoratori

Questa volta, i risultati sono espressi come OR (= RR di sviluppare BPCO), gli esposti sono i lavoratori che inalano concentrazioni di PM10 >50 μg/m<sup>3</sup>, mentre i non esposti sono i lavoratori che inalano concentrazioni di PM10 ≤50 μg/m<sup>3</sup>. Gli esposti hanno il 144% (circa) di rischio in più di sviluppare BPCO, rispetto ai non esposti

# L'importanza di quantificare

**HUMANITAS SALUTE**  
Il giornale di benessere e prevenzione

IN EVIDENZA | Milano Marathon, guarda la gallery | Mamma voglio che tu stia bene | Le R

Sei qui: Home > Alimentazione > L'ananas aiuta a sgonfiare e a dimagrire

ALIMENTAZIONE

27 luglio 2004

## L'ananas aiuta a sgonfiare e a dimagrire

L'ananas aiuta chi ha problemi di ritenzione idrica ed è poco calorico. Un alimento ideale per tutte le stagioni, ma soprattutto per l'estate e per chi vuole dimagrire. Scopri le proprietà di questo frutto per una dieta e per la tua salute.



Chi è a dieta se lo domanda spesso: l'ananas fa dimagrire? Falso o quantomeno, non del tutto corretto. E' vero, invece, che questo gustoso frutto esotico, il cui nome deriva da 'Anana' che in lingua caribica significa 'profumo dei profumi', è povero di calorie ed è molto ricco di acqua, quindi può favorire l'eliminazione dei liquidi, ma non ha azione diretta sul dimagrimento. Perché allora viene consigliato a chi vuole perdere peso? Chiediamolo ai dietisti di Humanitas Gavazzoni di Bergamo.

### Perché l'ananas è consigliato a chi vuole dimagrire?

L'ananas, originario dell'America Centrale contiene grandi quantità di bromelina, una sostanza che facilita la digestione e la disintegrazione delle proteine. Questa sostanza, appunto, è un enzima che agisce sul fegato e sull'intestino favorendo la digestione delle proteine, questo però non vuol dire che fa dimagrire. La sua azione diuretica aiuta a snellire chi soffre di ritenzione idrica eliminando i liquidi con le urine, ma per quel che riguarda i chili di troppo quelli, purtroppo, restano.

### E l'eliminazione dei liquidi aiuta a perdere peso?

L'ananas è ricchissimo di acqua e questa, associata alla sua proprietà digestiva, favorisce la depurazione e lo 'sgonfiamento' del fisico tramite l'eliminazione dei liquidi e delle tossine con le urine. La diuresi, infatti, aiuta a purificare l'organismo disintossicandolo, dando anche una sensazione generale di benessere. Proprio per questa sua proprietà detossinante l'ananas aiuta a eliminare i gonfiori e la ritenzione idrica riducendo la cellulite e mettendo il fisico in una condizione di benessere. Questi effetti si hanno sempre grazie alla bromelina, che ha la capacità di controllare gli edemi sia di tipo post - traumatico sia di origine infiammatoria, e alla presenza di acidi organici.

## Perché l'ananas è consigliato a chi vuole dimagrire?

“L'ananas, originario dell'America Centrale contiene grandi quantità di bromelina, una sostanza che facilita la digestione e la disintegrazione delle proteine. Questa sostanza, appunto, è un enzima che agisce sul fegato e sull'intestino favorendo la digestione delle proteine, questo però non vuol dire che fa dimagrire. La sua azione diuretica aiuta a snellire chi soffre di ritenzione idrica eliminando i liquidi con le urine, ma per quel che riguarda i chili di troppo quelli, purtroppo, restano”.

**Quanto ananas dobbiamo mangiare?  
E soprattutto: di quanto dimagriremo?**

# L'importanza di quantificare Omega 3 e rischio cardiovascolare



## 1. CONOSCI I DIFFERENTI TIPI DI GRASSI

- I grassi dei *cibi ad elevato tenore di acidi grassi saturi* tendono a far innalzare il livello di colesterolo nel sangue ancor più di quanto non faccia l'apporto alimentare del colesterolo stesso. Fra questi alimenti rientrano soprattutto i prodotti lattiero-caseari (formaggi, latte intero, panna, burro), le carni grasse e i loro derivati e certi oli vegetali (olio di palma e soprattutto olio di cocco).
- I grassi dei *cibi ad elevato tenore di acidi grassi insaturi* non fanno innalzare il livello di colesterolo nel sangue. Questi alimenti sono rappresentati soprattutto da oli vegetali (di semi e di oliva), noci, nocciole, olive e pesce.
- I grassi insaturi comprendono sia i *moninsaturi* che i *polinsaturi*.  
*L'olio di oliva è particolarmente ricco in moninsaturi*, soprattutto acido oleico, il quale presenta due vantaggi: fa diminuire il livello nel sangue delle lipoproteine a bassa densità LDL e VLDL – che trasportano quella parte di colesterolo che tende a permanere nel sangue e a depositarsi sulle pareti delle arterie ("colesterolo cattivo") – e non modifica, o addirittura fa aumentare, i livelli di un altro tipo di lipoproteine: le HDL, che operano utilmente per rimuovere il colesterolo dal sangue e dai depositi nelle arterie e per avviarlo alla eliminazione ("colesterolo buono").  
*L'olio di semi è generalmente ricco in polinsaturi del tipo omega-6*, efficaci anch'essi nel diminuire il livello delle LDL e delle VLDL nel sangue. *I grassi del pesce sono ricchi in acidi grassi polinsaturi del tipo omega-3*, capaci di far diminuire nel sangue tanto il livello dei trigliceridi quanto la capacità di aggregazione delle piastrine (ossia il rischio di trombosi), proteggendo così l'organismo dalla possibile insorgenza di malattie cardiovascolari.  
Gli acidi grassi insaturi potrebbero anche svolgere un ruolo nella prevenzione di alcune forme di tumori.
- Gli *acidi grassi trans* tendono a far innalzare il livello di colesterolo nel sangue, favorendo inoltre l'aumento del "colesterolo cattivo" rispetto al "colesterolo buono". Sono presenti naturalmente nei prodotti ricavati dagli animali ruminanti (carne e latte) o possono formarsi durante alcuni trattamenti industriali dei grassi vegetali e quindi trovarsi negli alimenti trasformati che li contengono.

**Di quanto si riduce il rischio di insorgenza delle malattie cardiovascolari? Non si sa ...**

*L'olio di semi è generalmente ricco in polinsaturi del tipo omega-6, efficaci anch'essi nel diminuire il livello delle LDL e delle VLDL nel sangue. I grassi del pesce sono ricchi in acidi grassi polinsaturi del tipo omega-3, capaci di far diminuire nel sangue tanto il livello dei trigliceridi quanto la capacità di aggregazione delle piastrine (ossia il rischio di trombosi), proteggendo così l'organismo dalla possibile insorgenza di malattie cardiovascolari. Gli acidi grassi insaturi potrebbero anche svolgere un ruolo nella prevenzione di alcune forme di tumori.*

# L'importanza della (Bio) Statistica

---

- ◆ **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

---

- ◆ Nella letteratura scientifica tipicamente il rischio di un evento è espresso sotto forma di RR
- ◆ Tuttavia, ad un grande aumento del RR (= un aumento del rischio di malattia negli esposti relativamente ai non esposti) può corrispondere ad un lieve aumento del rischio di malattia, in termini assoluti
- ◆ Ad esempio:

Incidenza di malattia negli esposti = 0.03%

Incidenza di malattia nei non esposti = 0.01%

$RR = 0.03 / 0.01\% = 3$   
aumento del rischio del 200%

vs  
 $0.03\% - 0.01\% = 0.02\%$

# Comunicare il rischio: WHI Study

The **NEW ENGLAND**  
**JOURNAL of MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 7, 2003

VOL. 349 NO. 6

Estrogen plus Progestin and the Risk of Coronary Heart Disease

- ◆ **Women's Health Initiative (WHI): studio per confrontare l'efficacia della terapia ormonale sostitutiva versus placebo nelle donne in menopausa**
- ◆ **Programmato per durare 8 anni, interrotto dopo 5 perché la terapia ormonale aumentava il rischio di infarto e di alcuni tipi di tumore (mammella, endometrio)**
- ◆ **14 milioni di donne usavano la terapia ormonale sostitutiva negli USA all'epoca dello studio**

Come è stato comunicato il rischio ?

**The New York Times** July 9, 2002

# *Study Is Halted Over Rise Seen In Cancer Risk*

The directors of the study, known as the Women's Health Initiative, sent letters to the study's 16,000 participants, which they should

The data indicate that if 10,000 women take the drugs for a year, 8 more will develop invasive breast cancer, compared with 10,000 who were not taking hormone replacement therapy. An additional 7 will have a heart attack, 8 will have a stroke, and 18 will have blood clots. But there will be 6 fewer colorectal cancers and 5 fewer hip fractures.

took the drugs, they were at no increased risk of cancer, heart disease or blood clots, and the study did not address the benefits of using the drugs for a short period to relieve the symptoms of

# Comunicare il rischio: cancro della mammella

Incidenza tumore nel gruppo terapia ormonale (donne esposte)	Incidenza tumore nel gruppo placebo (donne non esposte)	Rischio Relativo (RR)	Interpretazione del RR	Rischio Assoluto
38 / 10.000	30 / 10.000	$(38/10.000)/(30/10.000)$ 1.26	<b>Aumento del 26% del rischio di tumore nelle donne in terapia rispetto alle donne sotto placebo</b>	$(38/10.000) - (30/10.000)$ <b>8 casi di tumore in più ogni 10.000 donne</b>

- ◆ **L'aumento del rischio di tumore della mammella è alto, e induce preoccupazione, tuttavia, in termini assoluti, questo aumento è dello 0.08%!**

# Comunicare il rischio: infarto del miocardio

Incidenza infarto nel gruppo terapia ormonale (donne esposte)	Incidenza infarto nel gruppo placebo (donne non esposte)	Rischio Relativo (RR)	Interpretazione del RR	Rischio Assoluto
37 / 10.000	30 / 10.000	$(37/10.000)/(30/10.000)$ 1.29	Aumento del 29% del rischio di infarto nelle donne in terapia rispetto alle donne sotto placebo	$(37/10.000) - (30/10.000)$ 7 casi di infarto in più ogni 10.000 donne

- ◆ **L'aumento del rischio di infarto è alto, e induce preoccupazione, tuttavia, in termini assoluti, questo aumento è dello 0.07%!**

# L'importanza della (Bio) Statistica

IlFattoQuotidiano.it / Donne di Fatto / Passate parola

## Pillola anticoncezionale, "rischio embolie e trombosi". In Francia crollano le vendite



**PASSATE PAROLA**  
*Il calo del 60 per cento ha interessato gli anticoncezionali di terza e quarta generazione, dopo l'allarme lanciato da alcune donne colpite da embolie e trombosi. Mentre è aumentato il consumo di quelle di prima e seconda, considerate meno rischiose. In Italia*

**HUMANITAS**  
*Salute*

Rubriche ▾ Info ▾

PREVENZIONE  
7 giugno 2011

## Pillola, perché il rischio trombosi è doppio

commento a cura di  
[Redazione](#)

Il progestinico alla base delle pillole contraccettive di terza generazione raddoppia il rischio, già presente in tutte le donne che assumono anticoncezionali orali, di essere colpite da trombosi venosa. ALT indica le buone abitudini e mette sotto la lente i sintomi da non sottovalutare.

Il pericolo legato al progestinico alla base dei contraccettivi di terza generazione. ALT indica i sintomi da non sottovalutare.

## Bayer sotto accusa per pillole anticoncezionali: alto rischio trombosi

*Bufera per la pillola anticoncezionale della Bayer. Denuncia alla casa farmaceutica per rischio di trombosi, infarti ed ictus.*



Lucia Carloti | [SEGUI](#)  
Pubblicato il: 8 gennaio 2016



# Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism

## A Systematic Review and Meta-Analysis

Lamberto Manzoli,<sup>1</sup> Corrado De Vito,<sup>2</sup> Carolina Marzullo,<sup>2</sup> Antonio Boccia<sup>2</sup> and Paolo Villari<sup>2</sup>

1 Section of Epidemiology and Public Health, University "G. d'Annunzio" of Chieti, Chieti, Italy

2 Department of Public Health and Infectious Diseases, Sapienza University of Rome, Rome, Italy

**Results:** Sixteen cohort and 39 case-control studies were included in at least one comparison. Overall, the odds ratio (OR) of OC users versus non-users was 3.41 (95% CI 2.98, 3.92). This estimate was based upon nine cohort studies evaluating approximately 12 000 000 person-years, and 23 case-control studies including approximately 45 000 women. VTE risk for OC users was significantly lower in stud-

# Alcuni semplici calcoli

---

- ◆ Secondo stime super consolidate, l'uso dei contraccettivi orali aumenta il rischio di trombo-embolismo venoso profondo (trombosi) di circa 3 volte
- ◆ Il rischio assoluto medio annuale di trombosi, per una donna sana, giovane, che non usa contraccettivi orali, è di circa  $20 \times 100.000$
- ◆ Assumendo contraccettivi orali, il rischio arriva a  $20 \times 3 = 60 \times 100.000$
- ◆ Ciò significa che:
- ◆ Su 100.000 donne che non usano contraccettivi, 20 avranno (comunque) una trombosi
- ◆ su 100.000 donne che usano contraccettivi, 60 avranno una trombosi
- ◆ Quindi, a fronte di un RR di circa 3 (ovvero, ad un aumento del 200% del rischio di trombosi), il rischio assoluto (RA) annuo è pari a  $40 \times 100.000$
- ◆ In altri termini, su 100.000 donne che usano contraccettivi orali, vi saranno 40 casi di trombosi in più all'anno

# Alcuni semplici calcoli

---

- ◆ In un'ottica di popolazione, questo rischio è rilevante:
- ◆ In Italia vi sono circa 6.000.000 di donne di 20-40 anni di età; considerando che, su 100.000 donne, vi sono 40 casi in più di trombosi, in Italia potremmo avere ogni anno 2400 casi in più ( $40 \times 60$ ) - anche se, su questo numero di donne, il non-uso del contraccettivo si tradurrebbe in circa 6.000 aborti
- ◆ Tuttavia, ragionando in un'ottica individuale:
- ◆ Su 100.000 donne che usano contraccettivi (in media per 10 anni), 600 avranno una trombosi ( $60/\text{anno} \times 10 \text{ anni}$ ), 99.400 no (ovvero il 99,40%)
- ◆ Su 100.000 donne che non usano contraccettivi (nello stesso decennio), 200 avranno una comunque una trombosi ( $20/\text{anno} \times 10 \text{ anni}$ ), 99.800 no (ovvero il 99,80%)
- ◆ Di conseguenza, se si usano contraccettivi, la probabilità di NON avere una trombosi passa dal 99,80% al 99,40% → una differenza pari a 0,4%
- ◆ In altri termini, usando contraccettivi orali per 10 anni la probabilità di avere una trombosi aumenta dello 0,4% (ovvero  $4 \times 1.000$ ): l'uso dei contraccettivi danneggerà 4 donne su 1.000, mentre non avrà effetto sulle rimanenti 996

Salute

## Pillola e rischio trombosi: niente panico

L'Agenzia europea del farmaco ha messo sotto esame le pillole di terza e quarta generazione perché aumentano il rischio. Intervista alla ginecologa Graziottin: "I benefici superano di gran lunga i rischi, che restano bassissimi in termini assoluti".

**Libero** Quotidiano.it

HOME

ITALIA

ECONOMIA

POLITICA

ESTERI

SPETTACOLI

PERS

/ SALUTE

CONTRACCEZIONE 'IN PILLOLE'

## Basta paura della pillola Ecco falsi miti e credenze

La Società Italiana della Contraccezione (SIC) presenta un Decalogo che spiega con chiarezza alle donne perché la cosiddetta "pillola" non debba fare paura e, anzi, possa rappresentare un alleato di fiducia a ogni età

# Comunicare il rischio: alcuni spunti

---

- ◆ **In genere, è più semplice comprendere numeri interi, piuttosto che percentuali o decimali**
- ◆ **Il rischio assoluto fornisce una stima più chiara, ed immediatamente comprensibile, del rischio relativo. Inoltre, il rischio relativo può mostrare un aumento (o una riduzione) del rischio molto ampia, ma in termini assoluti questo può tradursi in una variazione molto più piccola**
- ◆ **Anche se un rischio assoluto può essere piccolo in termini di rischio individuale, può comunque determinare un grande impatto sulla popolazione (in un'ottica di sanità pubblica)**
- ◆ **L'entità del rischio può variare in base alla prospettiva da cui lo si sta valutando (individuale, o di popolazione)**

# Lezione 3

---

- ◆ **L'inferenza statistica e gli intervalli di confidenza al 95%**

# L'inferenza statistica

---

- ◆ **Tutti gli studi (o quasi) sono svolti su campioni, ovvero su una porzione della popolazione che ci interessa studiare, perché non è possibile, in genere, studiare tutta la popolazione di interesse, e dobbiamo limitarci a selezionarne una parte**
- ◆ **Esempio: nello studio sull'associazione tra inquinamento e BPCO, abbiamo reclutato un totale di 700 tassisti (400 esposti, 300 non esposti)**
- ◆ **E' chiaro che non ci interessano solo i risultati ottenuti studiando proprio il nostro campione (nel nostro caso  $RR=1,25$ ): ci interessa ancor più poter *generalizzare* quei risultati ad una popolazione più ampia, generale**
- ◆ **Il procedimento logico/matematico che ci permette di generalizzare i risultati di uno studio, basato su un campione più o meno ampio, ad una popolazione più ampia viene definito *inferenza statistica***

# L'inferenza statistica

---

- ◆ Nel nostro esempio, abbiamo calcolato il RR di BPCO nei 400 tassisti esposti rispetto ai 300 non esposti, ed abbiamo capito che nei primi il rischio di ammalarsi è superiore del 25% rispetto ai secondi (RR=1,25). Non basta, perché questo risultato è stato ottenuto studiando solo un campione
- ◆ Tramite l'inferenza statistica, dobbiamo cercare di capire se questo stesso risultato potrebbe applicarsi alla ipotetica "totalità" dei tassisti che risiedono in zone inquinate
- ◆ Il significato generale di inferenza è "processo attraverso il quale, date delle premesse, si arriva ad una conclusione"
- ◆ In statistica, questo termine ha il significato di *generalizzazione (ad una popolazione più ampia) delle conclusioni a cui si è arrivati studiando una popolazione limitata (il campione dello studio)*

# L'inferenza statistica

---

- ◆ **Proprio perché tutti gli studi (o quasi) sono svolti su campioni, e non su tutta la popolazione, inevitabilmente tutti i risultati hanno un certo margine di errore, esattamente come quando si fa un sondaggio**
- ◆ **Siamo abituati a vedere “la forchetta” di valori quando ci sono le elezioni, che funziona più o meno così:**
- ◆ **Voti presi sul campione scrutinato: 51% (47%-55%)**
- ◆ **Quei due valori inseriti tra parentesi indicano il margine di incertezza, perché non avendo ancora concluso lo scrutinio (magari hanno scrutinato solo il 20% dei seggi) c'è un margine di errore, ed indicano i due valori entro i quali, quasi sicuramente, ci sarà quello vero e “finale”, che otterremo solo al termine dello scrutinio**
- ◆ **Questi due valori (margini di errore) sono stati calcolati attraverso il processo dell' inferenza statistica**

# L'inferenza statistica

## ◆ Esempio: Elezioni

COPERTURA CAMPIONE 80.0%



Con l'aumento della copertura del campione, si riducono i margini di errore: il campione crescerà con il procedere dello spoglio, finché coinciderà con il totale dei votanti

# L'inferenza statistica

---

- ◆ I “margin di errore” vengono definiti “*intervalli di confidenza*”: sono l'intervallo di valori entro i quali starà (quasi) sicuramente il vero valore della popolazione generale
- ◆ Trasferendo l'esempio “elettorale” all'ambito scientifico: campione scrutinato = campione dello studio; totalità dei votanti = popolazione generale
- ◆ Facciamo un esempio:
  - In uno studio su 200 studenti, a 40 di loro viene trovata una candidosi
  - La prevalenza nel campione è pari al 20% (40 su 200)
  - Ma siamo proprio sicuri che il 20% di tutti gli studenti ha un'infezione da Candida?
  - Chiaramente, esiste un margine di errore, che va calcolato, e questo processo è l'inferenza statistica
  - Il valore esatto non lo sappiamo, ma tramite semplici test statistici possiamo calcolare che nella popolazione generale di studenti la prevalenza di candidosi sarà compresa tra 14.7% e 26.2%

# L'Intervallo di confidenza al 95%

---

- ◆ Nel nostro campione, la malattia è stata trovata nel 20% di studenti, ma questi erano “solo” 200, e non sappiamo il vero valore nell'intera popolazione generale di studenti
- ◆ Tramite inferenza statistica, abbiamo calcolato i nostri intervalli di confidenza: 14.7% e 26.2%, significano che, quasi sicuramente, il vero valore di prevalenza di malattia nella popolazione complessiva di studenti sarà compreso tra 14.7% e 26.2%
- ◆ Quel “quasi sicuramente” di cui sopra, è riferito al fatto che, nei calcoli che facciamo, impostiamo il nostro grado di sicurezza al 95%, e non al 100%. Detto altrimenti, ammettiamo la possibilità di non avere una sicurezza al 100%, ma che ci sia un margine di incertezza del 5%: non siamo sicuri al 100%, ma lo siamo al 95%
- ◆ Per la comunità scientifica internazionale questa soglia di sicurezza (95%) è convenzionalmente accettata e condivisa
- ◆ Di conseguenza, quell'intervallo di valori viene chiamato *Intervallo di confidenza al 95%*, e si indica con IC 95% o, in inglese, 95% CI

# L'Intervallo di confidenza al 95%

- ◆ L'intervallo di confidenza va calcolato sempre, ed è presente nei risultati di tutti gli studi (in questo caso: associazione tra stato civile e mortalità)

<i>Characteristic in 1971</i>		<i>RR*</i>	<i>95% CI</i>
Non esposti	Married/cohabiting	1.00	
Esposti	Single alone	1.26	1.01, 1.34
	not alone	1.34	1.04, 1.45
	Widowed alone	1.17	0.96, 1.20
	not alone	1.29	1.11, 1.38

Sono due RR, e si interpretano nel modo che conosciamo !

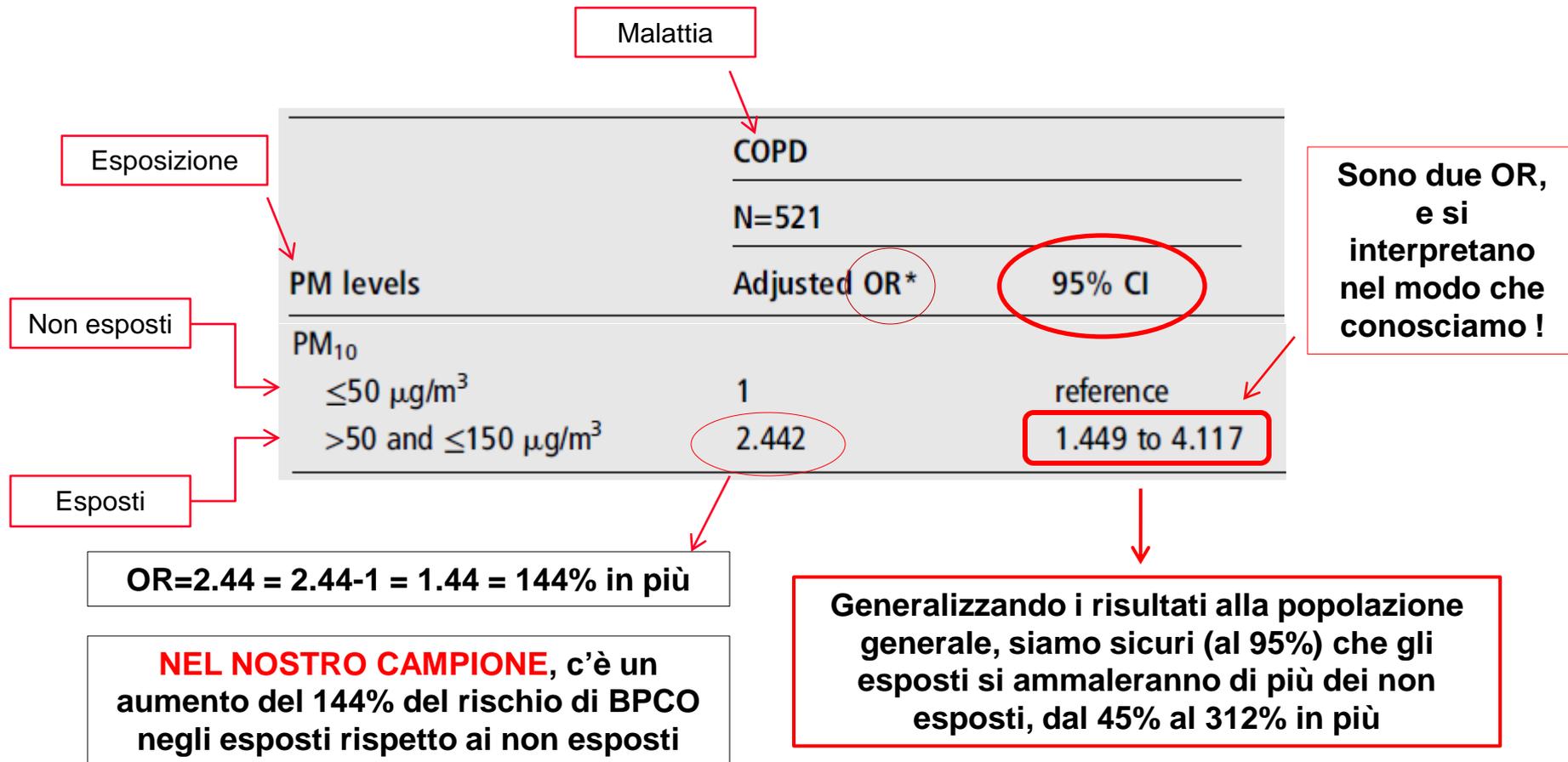
$RR=1.26 = 1.26-1 = 0.26 = 26\%$  in più

**NEL NOSTRO CAMPIONE**, i single soli hanno un rischio di morire più alto del 26% rispetto agli sposati

Generalizzando i risultati alla popolazione generale, siamo sicuri (al 95%) che i single soli moriranno di più degli sposati.  
Di quanto?  
Tra l'1% in più e il 34% in più

# L'Intervallo di confidenza al 95%

## ◆ Altro esempio: inquinamento atmosferico e rischio di BPCO



# L'Intervallo di confidenza al 95%

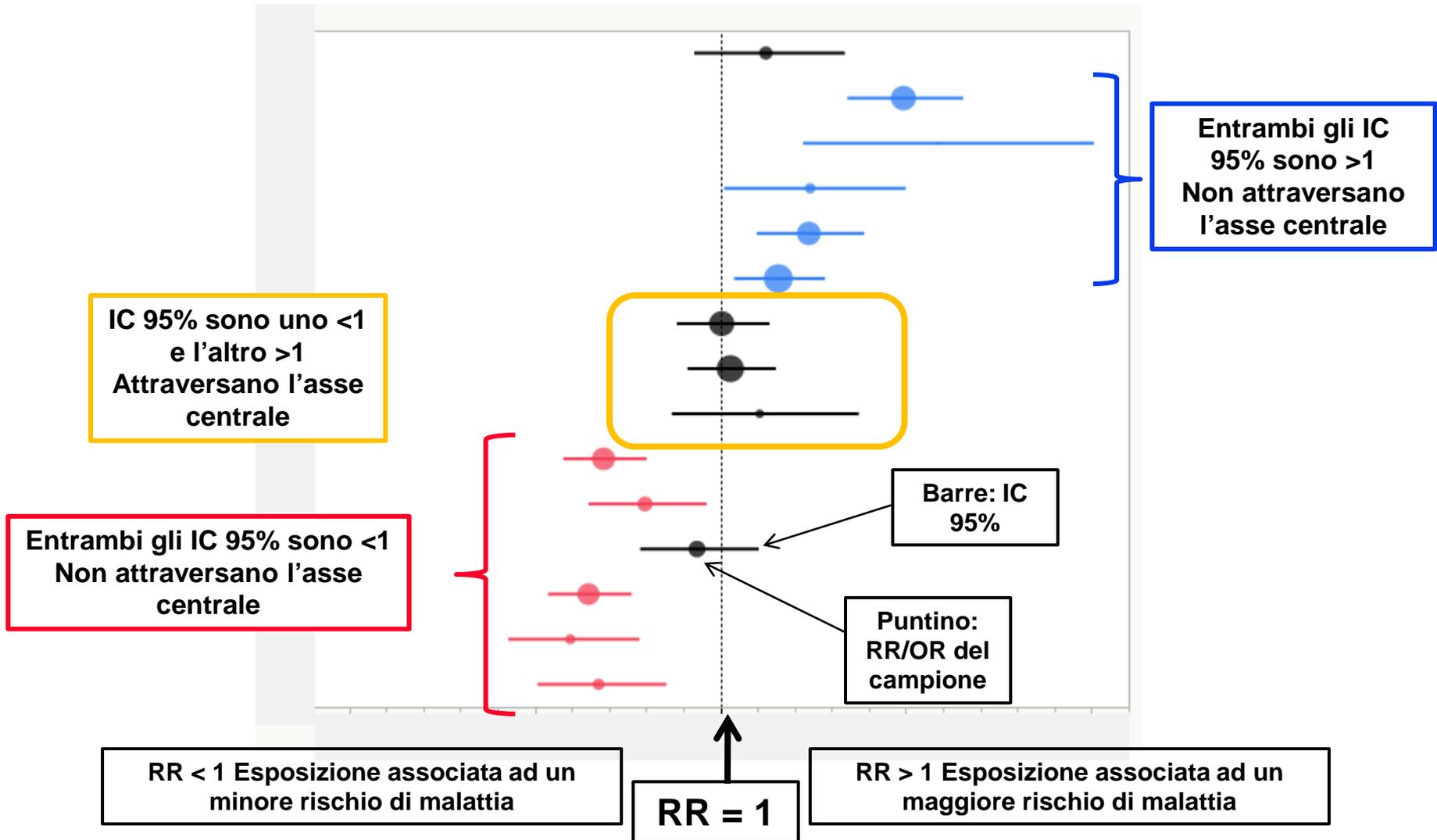
- ◆ Altro esempio: Associazione tra luogo di residenza e obesità nei bambini

Esposizione (= fattore di rischio)	Malattia → Obesità
	OR (95% IC)*
Residenza in Pescara città	0.81 (0.73-0.89)
↓ Esposti = residenti in città (i non esposti, non riportati, sono i bambini residenti al di fuori dell'area urbana)	OR=0.81 = 1-0.81 = 0.19 = 19% in meno
	↓ <b>NEL NOSTRO CAMPIONE</b> , c'è una <u>riduzione</u> del 19% del rischio di essere obesi negli esposti rispetto ai non esposti
	↓ <b>Generalizzando i risultati alla popolazione generale, siamo ragionevolmente sicuri (al 95%) che i residenti in città avranno rischio minore di essere obesi rispetto ai residenti al di fuori dell'area urbana, e questo rischio sarà dal 27% al 11% più basso</b>

# Importanza dell'Intervallo di confidenza al 95%

	<b>RR (95% CI)</b>	
Male gender (Ref Female)	1.06 (1.00–1.12)	
Age, years (ref 18–54)		
55–74	1.00 (0.93–1.08)	
≥75	1.01 (0.93–1.10)	???
HBV co-infection (ref no HBV co-infection)	1.28 (1.09–1.49)	
Liver complications (ref no liver complication)		
Compensated cirrhosis	1.39 (1.28–1.52)	Entrambi >1
Decompensated cirrhosis	1.65 (1.47–1.85)	
HCC	1.36 (1.21–1.53)	
Liver transplant	0.64 (0.50–0.80)	Entrambi <1

# Importanza dell'Intervallo di confidenza al 95%



# Importanza dell'Intervallo di confidenza al 95%

---

- ◆ Immaginiamo di dover studiare l'efficacia di un vaccino contro l'influenza stagionale nei bambini. Avremo che: bambini vaccinati = esposti; bambini non vaccinati = non esposti; malattia = influenza

- ◆ Alla fine dello studio, troviamo i seguenti risultati:

$$\underline{RR = 0.64 \text{ (IC 95\%: 0.49 – 0.79)}}$$

- ◆ Dovremmo ormai essere in grado di interpretarli: nel nostro campione, i bambini vaccinati hanno un rischio di ammalarsi del 36% più basso rispetto ai non vaccinati (il RR è <1!)
- ◆ Gli intervalli di confidenza che abbiamo calcolato sono entrambi inferiori a 1: nella popolazione generale, i bambini vaccinati avranno un rischio di ammalarsi inferiore rispetto ai non vaccinati, e questo rischio potrà variare dal 31% in meno (RR=0.79) al 51% in meno (RR=0.49)
- ◆ 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 vaccino in esame ha sicuramente un effetto protettivo nella popolazione generale

# Importanza dell'Intervallo di confidenza al 95%

---

- ◆ Immaginiamo che alla fine dello stesso studio troviamo i seguenti risultati:

$$\underline{RR = 0.64 \text{ (IC 95\%: 0.25 – 1.10)}}$$

- ◆ Come nell'esempio precedente, nel nostro campione i bambini vaccinati hanno un rischio di ammalarsi del 36% più basso rispetto ai non vaccinati (il RR è <1!)
- ◆ In questo caso, gli intervalli di confidenza sono uno inferiore e uno superiore a 1: nella popolazione generale, i bambini vaccinati avranno un rischio di ammalarsi che potrà essere più basso rispetto ai non vaccinati (RR=0.25, ovvero rischio più basso del 75%), ma anche più alto (RR=1.10, ovvero rischio più alto del 10%)
- ◆ Poiché i valori dei limiti di confidenza del RR sono uno sotto e l'altro sopra ad 1, non possiamo concludere che il trattamento è efficace (pur non potendo escluderlo). Questo perché il valore reale di RR della popolazione generale 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!

# Importanza dell'Intervallo di confidenza al 95%

---

- ◆ Nel caso del risultato di uno studio in cui gli intervalli di confidenza sono entrambi maggiori (o entrambi minori) di 1:

$$\underline{RR = 0.64 \text{ (IC 95\%: 0.49 – 0.79)}}$$

- ◆ Essi si definiscono *statisticamente significativi* → *Il vaccino è sicuramente efficace*

- ◆ Nel caso del risultato di uno studio in cui gli intervalli di confidenza sono uno inferiore e l'altro superiore a 1:

$$\underline{RR = 0.64 \text{ (IC 95\%: 0.25 – 1.10)}}$$

- ◆ Essi si definiscono *non significativi* → *Dai dati a disposizione, non possiamo concludere nulla sull'efficacia del vaccino*
- ◆ Se dovessimo basarci solo sul RR calcolato sul campione, avremmo concluso che i due risultati sono uguali. Calcolando gli IC 95%, giungiamo a conclusioni diametralmente opposte

# Lezione 4

---

- ◆ **La verifica delle ipotesi ed il concetto di probabilità**
- ◆ **La potenza statistica**
- ◆ **Cenni sulle meta-analisi**

# Il ragionamento logico per la verifica delle ipotesi

Due eventi sono associati se sono correlati tra loro in modo maggiore di quanto si verifichi per effetto del caso

Vivere in aree inquinate (= essere esposti ad inquinamento atmosferico) deve essere una condizione più frequente nei tassisti con BPCO che in quelli senza BPCO



E' necessario studiare anche i tassisti sani (senza BPCO)



Fare un confronto tra i tassisti malati e quelli sani

Incidenza BPCO esposti = 25%  
Incidenza BPCO non esposti = 20%

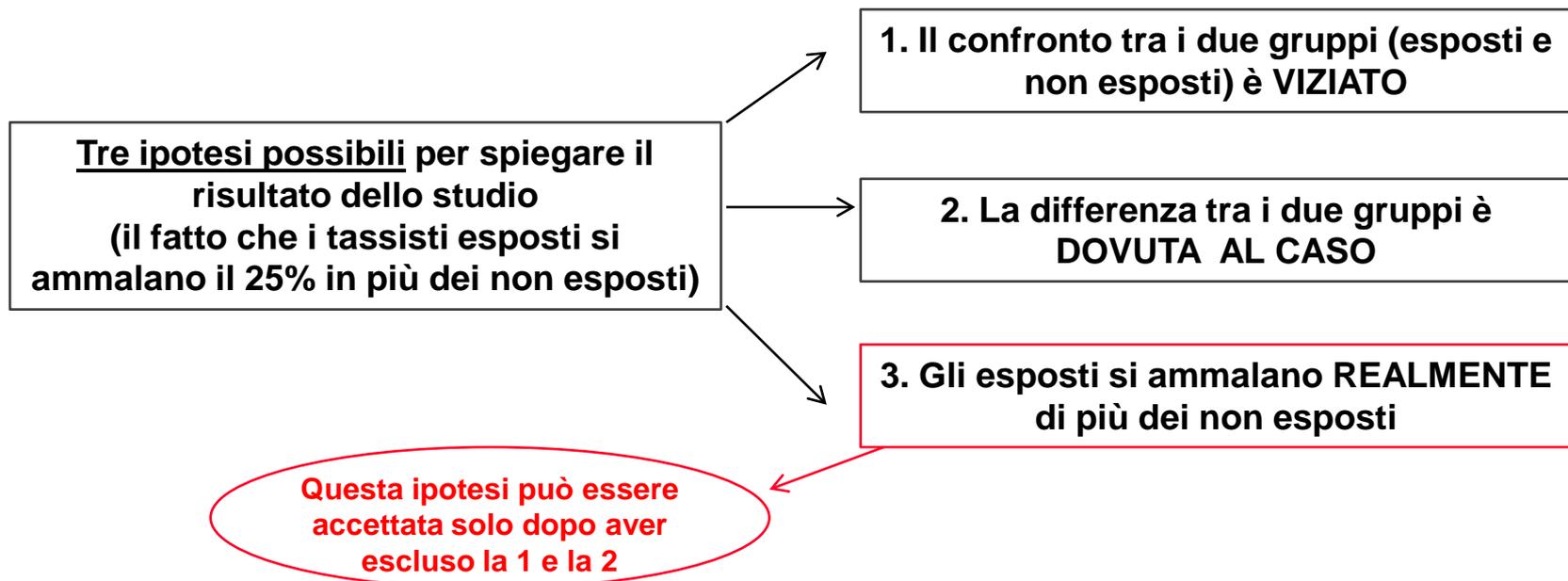


Gli esposti si ammalano di più (il 25% in più) dei non esposti (quindi l'inquinamento è un fattore di rischio)

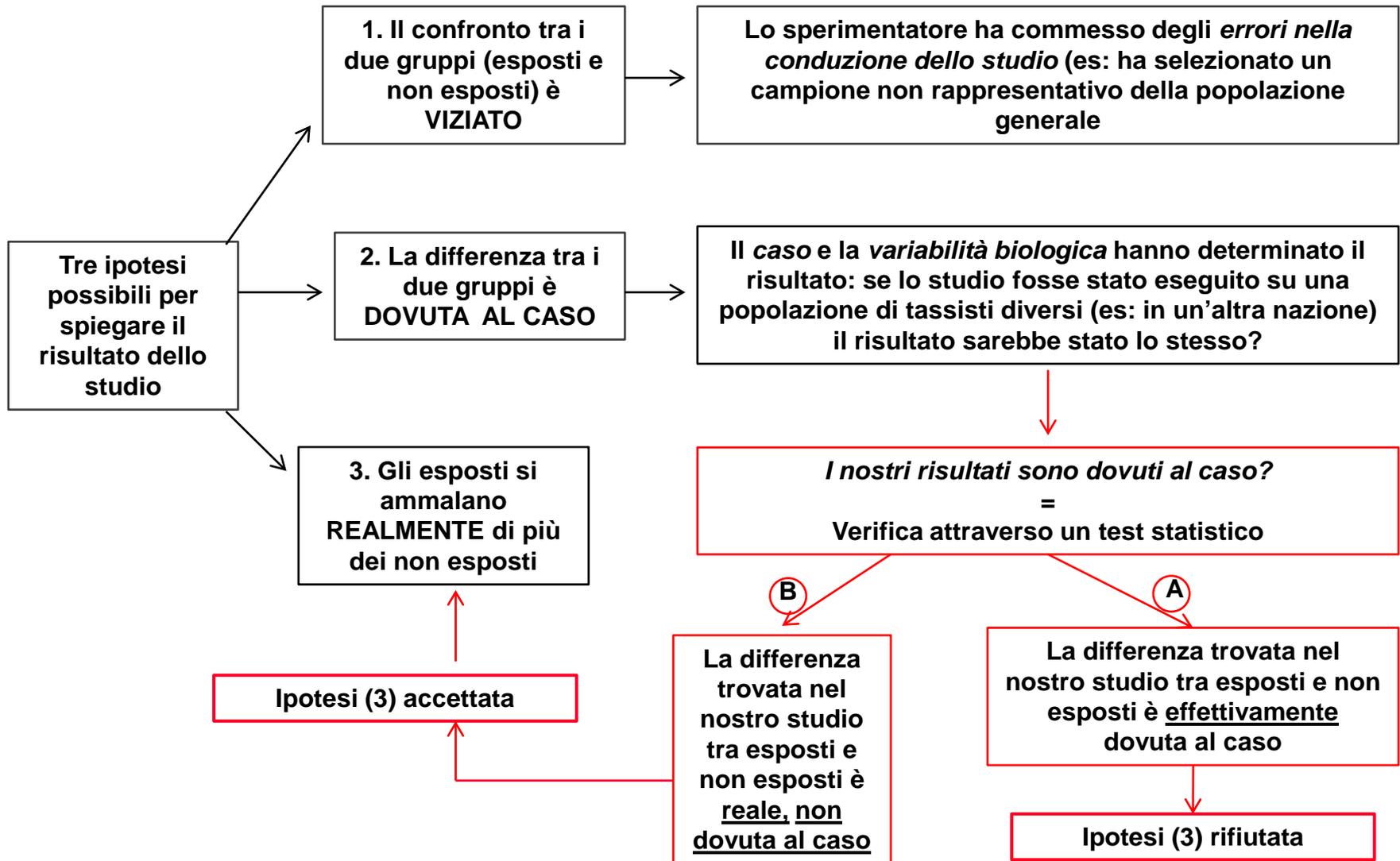
Questo risultato (= la differenza tra esposti e non esposti) è reale o dovuto al caso?

# Il ragionamento logico per la verifica delle ipotesi

- ◆ Prima di concludere che gli esposti si ammalano *davvero* di più dei non esposti (dove *davvero* significa non solo nel nostro campione di 700 tassisti, ma anche in tutta la popolazione di interesse: in tutti i tassisti che sono e saranno esposti ad inquinamento), occorre riconsiderare criticamente il nostro studio
- ◆ Infatti, gli esposti potrebbero essere apparsi più a rischio di ammalarsi dei non esposti nello studio, ma in realtà potrebbe non essere così



# Il ragionamento logico per la verifica delle ipotesi



# Il concetto di “Probabilità”

---

- ◆ Abbiamo detto che, tramite gli opportuni test statistici (la cui trattazione non rientra tra gli obiettivi del corso), vogliamo verificare se i nostri risultati sono dovuti al caso, o no.
- ◆ Tecnicamente, tramite questi test andremo a calcolare la *probabilità* che la differenza osservata (tra i nostri tassisti esposti ed i non esposti – sia nel campione che nella popolazione generale!) sia dovuta al caso
- ◆ Più in generale, il concetto di probabilità in statistica si riferisce proprio alla probabilità che una differenza tra due valori (es. pressione media di due gruppi di pazienti) sia dovuta al caso. Tipicamente, il valore di questa probabilità si indica con “p”
- ◆ Se, ad esempio, si confrontano i valori di incidenza di BPCO nei tassisti che vivono in città inquinate (25%) con quelli dei tassisti che vivono in città non inquinate (20%), calcolare 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  $p$ , troviamo una  $p < 0.05$  (o 5%), significa che la probabilità che l’incidenza nei due gruppi sia uguale (*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 l’incidenza nei due gruppi sia uguale (*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%)

# Interpretazione dei risultati di uno studio

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.

Outcome

RR e Intervalli di Confidenza al 95% (inferenza)

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		
	Esposti	Non esposti										
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, abbiamo ora le conoscenze per interpretarla

# 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)
- ◆ Esempio: Studio per confrontare due tecniche per indurre il parto naturale (non cesareo): Misoprostolo (farmaco che induce le contrazioni uterine) versus catetere di Foley (induzione meccanica delle contrazioni)

	Esposte	Non esposte	
	Misoprostol (n = 46) <sup>a</sup>	Foley catheter (n = 54) <sup>a</sup>	RR (95% CI)
Primary outcome			
Uterine tachysystole with CTG abnormalities	1 (2.2)	0 (0.0)	—
Secondary outcomes			
Effectiveness			
Bishop score at ARM	5.0 (3-10)	4.7 (3-7)	—
Duration from IOL to delivery, h	13.5 (2-22)	13.9 (2-23)	—
Vaginal delivery in 12 hours	12 (26.1)	3 (5.6)	4.70 (1.41-15.63)

Incidenza dell'outcome  
 RR = 26.1 / 5.6 = 4.70 = rischio più alto del 370%  
 Risultato statisticamente significativo!

# La potenza statistica

---

**RR (95% CI) = 4.70 (1.41-15.63)**

**Nella popolazione generale, le donne trattate con misoprostolo, rispetto a quelle trattate con catetere, avranno una probabilità più alta di avere un parto naturale, e questa probabilità sarà verosimilmente compresa tra il 41% e il 1400% in più (...)**

- ◆ **Se l'intervallo di confidenza è troppo largo (es. tra il 5% ed il 35%), *il nostro campione era troppo piccolo* (c'è un grande margine di incertezza!), 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**

# Cenni sulle meta-analisi

---

- ◆ **Come è possibile aumentare la potenza statistica?**
- ◆ **Ripeto il mio studio arruolando un campione più grande: in questo modo riduco il margine di incertezza, ottenendo degli intervalli di confidenza più stretti**
- ◆ **In alternativa (o in aggiunta alla precedente), identifico tutti gli studi già pubblicati su un argomento affine a quello che sto studiando, e ne combino i risultati insieme a quelli del mio studio**
- ◆ **In questo modo, ottengo in modo “artificiale” un campione più grande, che avrà quindi minori margini di incertezza e intervalli di confidenza più stretti**
- ◆ **Tecnicamente, svolgo una meta-analisi**

# Cenni sulle meta-analisi

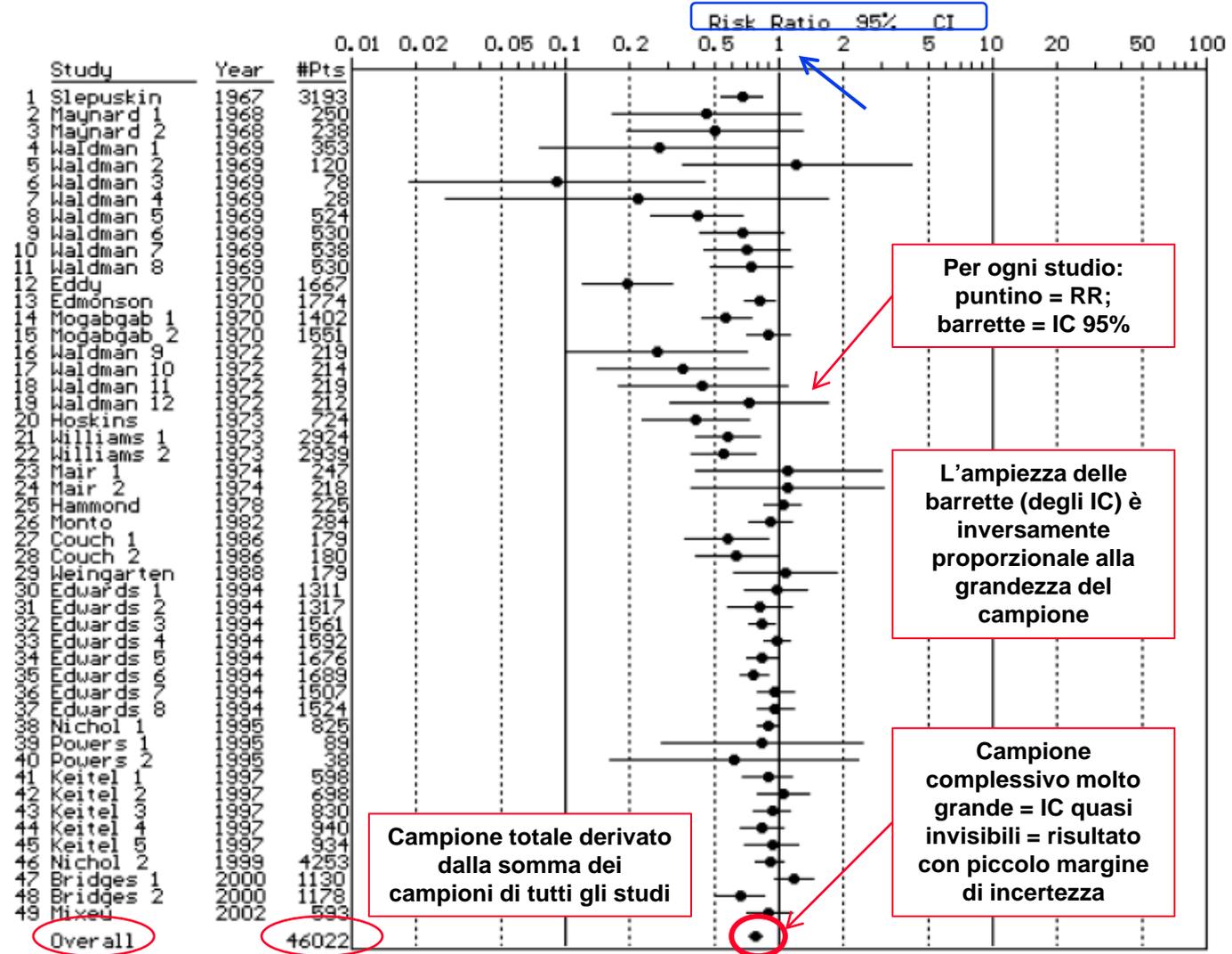
---

- ◆ **Con il termine meta-analisi (in inglese meta-analysis) si intende 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 permette di avere una stima unica, assai più precisa perché derivata dall'insieme degli studi e non da uno solo**
- ◆ **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**

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

P. Villari<sup>a,\*</sup>, L. Manzoli<sup>b</sup>, A. Boccia<sup>a</sup>

**Il risultato globale del grafico (chiamato forest plot) è in fondo (Overall) ed è espresso in termini di RR: 0.79 (95% CI: 0.73-0.85). Si interpreta come abbiamo ormai imparato, ed indica che i vaccinati hanno dal 15% al 27% di rischio in meno di avere manifestazioni cliniche di influenza**



# Lezione 5

---

- ◆ **Number needed to treat / Number needed to harm**
- ◆ **Standardizzazione dei tassi**
- ◆ **Creare e gestire un database**

# Number needed to treat

- ◆ Un punto chiave nella comunicazione del rischio è saper bilanciare (e saper comunicare in modo chiaro, anche a persone non esperte) i benefici ed i rischi di un trattamento
- ◆ Una delle modalità più immediate e facilmente comprensibili, anche ai non “tecnici”, per comunicare questa informazione è usare il number needed to treat (NNT)
- ◆ Il NNT è, per definizione, il numero di persone che è necessario trattare con un farmaco, o con un altro intervento che si sta studiando, per riuscire a prevenire l’insorgenza di 1 “evento” (o “malattia”)
- ◆ Tecnicamente, il NNT è equivalente all’*inverso del rischio assoluto* (RA)

Incidenza di malattia  
negli esposti = 0.03%

Incidenza di malattia nei  
non esposti = 0.01%

$RR = 0.03 / 0.01\% = 3$   
(aumento del rischio del 200%)

$RA = 0.03\% - 0.01\% = 0.02\%$

# Number needed to treat: ASCOT-LLA Study

- ◆ Studio per confrontare l'efficacia di atorvastatina (un farmaco usato per ridurre i livelli di colesterolo) versus placebo in adulti ipertesi e con altri fattori di rischio cardiovascolare
- ◆ Esposti: pazienti trattati con atorvastatina (n=5168); non esposti: pazienti trattati con placebo (n=5137); outcome: incidenza di infarto del miocardio

🕒 Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial  
THE LANCET • Vol 361 • April 5, 2003

	Atorvastatin	Placebo	Unadjusted hazard ratio (95% CI)	p
Primary endpoint† Non-fatal MI‡ plus fatal CHD	Rate* 6.0	Rate* 9.4	0.64 (0.50–0.83)	0.0005

Outcome o "malattia":  
infarto del miocardio

Rate = Incidenza negli esposti  
(atorvastatin) e nei non esposti  
(placebo) dopo un anno di terapia

Misura di associazione: HR (si  
interpreta come RR!), inferenza  
statistica e p-value

# Number needed to treat: ASCOT-LLA Study

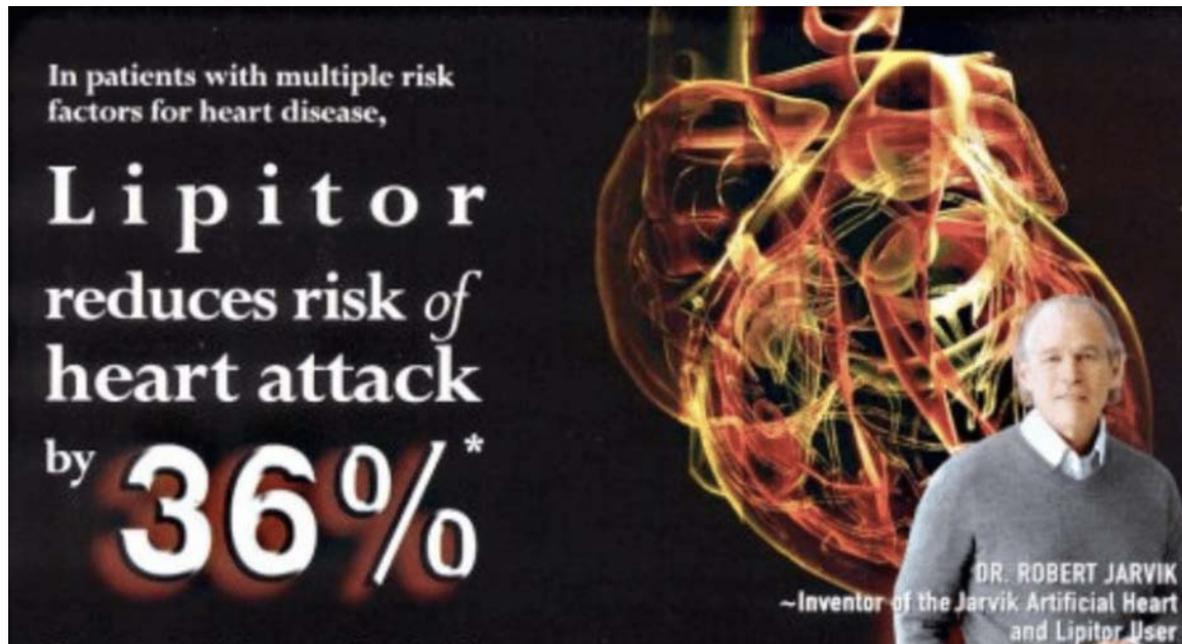
	Atorvastatin	Placebo	Unadjusted hazard ratio (95% CI)	p
	Rate*	Rate*		
Primary endpoint† Non-fatal MI‡ plus fatal CHD	6.0	9.4	0.64 (0.50–0.83)	0.0005

Incidenza annuale di infarto nei due gruppi: 6.0 / 1000 (esposti) vs 9.4 / 1000 (non esposti)

$6.0 / 9.4 = 0.64 = 1 - 0.36 = 0.36$  = rischio di infarto più basso del 36% nel gruppo trattato con atorvastatina; risultato statisticamente significativo (CI entrambi <1 e  $p < 0.05$ )

- ◆ Incidenza di infarto nel gruppo atorvastatina: 6.0 / 1000
- ◆ Incidenza di infarto nel gruppo placebo: 9.4 / 1000
- ◆ RR di infarto più basso del 36% nel gruppo trattato con atorvastatina, rispetto al gruppo trattato con placebo

# Comunicare i risultati ...



In patients with multiple risk factors for heart disease,

**Lipitor**  
reduces risk of heart attack  
by **36%\***

DR. ROBERT JARVIK  
~Inventor of the Jarvik Artificial Heart  
and Lipitor User

- ◆ Negli USA, la comunicazione di massa attraverso i media ha diffuso il risultato di questo studio utilizzando il RR: il farmaco riduce del 36% la probabilità di avere un infarto
- ◆ Quale sarebbe stato il messaggio veicolato attraverso il RA o il NNT?

# Comunicare i risultati ...

---

- ◆ Calcoliamo il RA di infarto dal nostro studio:
- ◆ Incidenza di infarto nel gruppo atorvastatina: 6 / 1000 all'anno
- ◆ Incidenza di infarto nel gruppo placebo: 9.4 / 1000 all'anno
- ◆  $RA = 9.4/1000 - 6/1000 = 3.4/1000$  (3/1000) —→ In termini assoluti, vi sono circa 3 casi di infarto in meno ogni 1000 persone, in un anno (*quindi quante devo trattarne per avere un caso in meno?*)
- ◆ Il NNT è equivalente all'inverso del rischio assoluto
- ◆ Calcoliamo il NNT:  $1000 / 3 = 333$
- ◆ *Ovvero, è necessario trattare 333 persone, per un anno, per avere 1 caso di infarto in meno*

# Number needed to treat

---

- ◆ In altri termini, su 333 persone trattate, 1 beneficerà della terapia, le restanti 332 no. Naturalmente, nessuna delle 333 persone sotto trattamento sa se sarà quel soggetto “beneficiario” o no!
- ◆ Questo è il senso del NNT: fornire in modo semplice (ricorrendo a numeri interi!) il senso del rapporto rischio – beneficio di un trattamento. Ovviamente, più il NNT è basso, maggiore sarà l’efficacia del trattamento (la situazione ideale è quella in cui  $NNT=1$ , ovvero per ogni paziente trattato si ha un beneficio)
- ◆ Scegliere il modo in cui veicolare un messaggio scientifico è fondamentale! Dire:
  1. Il rischio di infarto si riduce del 36% in chi è trattato con il farmaco, rispetto a chi non lo è (RR)
  2. Su 1000 persone, il farmaco determina circa 3 casi in meno di infarto (RA)
  3. Occorre trattare 333 persone per un anno per avere 1 caso di infarto in meno (NNT)
- ◆ Tutte le affermazioni sopra riportate sono esatte, ma il professionista sanitario esperto deve possedere tutti gli strumenti per conoscerle, saperle interpretare e poter veicolare ai pazienti le informazioni in modo completo

# Number needed to harm

- ◆ Il Number needed to harm (NNH) è lo stesso concetto del NNT, sebbene all' inverso: è il numero di persone che è necessario trattare con un farmaco, o con un altro intervento che si sta studiando, per osservare l'insorgenza di 1 evento avverso
- ◆ WHI Study...

Incidenza tumore nel gruppo terapia ormonale (donne esposte)	Incidenza tumore nel gruppo placebo (donne non esposte)	Rischio Relativo (RR)	Interpretazione del RR	Rischio Assoluto
38 / 10.000	30 / 10.000	$(38/10.000)/(30/10.000)$ 1.26	Aumento del 26% del rischio di tumore nelle donne in terapia rispetto alle donne sotto placebo	$(38/10.000) - (30/10.000)$ 8 casi di tumore in più ogni 10.000 donne

Incidenza infarto nel gruppo terapia ormonale (donne esposte)	Incidenza infarto nel gruppo placebo (donne non esposte)	Rischio Relativo (RR)	Interpretazione del RR	Rischio Assoluto
37 / 10.000	30 / 10.000	$(37/10.000)/(30/10.000)$ 1.29	Aumento del 29% del rischio di infarto nelle donne in terapia rispetto alle donne sotto placebo	$(37/10.000) - (30/10.000)$ 7 casi di infarto in più ogni 10.000 donne

# Number needed to harm

---

	RA per 10.000 donne (in un anno)	NNH
Cancro della mammella	8 eventi in più / 10.000 donne	$10.000 / 8 = 1250$
Infarto del miocardio	7 eventi in più / 10.000 donne	$10.000 / 7 = 1429$

---

- ◆ In altri termini, è necessario trattare con terapia ormonale sostitutiva 1250 donne per un anno per avere 1 caso di tumore; allo stesso modo, occorre trattarne 1429, per un anno, per avere un caso di infarto
- ◆ Più il NNH è alto, più il farmaco è sicuro (occorrerà un numero più alto di persone trattate per avere un evento avverso)
- ◆ Questa informazione, insieme al RA, permette di far comprendere al meglio (anche a persone non esperte) il quadro dei rischi e dei benefici connessi con la terapia ormonale in menopausa

# La Standardizzazione dei tassi

---

- ◆ **Solitamente, quando si calcola il tasso di una patologia (o di mortalità) in una popolazione, questo valore non viene fornito come tasso grezzo, ossia come il numero di casi per 100.000 abitanti in un anno (tipicamente), bensì come tasso standardizzato, normalmente per età**
- ◆ **Poiché, infatti, l'incidenza di morte o di patologia cambia a seconda dell'età (essendo molto più frequente tra gli anziani), è utile annullare l'effetto della distribuzione per età delle popolazioni, per poter effettuare confronti precisi**
- ◆ **Se, ad es., confrontiamo i tassi annuali di mortalità in Italia e nello Zambia, non possiamo non tenere conto del fatto che la popolazione italiana nel complesso è molto più anziana, per cui sarebbe normale trovare dei tassi grezzi di mortalità molto più bassi nello Zambia, ma non è dovuto al fatto che davvero si muore di meno, bensì al fatto che sono tutti molto giovani**
- ◆ **Appare ovvio, quindi, come sia necessario standardizzare il tasso, ovvero annullare l'effetto dell'età con un particolare procedimento statistico**

# La Standardizzazione dei tassi

---

- ◆ **La standardizzazione viene solitamente fatta per età, ma si può anche standardizzare per sesso e per tante altre caratteristiche (stato civile, etc.), con o senza l'inclusione dell'età**
- ◆ **Chiaramente, non rientra nelle finalità del corso una trattazione dettagliata delle procedure, comunque piuttosto semplici, utilizzate per standardizzare un tasso. Per ulteriori approfondimenti, si rimanda ad un capitolo eccezionalmente chiaro su tale argomento nel libro “Biostatistica”, edito da Gnocchi editore, scritto dal Prof. Marcello Pagano e tradotto da professori italiani**
- ◆ **Ribadiamo, quindi, che un tasso di mortalità standardizzato per età elimina l'influenza della distribuzione di per età nelle popolazioni a confronto, dicendoci *quanti decessi avverrebbero in ogni popolazione se queste avessero la stessa composizione per fasce di età***

# La Standardizzazione dei tassi

- ◆ Come si vede dalla tabella, i tassi standardizzati per età possono essere anche molto differenti rispetto ai tassi grezzi. Da quanto esposto, è ovvio che occorre considerare soprattutto i tassi standardizzati nel confronto tra diverse popolazioni
- ◆ Tassi di mortalità per malattie cardiovascolari (2015)

Nazione	Tasso grezzo x 1000 abitanti	Tasso standardizzato per età
Finlandia	0.491	0.277
Francia	0.368	0.164
Egitto	0.192	0.299

Se le popolazioni residenti nelle tre nazioni avessero uguale distribuzione delle età (es: lo stesso numero di minorenni, lo stesso numero di 40enni, lo stesso numero di anziani ...) quale sarebbe il tasso di mortalità?

# Come gestire un database?

---

- ◆ Sarà utilizzato Excel, ma esistono software di calcolo molto simili e liberamente disponibili online (tra cui, ad esempio, “Calc”, appartenente alla suite Libre Office ([www.it.libreoffice.org](http://www.it.libreoffice.org)))
- ◆ Aprite il file “Database per esercitazioni di Biostatistica” che vi è stato inviato
- ◆ Il file contiene alcune variabili dal database di uno studio vero, condotto su 762 soggetti, che sono stati divisi a caso (randomizzati):
  - ◆ Metà (n=381) è stata seguita con approccio standard (MMG)
  - ◆ Metà è stata seguita sia dal MMG che da un care-manager (un infermiere)
- ◆ Sono stati seguiti per 12 mesi, e sono stati valutati diversi parametri (BMI, colesterolo, raggiungimento di un target clinico, etc.) per verificare se l’aggiunta di un care-manager è utile per migliorare il raggiungimento di obiettivi di salute (es. un BMI più basso, minori livelli di colesterolo etc ..)

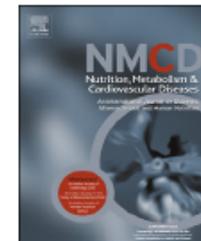


ELSEVIER

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

# Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/nmcd](http://www.elsevier.com/locate/nmcd)



## Care manager to control cardiovascular risk factors in primary care: The Raffaello cluster randomized trial



A. Deales<sup>a</sup>, M. Fratini<sup>a</sup>, S. Romano<sup>b</sup>, A. Rappelli<sup>c</sup>, M. Penco<sup>b</sup>, G. Piero Perna<sup>d</sup>,  
G. Beccaceci<sup>e</sup>, R. Borgia<sup>f</sup>, W. Palumbo<sup>g</sup>, M. Magi<sup>h</sup>, G. Vespasiani<sup>i</sup>, M. Bronzini<sup>c</sup>,  
A. Musilli<sup>j</sup>, M. Nocciolini<sup>k</sup>, A. Mezzetti<sup>k,l</sup>, L. Manzoli<sup>k,\*</sup>

**Table 3** Primary outcome assessed at individual level.

Outcome principale: % di persone che hanno raggiunto almeno un obiettivo	D&CM (Esposti)	Usual care (Non esposti)	<i>p</i> <sup>a</sup>
Overall sample At least one target achieved, <i>n/N</i> % (95% CI)	149/381 39.1 (34.2–44.2)	96/381 25.2 (20.9–29.9)	<0.001

Differenza tra i due gruppi <0.05: risultato statisticamente significativo

Database per esercitazioni di Biostatistica.xls - LibreOffice Calc

File Modifica Visualizza Inserisci Formato Foglio Dati Strumenti Finestra Aiuto

Arial 11

B1 Gruppo

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
1	Id	Gruppo	Sesso	Età	Pressione0	Pressione1	Target							
2	1010	0	0	73	150	130	1							
3	1011	1	0	73	145	130	0							
4	1020	0	1	72	125	130	0							
5	1021	1	0	78	155	135	0							
6	1030	0	0	75	140	120	1							
7	1031	1	0	70	145	115	1							
8	1040	0	1	78	160	155	0							
9	1041	1	1	75	110	100	0							
10	1050	0	1	46	140	145	0							
11	1051	1	1	70	140	130	0							
12	1060	0	0	79	140	170	0							
13	1061	1	0	59	155	110	1							
14	1070	0	1	73	135	140	0							
15	1071	1	0	66	130	135	0							
16	1080	0	0	76	160	140	1							
17	1081	1	1	69	110	100	0							
18	1090	0	0	70	160	150	0							
19	1091	1	0	71	130	120	0							
20	1100	0	1	73	140	145	0							
21	1101	1	0	65	145	140	1							
22	1110	0	0	54	130	130	1							
23	1111	1	1	49	155	155	0							

Foglio 1 di 1 | PageStyle\_Fanculo | Media: ; Somma: 0 | 100%

Lezioni Biostat Ferrara | Documento1 - Micros... | Microsoft PowerPoint ... | Database per esercita... | 17:44

**Gruppo:**

- ◆ 0 = Terapia standard
- ◆ 1 = Care-manager

**Target terapeutico**

- ◆ 0 = Non raggiunto
- ◆ 1 = Raggiunto

# Campione totale

Database per esercitazioni di Biostatistica.xls - LibreOffice Calc

File Modifica Visualizza Inserisci Formato Foglio Dati Strumenti Finestra Aiuto

Arial 11

H764  $=\text{(SOMMA(H2:H763))}/\text{(CONTA.NUMERI(H2:H763))*100}$

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
1	Id	Gruppo	Sesso	Età	Pressione0	Pressione1	Diff. Pres.	Target					
754	5781	1	0	45	110	110	0	0					
755	5791	1	1	51	100	100	0	0					
756	5801	1	0	40	120	110	10	0					
757	5811	1	0	57	140	120	20	1					
758	5821	1	0	50	145	110	35	0					
759	5831	1	0	51	120	90	30	0					
760	5841	1	1	67	120	130	-10	0					
761	5851	1	0	57	145	125	20	0					
762	5861	1	1	65	145	140	5	0					
763	5871	1	1	58	155	140	15	0					
764	Totali		50,4	63,8	139,9	132,1	7,8	32,2					
765	Dev. St.			9,8	15,7	14,8	15,2	44,5					
766	IC 95% (margine)			0,7	1,1	1,1	1,1	4,5					
767	IC 95% (limite inferiore)			63,1	138,8	131,0	6,7	27,7					
768	IC 95% (limite superiore)			64,5	141,0	133,1	8,9	36,6					
769													
770													
771													
772													
773													

Foglio 1 di 3 PageStyle\_Fanculo Media: 32,2; Somma: 32,2 110%

Stata and Excel Microsoft Excel - ... Microsoft PowerP... Database per eser... (2 non letti) - lam... Stata/MP 13.1 - C... 18:20

# Gruppo 0: Terapia standard

Database per esercitazioni di Biostatistica.xls - LibreOffice Calc

File Modifica Visualizza Inserisci Formato Foglio Dati Strumenti Finestra Aiuto

Arial 11 % 0.0

H383 
$$=(SOMMA(H2:H382))/(CONTA.NUMERI(H2:H382))*100$$

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
1	Id	Gruppo	Sesso	Età	Pressione0	Pressione1	Diff. Pres.	Target					
371	5630	0	0	59	120	120	0	0					
372	5640	0	1	62	150	150	0	1					
373	5650	0	1	60	140	160	-20	0					
374	5660	0	0	74	160	160	0	0					
375	5670	0	1	72	150	160	-10	0					
376	5680	0	1	52	130	140	-10	0					
377	5690	0	0	53	130	120	10	0					
378	5700	0	1	68	110	105	5	0					
379	5710	0	1	72	110	100	10	0					
380	5720	0	1	68	140	135	5	0					
381	5730	0	1	73	150	150	0	0					
382	5740	0	1	75	130	120	10	0					
383	<b>Totali</b>		50,1	65,9	141,2	136,0	5,3	25,2					
384	<u>Dev. St.</u>			8,5	16,2	15,0	16,0	43,5					
385	<u>IC 95% (margine)</u>			0,9	1,6	1,5	1,6	4,4					
386	<u>IC 95% (limite inferiore)</u>			65,0	139,6	134,5	3,6	20,8					
387	<u>IC 95% (limite superiore)</u>			66,7	142,9	137,5	6,9	29,6					
388													
389													
390													

Foglio 2 di 3 | Predefinito | Media: 25,2; Somma: 25,2 | 110%

Stata and Excel | Microsoft Excel - ... | Microsoft PowerP... | Database per eser... | (2 non letti) - lam... | Stata/MP 13.1 - C... | 18:20

# Gruppo 1: Care manager

Database per esercitazioni di Biostatistica.xls - LibreOffice Calc

File Modifica Visualizza Inserisci Formato Foglio Dati Strumenti Finestra Aiuto

Arial 11

H383  $=\text{(SOMMA(H2:H382))}/\text{(CONTA.NUMERI(H2:H382))*100}$

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
1	<b>Id</b>	<b>Gruppo</b>	<b>Sesso</b>	<b>Età</b>	<b>Pressione0</b>	<b>Pressione1</b>	<b>Diff. Pres.</b>	<b>Target</b>					
373	5781	1	0	45	110	110	0	0					
374	5791	1	1	51	100	100	0	0					
375	5801	1	0	40	120	110	10	0					
376	5811	1	0	57	140	120	20	1					
377	5821	1	0	50	145	110	35	0					
378	5831	1	0	51	120	90	30	0					
379	5841	1	1	67	120	130	-10	0					
380	5851	1	0	57	145	125	20	0					
381	5861	1	1	65	145	140	5	0					
382	5871	1	1	58	155	140	15	0					
383	<b>Totali</b>		50,7	61,8	138,6	128,2	10,4	39,1					
384	<b>Dev. St.</b>			10,5	15,2	13,5	13,9	48,9					
385	<b>IC 95% (margine)</b>			1,1	1,5	1,4	1,4	4,9					
386	<b>IC 95% (limite inferiore)</b>			60,7	137,0	126,8	9,0	34,2					
387	<b>IC 95% (limite superiore)</b>			62,8	140,1	129,6	11,8	44,0					
388													
389													
390													
391													
392													

Foglio 3 di 3

Predefinito

Media: 39,1; Somma: 39,1

110%

Stata and Excel Microsoft Excel - Cart... Microsoft PowerPoint ... Database per esercita... (2 non letti) - lambert...

18:21

# Calcoli fatti

- ◆ Dal database, troviamo che:
  - Gruppo 1 (D&CM)
  - % pazienti che hanno raggiunto il target = 39.2% (IC 95%: 34.2-44.0)
  - Gruppo 0 (Usual care)
  - % pazienti che hanno raggiunto il target = 25.2% (IC 95%: 20.8-29.6)
- ◆ Risultati quasi uguali allo studio pubblicato (differenze decimali dovute ad arrotondamento non perfetto di Excel rispetto a software professionali)

**Table 3** Primary outcome assessed at individual level.

	D&CM	Usual care	$p^a$
Overall sample			
At least one target achieved, $n/N$	149/381	96/381	
% (95% CI)	39.1 (34.2–44.2)	25.2 (20.9–29.9)	<0.001

# Come gestire un database? Alcuni spunti

---

- ◆ **Lavorare su una sola versione del database (anche se più persone raccolgono i dati), che va sempre aggiornata e salvata su memoria esterna (non solo su PC)**
- ◆ **Conoscere i propri dati! Ovvero: sapere quanti pazienti in totale, quanti in ciascun gruppo, quante informazioni (variabili) sono state raccolte etc ...**
- ◆ **Come prima cosa, identificare i pazienti con un codice numerico breve (non il codice fiscale) e univoco, sempre lo stesso durante lo studio**
- ◆ **Dare alle variabili raccolte dei nomi semplici da ricordare**
- ◆ **Evitare la sovrabbondanza di variabili**
- ◆ **Il database “parla” attraverso i numeri: non scrivere note o spiegazioni nelle celle (se occorre, creare a parte una legenda), usare il più possibile numeri, non lettere (e spiegarli tramite una legenda)**
- ◆ **In caso di dati mancanti, lasciare vuota la casella corrispondente (no “NA” o “No dati”)**

# Come mostrare i risultati? Alcuni spunti

**TABLE I. Overall Characteristics of the Study Sample**

Variables	Overall Sample (N=725)
Male sex, %	49.5
Age, mean (SD), y	52.2 (14.4)
Married, %	74.4
Living status, %	
Alone	13.8
In a family	85.1
With a caregiver	1.1
Education level, %	
None/elementary	21.9
Middle/high school	60.0
Bachelor/higher	18.1
Systolic blood pressure, mean (SD), mm Hg <sup>a</sup>	139.0 (14.5)
Diastolic blood pressure, mean (SD), mm Hg <sup>a</sup>	78.0 (7.9)
Duration of hypertensive treatment, mean (SD) ,y	11.3 (8.1)
Antihypertensive therapy	
ACE inhibitors or ARBs, %	45.9
β-Blockers, %	42.3
Calcium channel blockers, %	41.0
Diuretics, %	30.8
α-Blockers, %	9.0

Titolo: sintetica descrizione dei dati riportati

Indicazione del numero dei soggetti analizzati nella tabella

Elencare in modo sintetico ma chiaro le variabili analizzate

Ogni variabile riporta l'indicazione della misura utilizzata per descriverla (media, SD, % ...) e, quando necessario, l'unità di misura (mmHg nella pressione etc)

La tabella deve essere sintetica e agevole da leggere:

- Riportare solo le informazioni essenziali (es. in caso di variabili dicotomiche come il sesso, basta una delle due)
- Scegliere con cura quanti decimali mostrare!
- Se si usano abbreviazioni, vanno riportate per esteso a piè di tabella



**Università  
degli Studi  
di Ferrara**

**Nel futuro da sempre.**

# **Studi sperimentali**

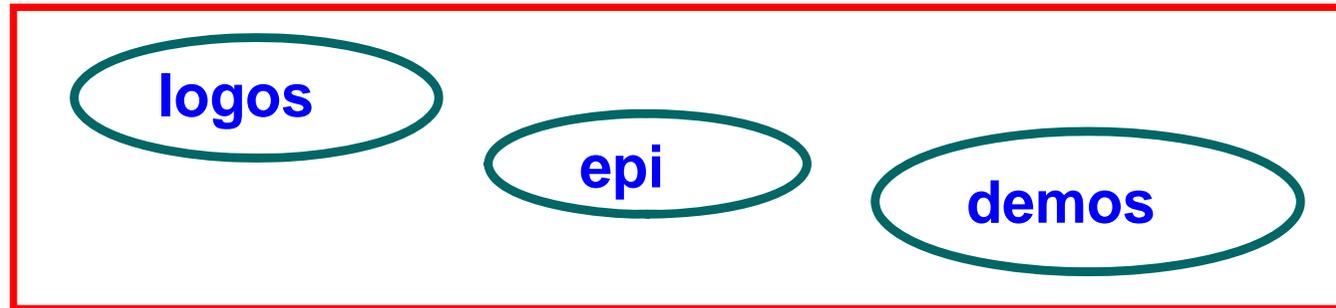
## **Concetto di inferenza statistica**

**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**

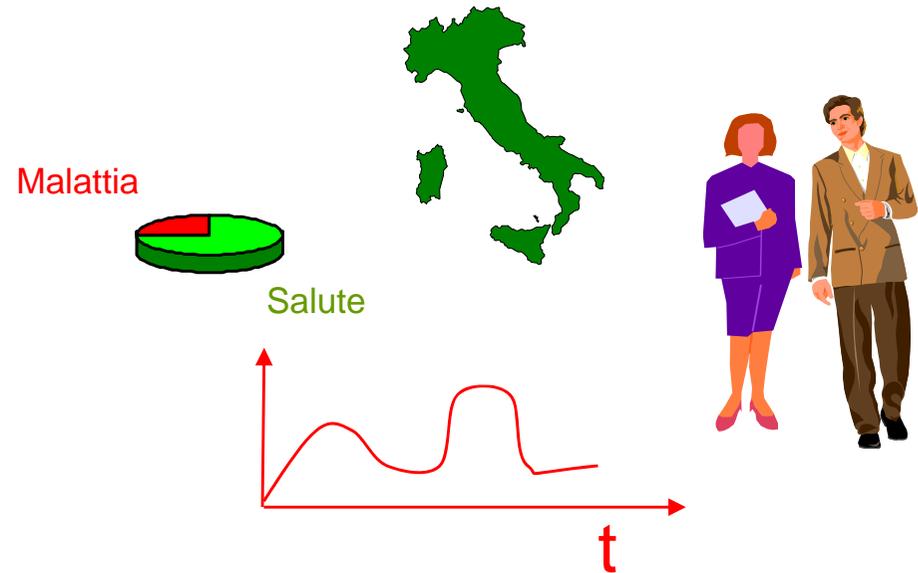
**Trae origine dall'idea, risalente a più di 2000 anni fa (Ippocrate), che i fattori ambientali possano influenzare il verificarsi e il decorso di una malattia**

**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 al 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

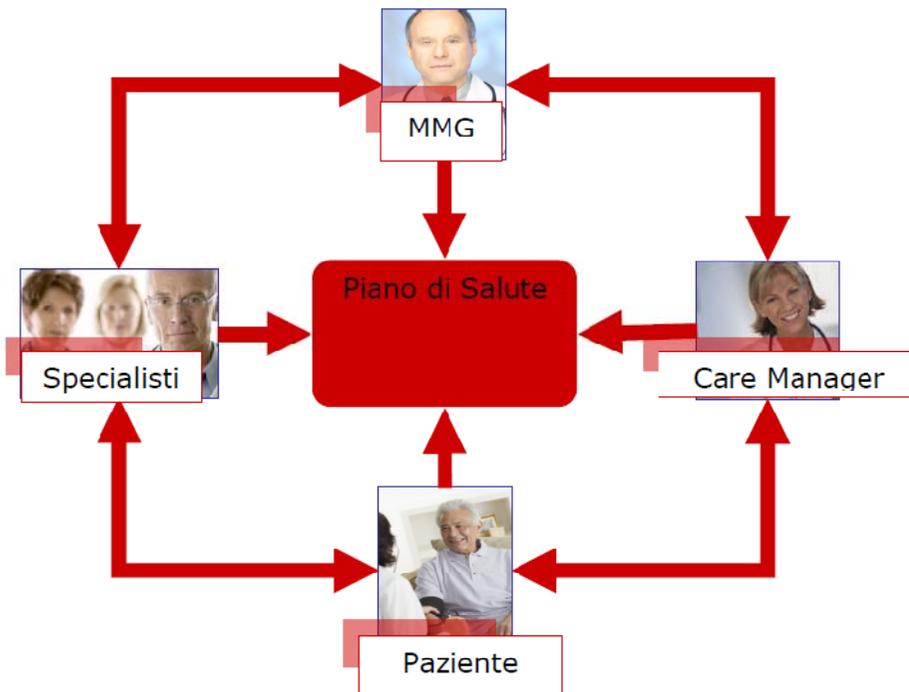
## Sanità

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,<sup>1</sup> S Marchisio,<sup>1,2</sup> M L Demarchi,<sup>1</sup> L Manzoli,<sup>3</sup> F Di Stanislao<sup>2</sup>

**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 trials<sup>1</sup> 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.<sup>2</sup> 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.<sup>3-8</sup> 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.<sup>3</sup> 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.<sup>4</sup>

# 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 to a text box at the bottom of the slide.

The dialog box 'sampszi - Sample size and power for means and proportions' is open, showing the 'Input' section. 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 of proportions:  
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:  
 $n_1 = 984$   
 $n_2 = 984$

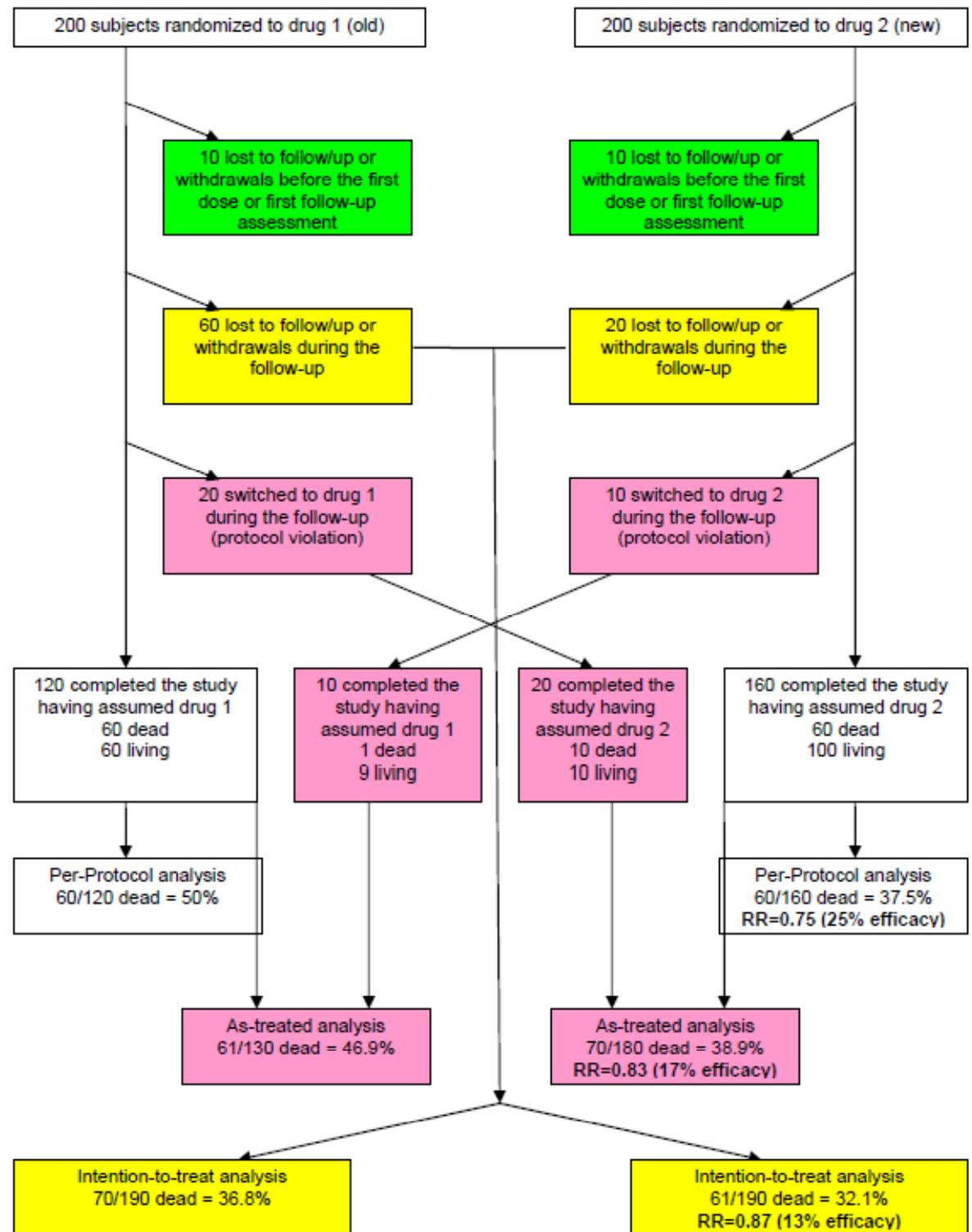
Se disegno di non-inferiorità, con margine 1.5 dell'IC superiore: 400 pazienti per gruppo (-59.3%)

# 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 <sub>20</sub> ≤ 15.6 μmol methacholine chloride	4 (4)	66 (89)	4 (29)	74 (42)*
% of predicted FEV <sub>1</sub>	100 (10)	86 (17)	54 (10)	91 (18)
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	82.8 (6.9)	75.5 (9.8)	66.8 (10.2)	79.4 (9.3)
% of predicted change in FEV <sub>1</sub>	2.1 (3.2)	7.5 (5.7)	3.6 (2.9)	3.7 (4.6)
No (%) with change in FEV <sub>1</sub> ≥ 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) =  $21/700 = 3\%$**

**=**

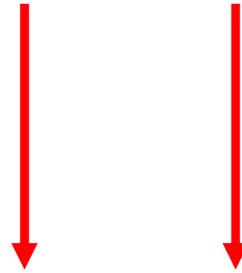
**Il fumo (l'esposizione) sembra essere associato allo stress (la malattia)**

# STUDI CROSS-SECTIONAL

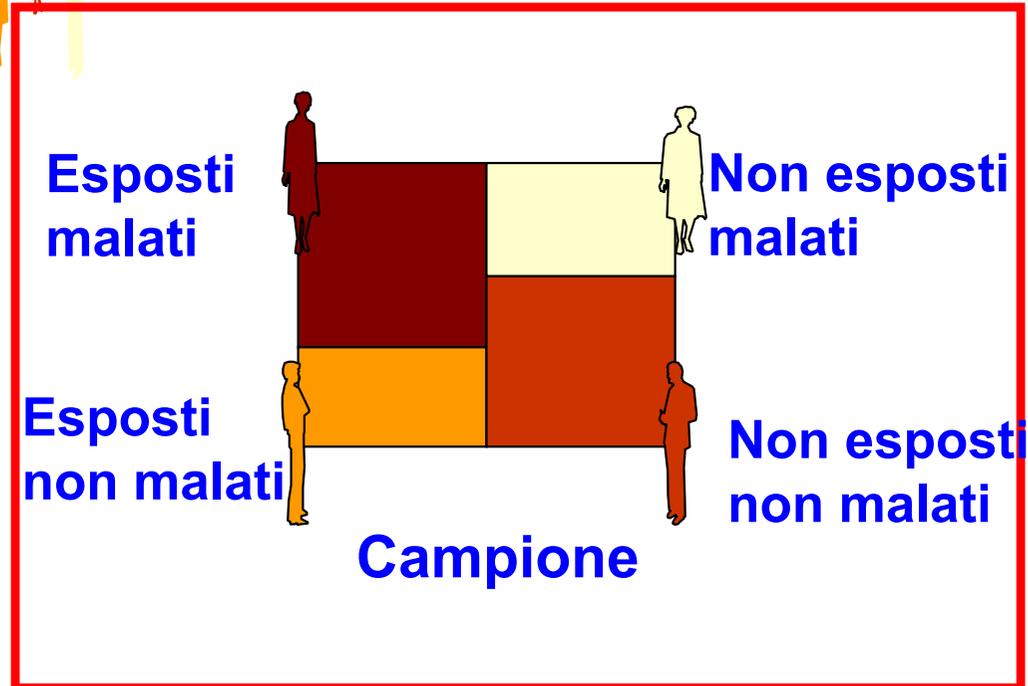
## METODOLOGIA

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

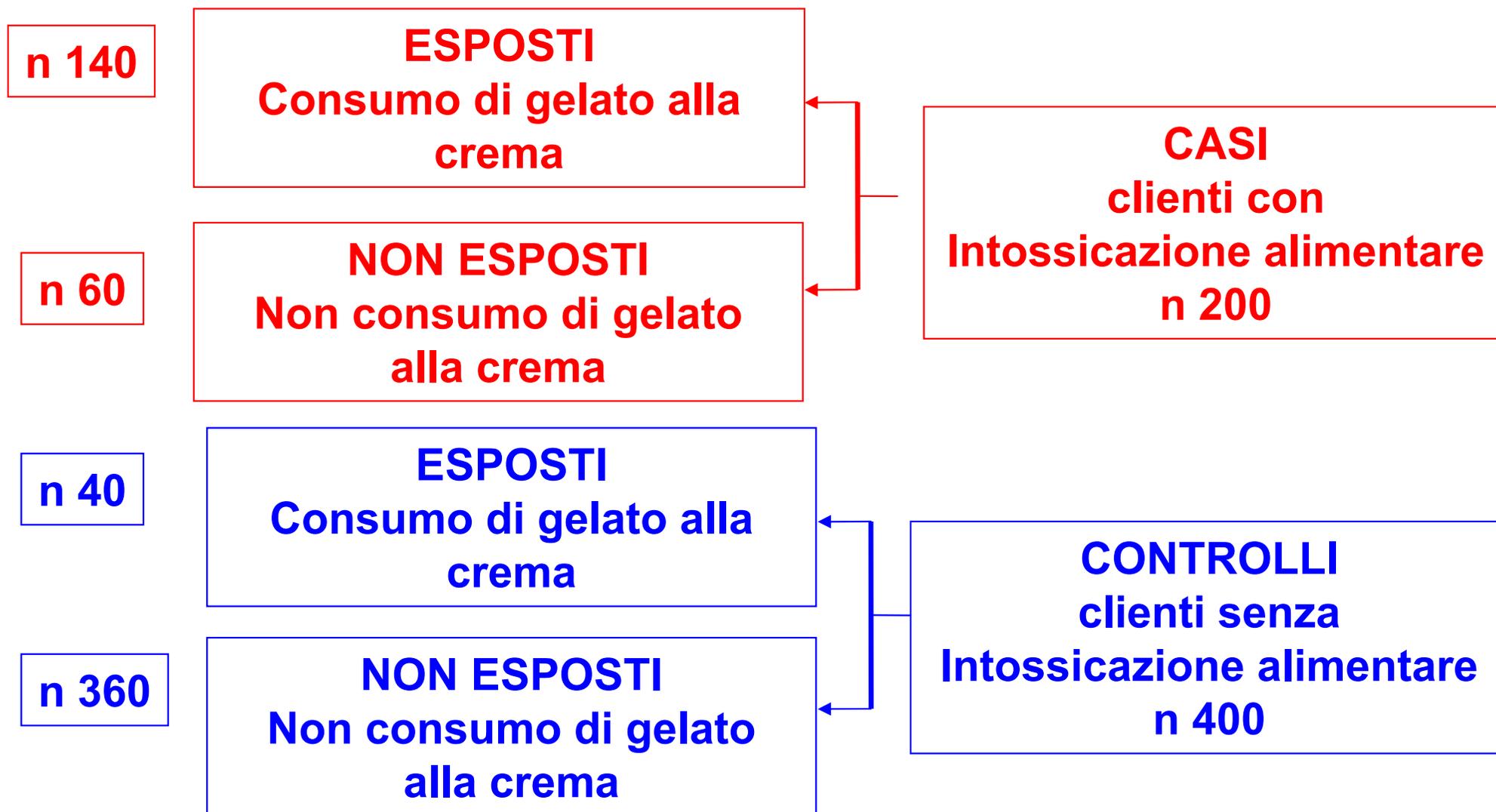
## OBIETTIVI

```
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 =  $10/400 = 2.5\%$**

**=**

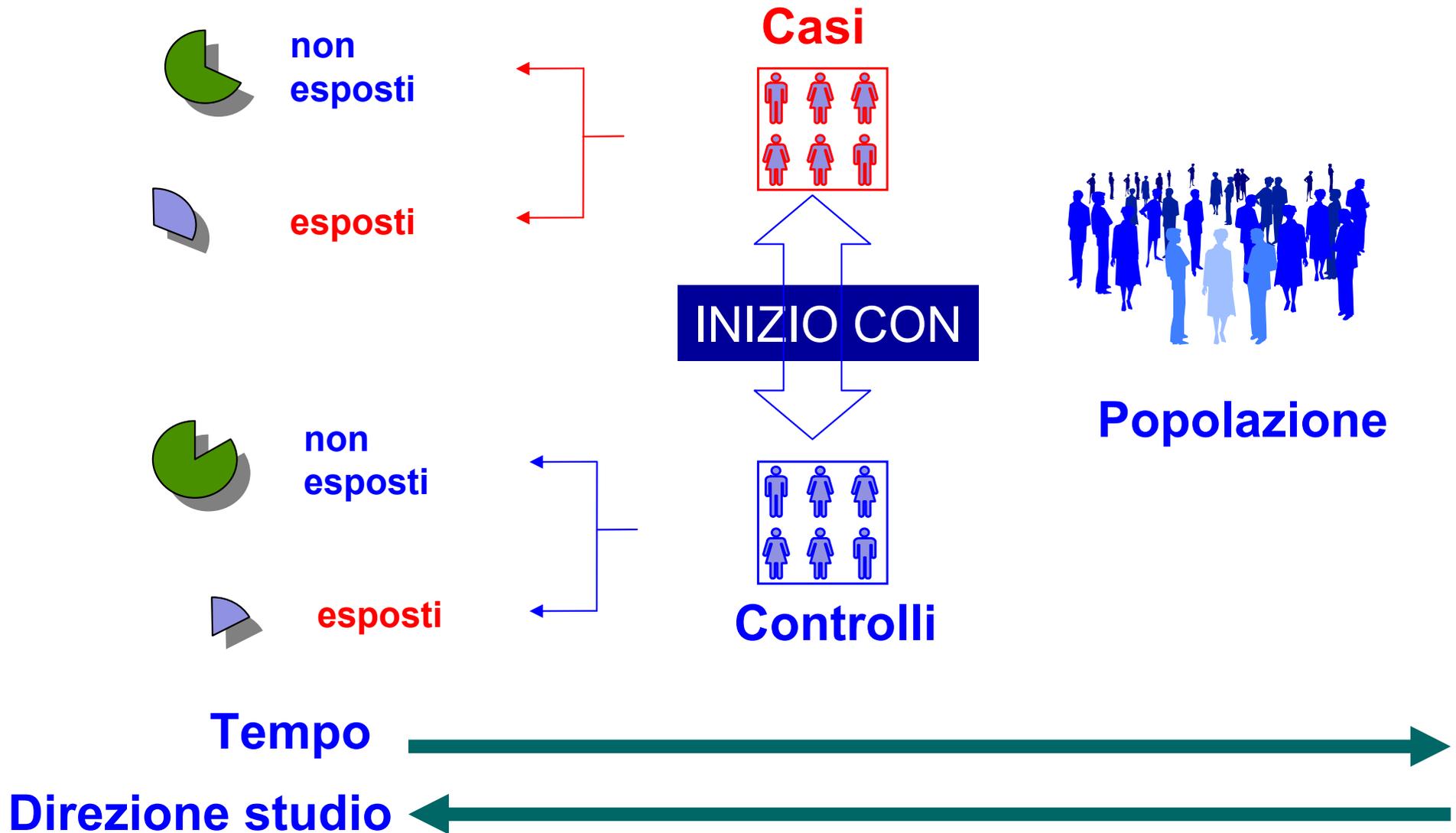
**C'è una evidenza schiacciante che le tartine siano stato contaminato**

**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)

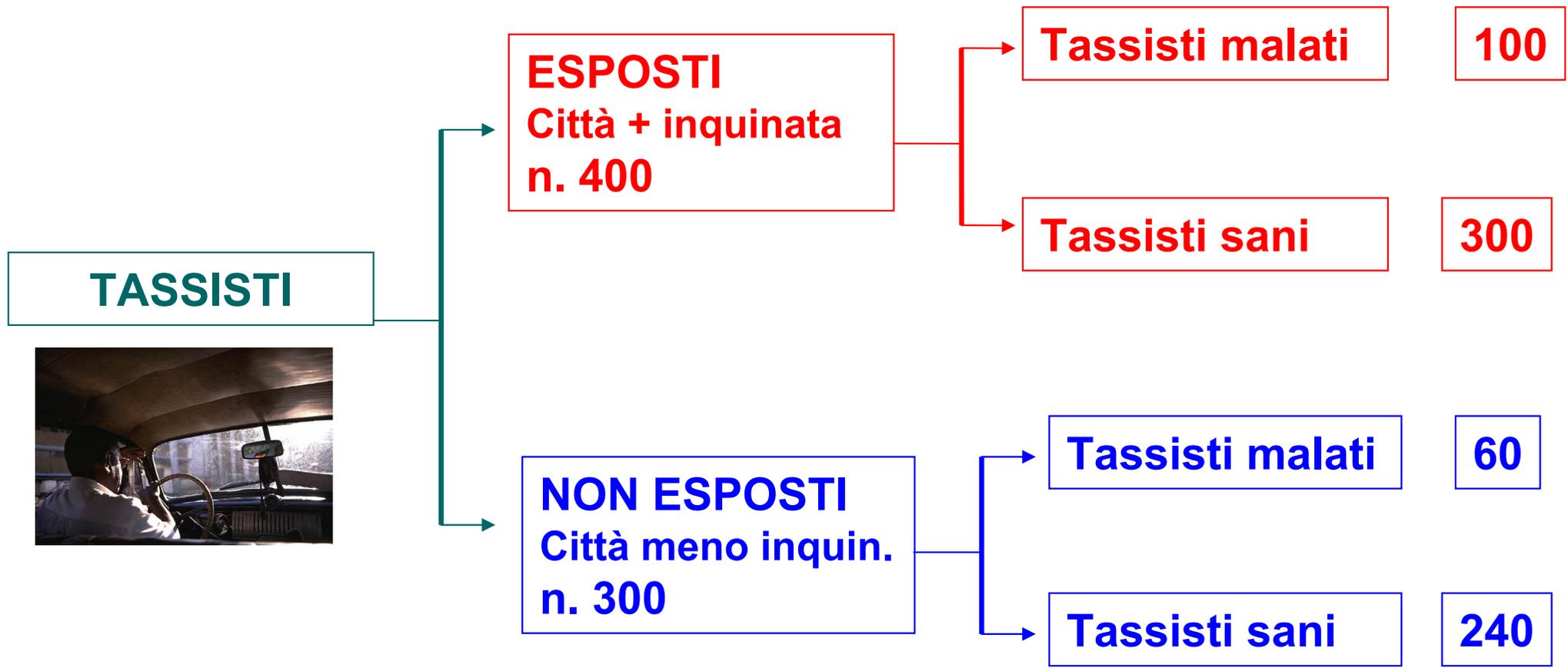
## OBIETTIVI

```
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,<sup>1\*</sup> Paolo Chiodini,<sup>2</sup> Lloyd E Chambless,<sup>3</sup> Giancarlo Cesana,<sup>2</sup> Diego Vanuzzo,<sup>4</sup> Salvatore Panico,<sup>5</sup> Roberto Sega,<sup>2</sup> Lorenza Pilotto,<sup>4</sup> Luigi Palmieri<sup>6</sup> and Simona Giampaoli<sup>6</sup> 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**

# **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<sup>(1)</sup>, Ferdinando Romano<sup>(1)</sup>, Francesco Schioppa<sup>(1)</sup>, Cristian D'Ovidio<sup>(2)</sup>, Vittorio Lodi<sup>(3)</sup>, Giovanni Maria Pirone<sup>(4)</sup>

**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 <sup>1</sup>	Outcome principale <sup>2</sup>	Risultati relativi all'outcome principale <sup>3</sup>	Eventuali outcomes secondari significativi <sup>3</sup>
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\*<sup>1</sup>, John Rathbone<sup>1</sup>, Ben Thornley<sup>1</sup>, Mike Clarke<sup>2</sup>, Jo Borrill<sup>3</sup>, Kristian Wahlbeck<sup>4</sup> and A George Awad<sup>5</sup>

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	●	UK	●	6	●	C	24	27-52	F	300	8	8	●	●	●				
1958 Abrams	●	●		4	●	C	40	20-55	F	200-400	20	20	●	●	●				
Grygier	●	UK		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	●	UK	●	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	●	●	●				
Schiele	●	●	●	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	UK	M+F	800	10	10	●	●	●				
Fink	●	UK	●	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	UK	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 Reschke	●	●	●	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	●	●	●	UK	●	A	127	16-40	M	300-900	53	74	●	●	●				●
1981 Peot	●	●	●	12	●	UK	53	m=51	M+F	400 max	16	18	●	●	●				●
1982 Nishikawa	●	●	●	156	●	S	55	m=33	M+F	75	10	10	●	●	●				●
1986 Zuozo	●	●	●	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

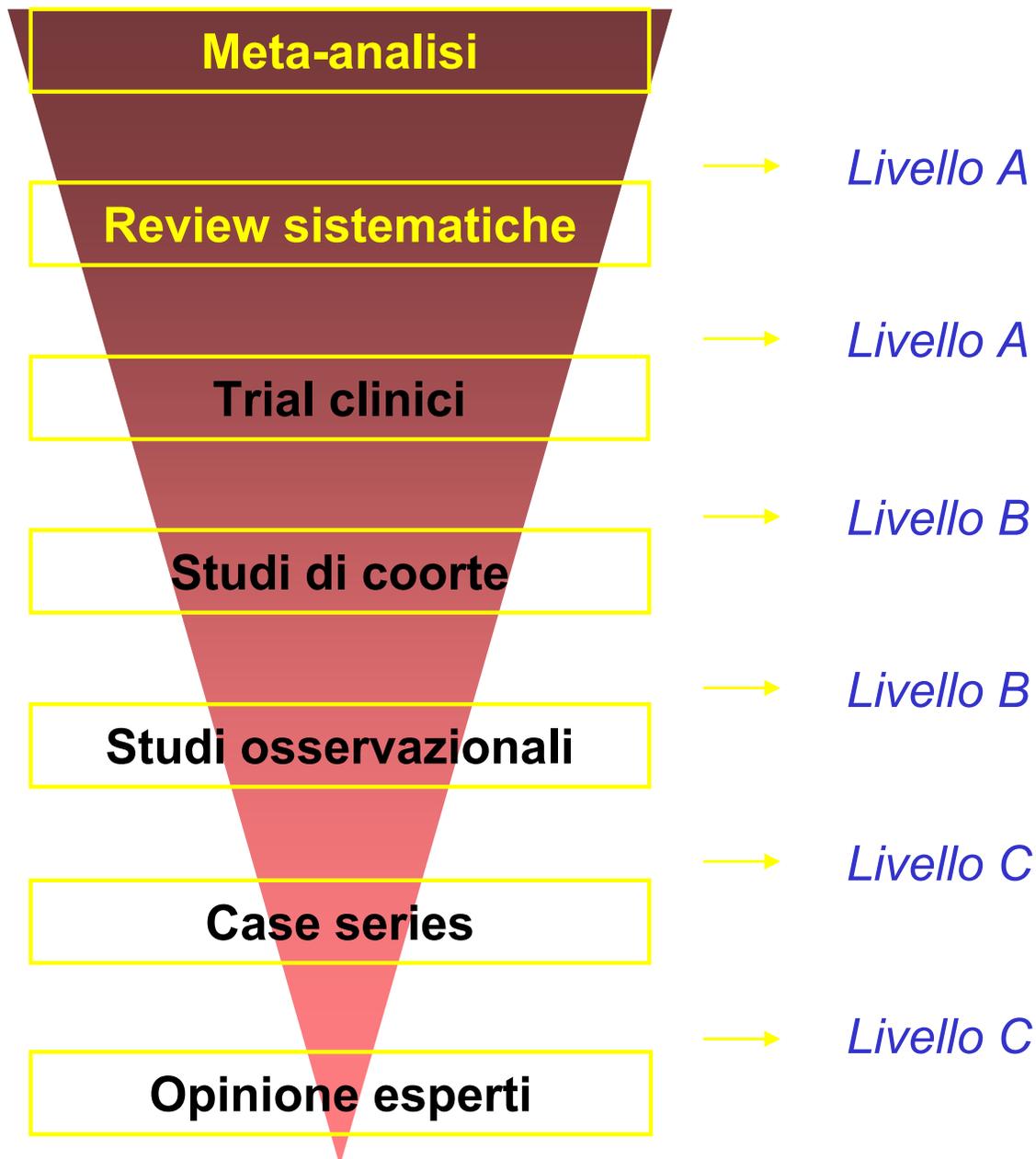
Tale metodo è particolarmente utile poiché ci permette di avere una stima unica, assai più precisa perché derivata dall'insieme degli studi e non da uno solo, dell'associazione tra esposizione e malattia

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



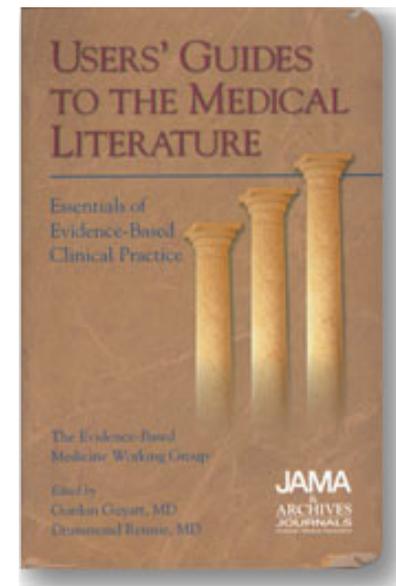
Come si nota in questo schema, la “forza” delle evidenze si basa sul presupposto che alcuni tipologie di studi sono più affidabili di altre: ad esempio, è chiaro che una meta-analisi di 30 RCT è più affidabile di un singolo RCT, anche ben condotto.

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**



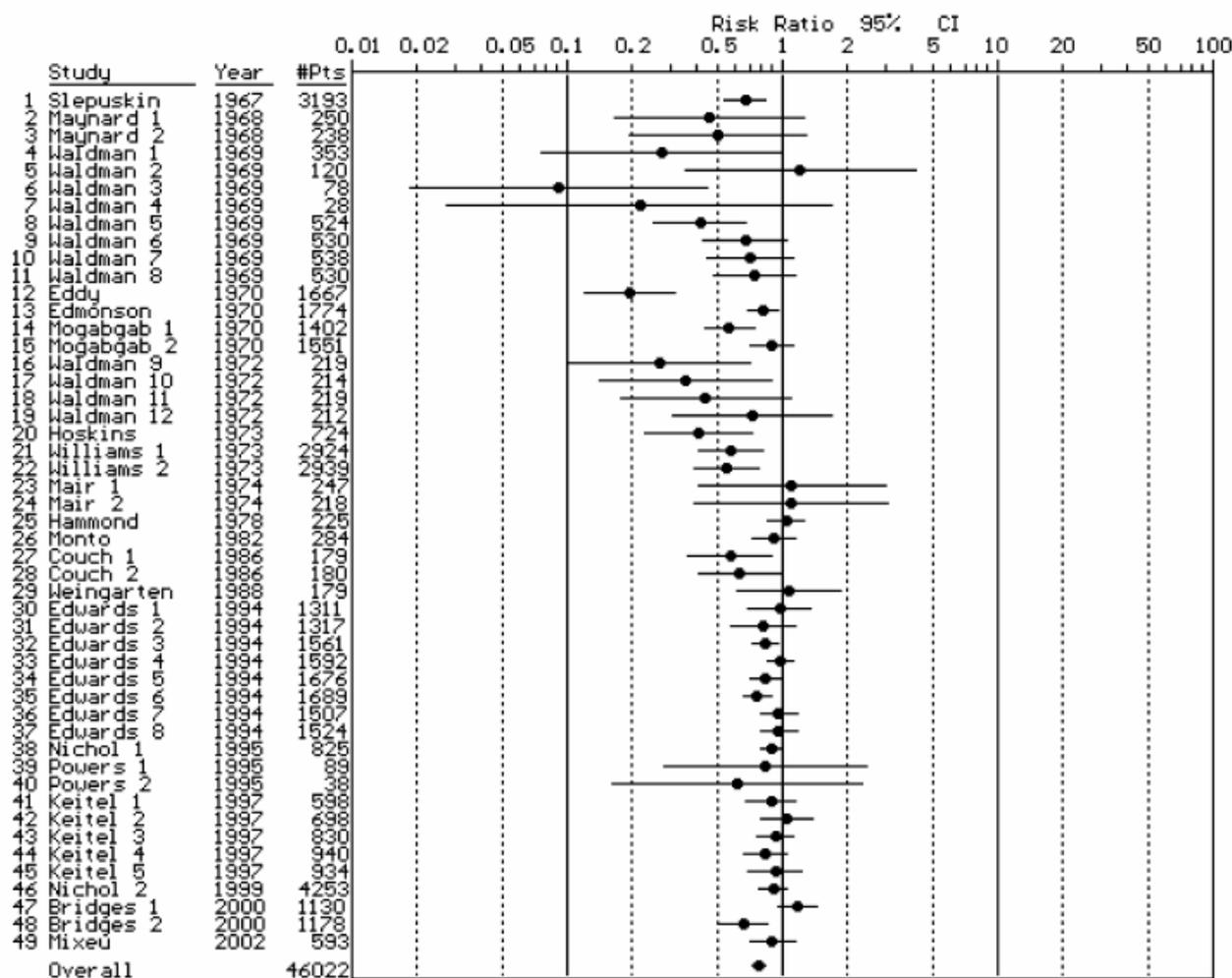
# Meta-analisi: esempio

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<sup>a,\*</sup>, L. Manzoli<sup>b</sup>, A. Boccia<sup>a</sup>

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.

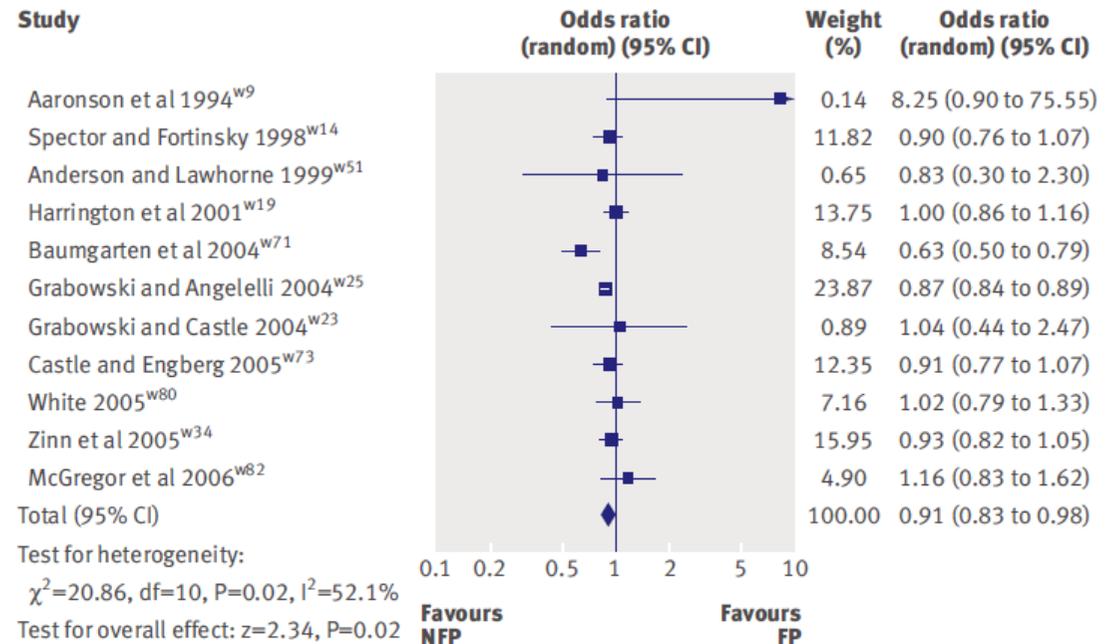


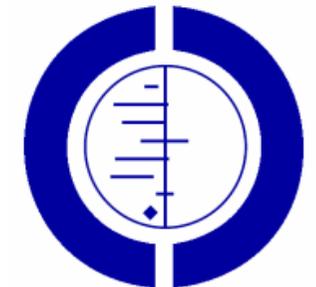
Fig 3 | Odds ratios (OR) comparing pressure ulcer prevalence in for-profit (FP) and not-for-profit (NFP) nursing homes. OR < 1 indicates lower risk of pressure ulcers in NFP facilities than in FP facilities, suggesting that NFP facilities deliver higher quality care

**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

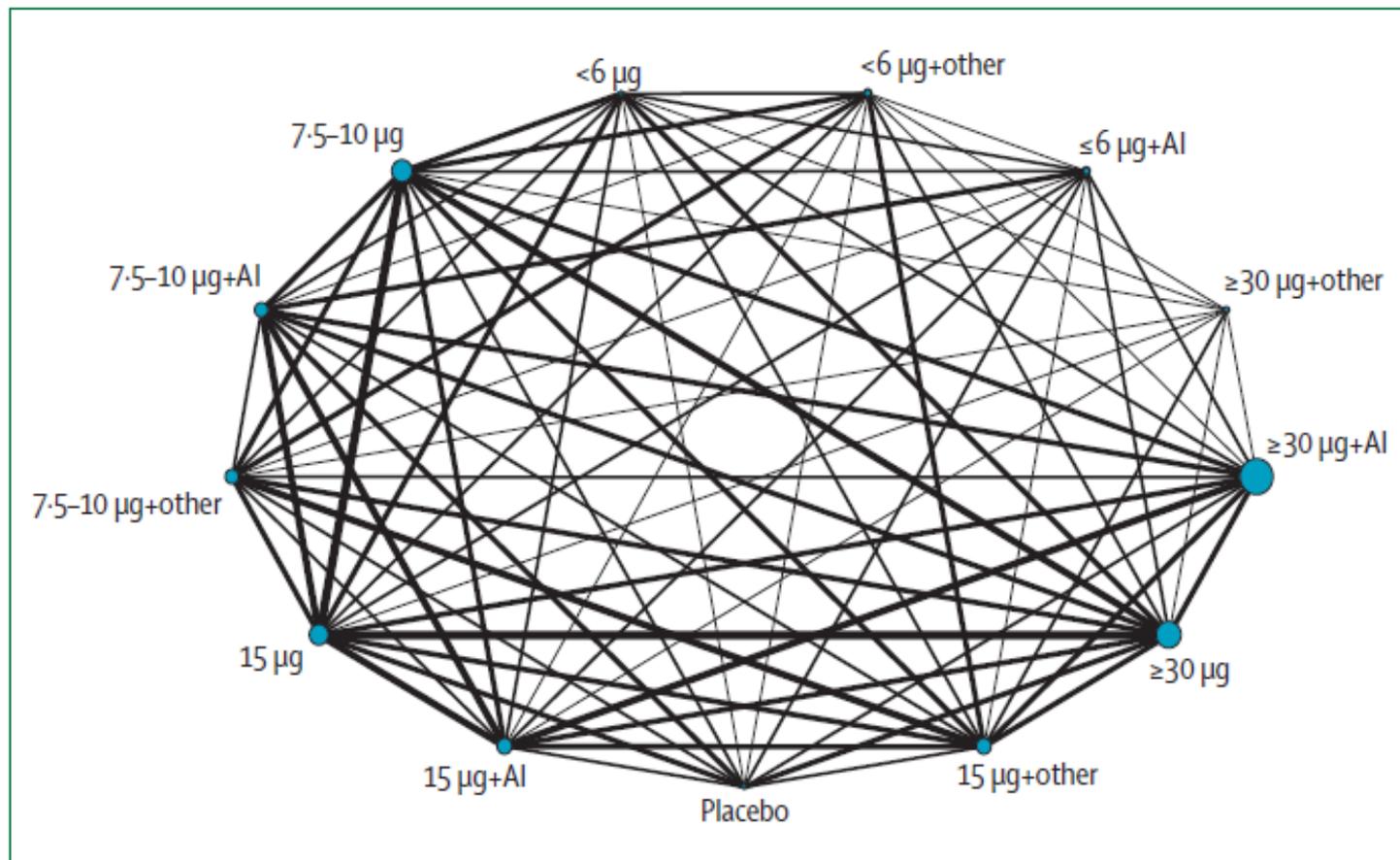
*Lamberto Manzoli, Georgia Salanti, Corrado De Vito, Antonio Boccia, John P A Ioannidis, Paolo Villari*

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

**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

---

John P. A. Ioannidis, MD

---

Joseph Lau, MD

---

*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

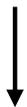
Catherine D. DeAngelis, MD, MPH

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

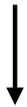
# Concetto di inferenza statistica

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

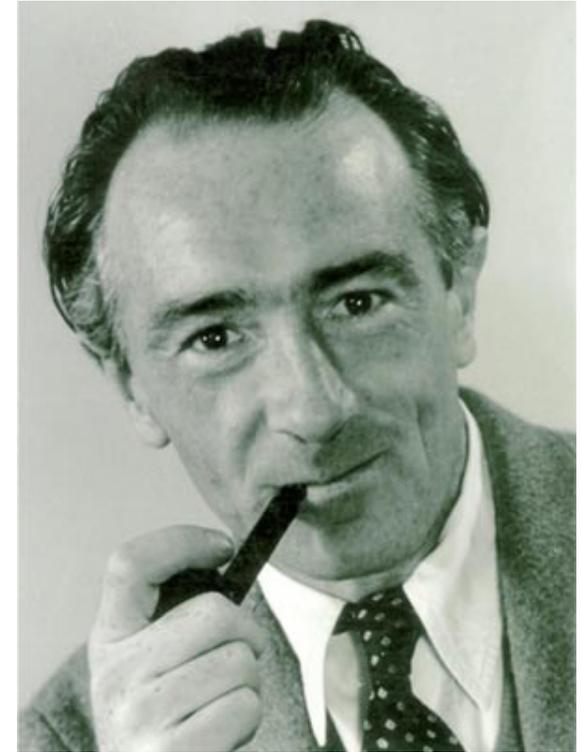
# EBM: La Qualità in sanità

## 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

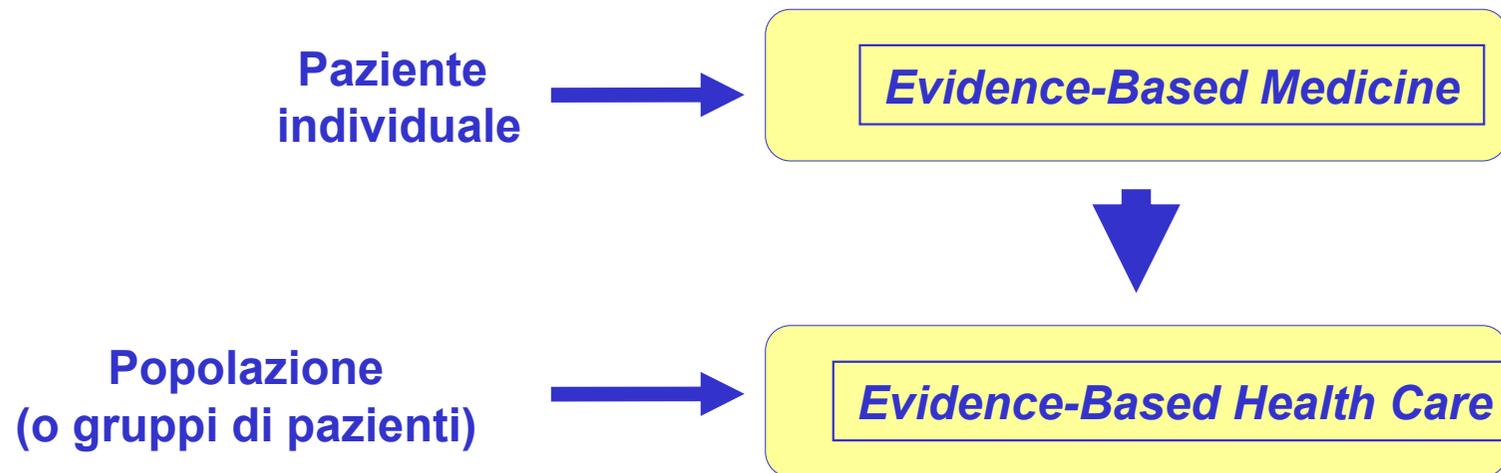
# La Evidence Based Medicine (EBM)

- **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/publicazioni/linee guida.html](http://www.anmco.it/publicazioni/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)<sup>34</sup>. Successivamente è stato associato anche alla somministrazione di reteplase e tenecteplase<sup>37,38</sup>.

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)<sup>31</sup>.

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:

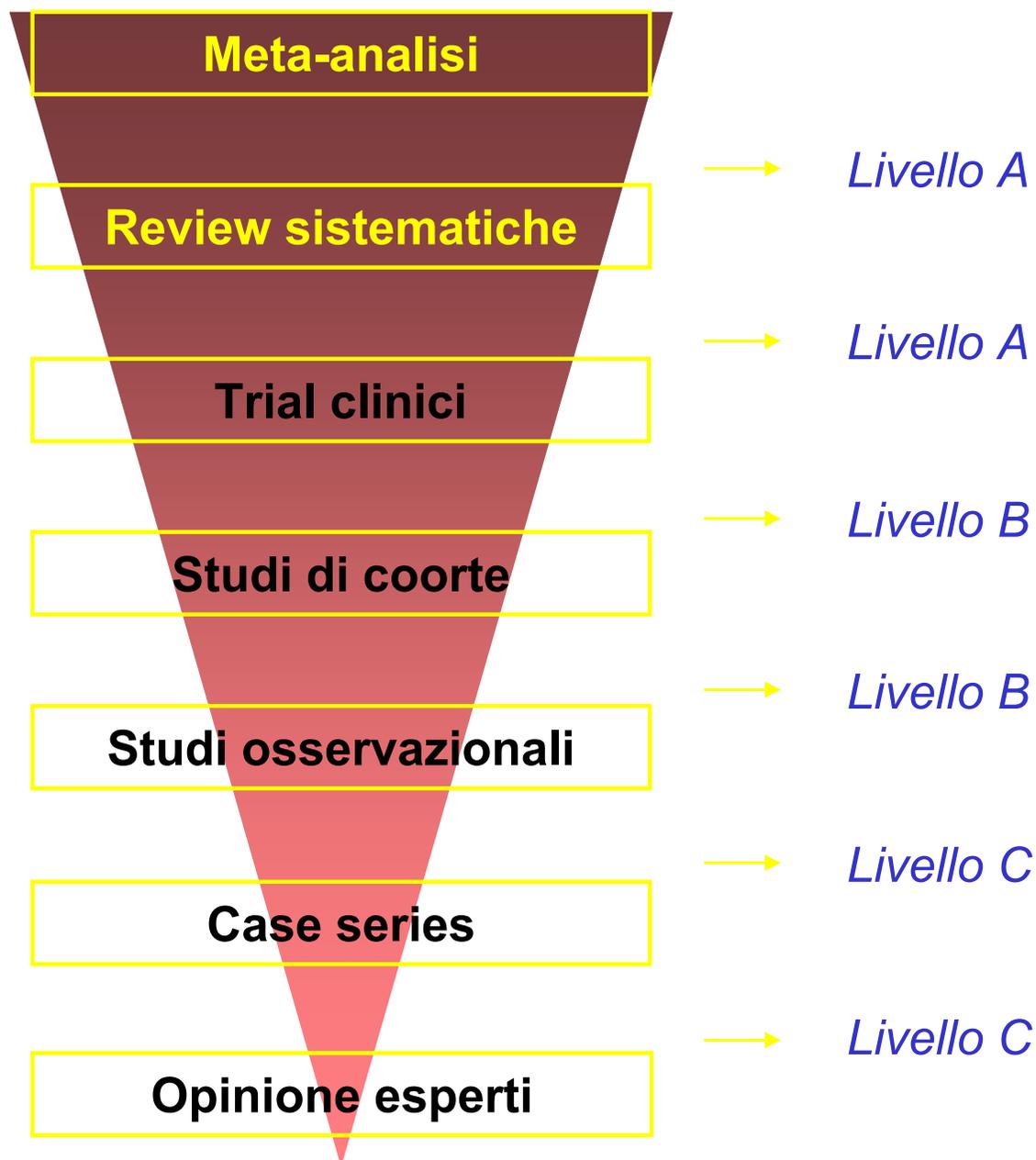
La Commissione ha ritenuto opportuno nel presente lavoro qualificare i diversi livelli di evidenza scientifica, almeno per quanto concerne le differenti terapie proposte, nel modo che segue:

- 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 corte, che è più preciso di uno studio caso-controllo, etc.

Occorre non dimenticare, comunque, che uno studio di corte, 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)<sup>46</sup>
- Very strong evidence of association—significant relative risk of  $> 5$  ( $< 0.2$ ) based on direct evidence with no major threats to validity (+2)<sup>46</sup>
- 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 <sup>a</sup>	Type of scale <sup>b</sup>	Quality defined <sup>c</sup>	Type of quality assessed <sup>d</sup>	Items selected <sup>e</sup>	Patient assignment <sup>f</sup>	Masking <sup>g</sup>	Patient follow-up <sup>h</sup>	Statistical analysis <sup>i</sup>	Number of items	Scale development <sup>j</sup>	Inter-rater reliability <sup>k</sup>	Time to complete <sup>l</sup>	Scoring range <sup>m</sup>	Detailed instructions for scoring items <sup>n</sup>	Meta-analysis scores <sup>o</sup>
Andrew <sup>3,44</sup>	s	n	r	ac	y	y	n	y	11	nr	0.95 <sup>n</sup>	10	0-22	y	56
Annals <sup>4</sup>	g	y	r	ac	y	y	n	y	34	nr	0.12 <sup>s</sup>	15	34-170	y	75
Beckerman <sup>5</sup>	s	y	m	ac	y	y	y	y	25	nr	nr	10	0-25	n	35
Brown <sup>6,45</sup>	s	n	m	ac	y	n	n	n	6	nr	0.89 <sup>n</sup>	10	0-21	y	55
Chalmers, I <sup>7,46</sup>	g	y	m&r	ac	y	y	n	y	3	nr	nr	<10	0-9	y	58
Chalmers, TC <sup>2,47</sup>	g	n	m	ac	y	y	y	y	27	nr	nr	45	0-100	y	45
Cho <sup>8</sup>	g	y	m&r	ac	y	y	n	y	24	nr	0.89 <sup>s</sup>	30	0-1	y	60
Colditz <sup>9</sup>	g	n	m&r	ac	y	n	y	y	8	nr	nr	10	0-8	n	56
Detsky <sup>10</sup>	g	n	m&r	ac	y	y	n	y	5	nr	nr	10	0-15	n	nr
Evans <sup>11</sup>	g	n	m&r	ac	y	y	n	y	33	nr	nr	15	0-100	n	63
Gotzsche <sup>12</sup>	s	n	m&r	ac	y	y	n	y	8.8	nr	nr	15	0-8	n	25,38
Imperiale <sup>13</sup>	g	n	m	ac	y	n	n	n	5	nr	0.79 <sup>s</sup>	<10	0-5	n	82
Jadad <sup>14</sup>	g	y	r	pool	y	y	n	y	6	y	0.65,0.75 <sup>s</sup>	<10	0-8	y	56
	g	y	r	pool	y	y	n	n	3	y	0.66,0.77 <sup>s</sup>	<10	0-5	y	54
Jonas <sup>9</sup>	g	n	m	ac	y	y	y	y	20	nr	0.6 <sup>s</sup>	20	0-100	y	nr
Kleijnen <sup>15</sup>	g	p	m&r	ac	y	y	n	y	7	nr	0.87 <sup>n</sup>	15	0-100	y	42
Koes <sup>16</sup>	s	p	m	ac	y	y	y	y	17	nr	0.8 <sup>n</sup>	15	0-100	y	37
Linde <sup>9</sup>	g	y	m&r	ac	y	y	y	y	24	nr	nr	30	0-100	y	nr
Nurmohamed <sup>17</sup>	s	p	m&r	ac	y	y	n	n	8	nr	nr	10	0-8	y	nr
Onghenia <sup>18</sup>	s	n	m&r	ac	n	n	n	y	10	nr	nr	15	0-10	y	55
Poynard <sup>19,48</sup>	g	p	m&r	ac	n	y	y	y	14	nr	>.66 <sup>s</sup>	10	-2-26	y	13
Reisch <sup>20,49</sup>	g	n	m&r	ac	y	y	y	y	34	nr	0.99,0.71 <sup>t</sup>	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](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)

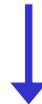
**Ovviamente, i punti citati non sono sufficienti, da soli, a definire la qualità complessiva di uno studio, rimanendo alle conoscenze ed al buon senso di chi legge il giudizio complessivo. Anche gli autori di uno studio metodologicamente impeccabile, infatti, potrebbero comunque aver tratto conclusioni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

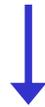
*JAMA.* 2002;287:612-617

**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<sup>1,2</sup>, Jerry Avorn<sup>1</sup>, Aaron S. Kesselheim<sup>1,2\*</sup>

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
<b>Diabete mellito</b>	Emoglobina glicata (HbA1c) <7% ( <u>AMD, DIETA e USA mai oltre 55% per diabete tipo II; 30% tipo I</u> )
<b>Iper-tensione</b>	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> )
<b>Iper-colesterolemia</b>	- 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
	<i>no. of patients (%)</i>	<i>% per year</i>	<i>no. of patients (%)</i>	<i>% per year</i>		
<b>All participants</b>	<b>(N=4678)</b>		<b>(N=4683)</b>			
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

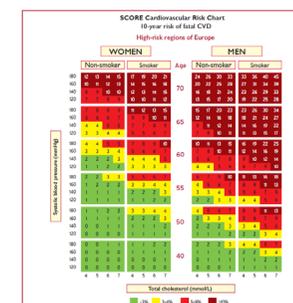
John P. A. Ioannidis,  
MD, DSc  
Stanford Prevention  
Research Center,

JAMA Published online December 14, 2017

The new guidelines mean that an estimated additional 31 million individuals in the United States now need treatment.<sup>2</sup> 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.<sup>2</sup> 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 <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A	IIa/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 <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/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 <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A
Secondary prevention	Very-high-risk	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	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	IIa/B	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A
	Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/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.

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level 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<sup>\*.1</sup>, Pieter W. Kamphuisen, MD, PhD<sup>1</sup>

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,<sup>a,b,\*</sup> Miriam Gil-Montero,<sup>a,c</sup> Luz M. León-Muñoz,<sup>a,b</sup> Auxiliadora Graciani,<sup>a,b</sup> Ana Bayán-Bravo,<sup>a</sup> José M. Taboada,<sup>d</sup> José R. Banegas,<sup>a,b</sup> and Fernando Rodríguez-Artalejo<sup>a,b</sup>

OPEN ACCESS Freely available online



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

Harvey W. Kaufman<sup>1,\*</sup>, Amy J. Blatt<sup>2</sup>, Xiaohua Huang<sup>2</sup>, Mouneer A. Odeh<sup>1</sup>, H. Robert Superko<sup>3,4</sup>

## 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<sup>\*1,2</sup>, Soneil Guptha<sup>3</sup>, Aachu Agrawal<sup>4</sup>, Vijay Kaul<sup>2</sup>, Kiran Gaur<sup>5</sup> and Vijay P Gupta<sup>5</sup>

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*<sup>1</sup>, Jeremy Howick *senior research fellow*<sup>2</sup>, Neal Maskrey *professor of evidence informed decision making*<sup>3</sup>, for the Evidence Based Medicine Renaissance Group

# Why Most Published Research Findings Are False

John P. A. Ioannidis



PLoS Medicine | [www.plosmedicine.org](http://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 Glasziou<sup>5</sup> 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<sup>a,\*</sup>, Paolo Villari<sup>b</sup>, Giovanni M Pirone<sup>c</sup>, Antonio Boccia<sup>b</sup>

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