

STATISTICA E RICERCA CLINICA



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

annarita.vestri@uniroma1.it

CHE COSA E' LA STATISTICA

Concepita inizialmente come attività descrittiva di certi fatti sociali e in particolare come attività amministrativa dello Stato.

Ha via via ampliato i suoi confini, fino a diventare una vera e propria “scienza del collettivo”.

Disciplina con finalità non solo descrittive dei fenomeni sociali e naturali, ma orientata anche a finalità di ricerca.

Statistica descrittiva, consiste nel dare una rappresentazione sintetica, grafica e numerica, delle rilevazioni di alcune caratteristiche relative a un insieme di unità sperimentali che costituiscono la popolazione oggetto di studio

Statistica inferenziale, un insieme di metodi con cui si cerca di trarre una conclusione sulla popolazione sulla base di alcune informazioni ricavate da un campione.

CHE COSA E' LA STATISTICA

- **STATISTICA:** la scienza che ottiene risultati e conclusioni attendibili da dati che sono variabili.
- **BIOSTATISTICA:** applicazione della statistica alle scienze biologiche, alla medicina e alla public health.

- L'allattamento artificiale, confrontato con l'allattamento materno, può incrementare la probabilità di sopravvivenza nei neonati nati da madri HIV positive, nei paesi a basso reddito?
- Come possiamo stimare l'effetto dell'inquinamento atmosferico sulla salute?
- Qual è la migliore terapia per il COVID -19?
- Nelle malattie cardiache come confrontiamo la sopravvivenza dei pazienti operati di by-pass rispetto ai pazienti trattati con farmaci?

CHE COS'È LA STATISTICA

E' la scienza che ci aiuta a:

- ✓ **OSSERVARE** ————— raccogliere dati in modo efficiente ed accurato
- ✓ **SINTETIZZARE**
 - riassumere i dati mediante opportuni indicatori
 - presentarli in tabelle e grafici
- ✓ **INTERPRETARE**
 - valutare l'affidabilità dei dati
 - combinare informazioni di tipo differente
- ✓ **INTERVENIRE**
 - sulla realtà mediante la costruzione di modelli (effettuare delle previsioni, formulare ipotesi di decisione)

**LA SCIENZA DELLE DECISIONI IN CONDIZIONI DI
INCERTEZZA**

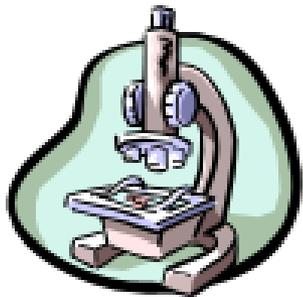
*penicillina
per
un'infezione
batterica*



*aspirina contro
il mal di testa*

METODOLOGIA STATISTICA

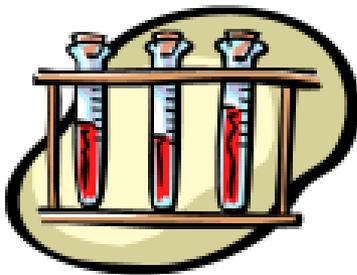
Strumento della ricerca scientifica



RICERCA SCIENTIFICA

Processo di indagine della realtà mirato a produrre conoscenze nuove e generalizzabili su fenomeni di interesse

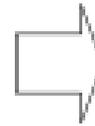
- **sistematicità**
- **misurazione quantitativa**
- **riproducibilità del metodo**



COSA STUDIARE

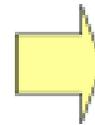


1. Qual è la prevalenza (%) di diabete nella provincia di Roma?



descrizione di un fenomeno
⇒ programmazione sanitaria

2. Esiste un'associazione tra vaccino antinfluenzale della madre e difetti congeniti alla nascita del bambino?

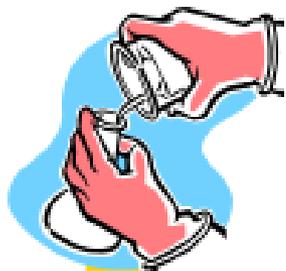


studio della relazione tra fenomeni ⇒ formulazione di **ipotesi etiologiche**

3. La somministrazione di probiotici in bambini di età 1-3 anni è efficace nel prevenire la polmonite?



studio sull'efficacia di un farmaco ⇒ dimostrazione di un rapporto di **causa - effetto**



STUDI SPERIMENTALI

- Condizioni di osservazione decise dal ricercatore (dosi, ...)
- Assegnazione delle unità ai "trattamenti" in studio mediante meccanismi casuali
- Tutti i fattori estranei al fenomeno in studio vengono controllati
- Misurazioni accurate

- Problemi etici, quando l'uomo o gli animali sono le unità sperimentali
- Costi molto elevati
- Impossibili per malattie o eventi che si verificano in tempi molto lunghi (latenza)



STUDI OSSERVAZIONALI

- Condizioni di osservazione "naturali" o quasi
- Gli individui si trovano "spontaneamente" assegnati ai trattamenti
- Ridotta possibilità di controllare i fattori estranei
- Misurazioni in molti casi approssimate

- Minori problemi etici
- Relativamente economici
- Permettono lo studio di qualsiasi malattia o evento

IL FONDAMENTO LOGICO DELLA STATISTICA IN MEDICINA



1) la medicina è sempre più **quantitativa** (*la statistica serve a descrivere in sintesi, da un punto di vista quantitativo, un insieme ampio di dati derivati da studi biologici, clinici ed epidemiologici.*)

2) la metodologia statistica è indispensabile per la programmazione, l'esecuzione e l'interpretazione delle **ricerche mediche**

3) la statistica pervade la **letteratura medica** (*fornire agli operatori sanitari gli strumenti per una lettura critica della letteratura*)



Prospective Associations of Daily Step Counts and Intensity With Cancer and Cardiovascular Disease Incidence and Mortality and All-Cause Mortality

Borja del Pozo Cruz, PhD; Matthew N. Ahmadi, PhD; I-Min Lee, MBBS, ScD; Emmanuel Stamatakis, PhD

 Supplemental cc

IMPORTANCE Recommendations for the number of steps per day may be easier to enact for some people than the current time- and intensity-based physical activity guidelines, but the evidence to support steps-based goals is limited.

OBJECTIVE To describe the associations of step count and intensity with all-cause mortality and cancer and cardiovascular disease (CVD) incidence and mortality.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS This population-based prospective cohort study used data from the UK Biobank for 2013 to 2015 (median follow-up, 7 years) and included adults 40 to 79 years old in England, Scotland, and Wales. Participants were invited by email to partake in an accelerometer study. Registry-based morbidity and mortality were ascertained through October 2021. Data analyses were performed during March 2022.

EXPOSURES Baseline wrist accelerometer-measured daily step count and established cadence-based step intensity measures (steps/min): incidental steps (<40 steps/min), purposeful steps (≥ 40 steps/min); and peak-30 cadence (average steps/min for the 30 highest, but not necessarily consecutive, min/d).

MAIN OUTCOMES AND MEASURES All-cause mortality and primary and secondary CVD or cancer mortality and incidence diagnosis. For cancer, analyses were restricted to a composite cancer outcome of 13 sites that have a known association with reduced physical activity. Cox restricted cubic spline regression models were used to assess the dose-response associations. The linear mean rate of change (MRC) in the log-relative hazard ratio for each outcome per 2000 daily step increments were also estimated.

RESULTS The study population of 78 500 individuals (mean [SD] age, 61 [8] years; 43 418 [55%] females; 75 874 [97%] white individuals) was followed for a median of 7 years during which 1325 participants died of cancer and 664 of CVD (total deaths 2179). There were 10 245 incident CVD events and 2813 cancer incident events during the observation period. More daily steps were associated with a lower risk of all-cause (MRC, -0.08 ; 95% CI, -0.11 to -0.06), CVD (MRC, -0.10 ; 95% CI, -0.15 to -0.06), and cancer mortality (MRC, 95% CI, -0.11 ; -0.15 to -0.06) for up to approximately 10 000 steps. Similarly, accruing more daily steps was associated with lower incident disease. Peak-30 cadence was consistently associated with lower risks across all outcomes, beyond the benefit of total daily steps.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE The findings of this population-based prospective cohort study of 78 500 individuals suggest that up to 10 000 steps per day may be associated with a lower risk of mortality and cancer and CVD incidence. Steps performed at a higher cadence may be associated with additional risk reduction, particularly for incident disease.

Author Affiliations: Dr Sports Science and Clin Biomechanics, Centre for Healthy Ageing, University of Southern Denmark, Odense, Denmark (del Pozo Cruz); Medicine and Health, Centre for Health Research, The University of Sydney, Camperdown, New South Wales, Australia (Ahmadi); Star Division of Preventive

Effect of Intrapartum Azithromycin vs Placebo on Neonatal Sepsis and Death

A Randomized Clinical Trial

Anna Roca, PhD; Bully Camara, MD; Joel D. Bognini, MD; Usman N. Nakakana, MD; Athasana M. Somé, MD; Nathalie Beloum, MD; Toussaint Rouamba, MD; Fatoumata Sillah, MD; Madikoi Danso, MD; Joquina C. Jones, MD; Shashu Graves, MD; Isatou Jagne, MSc; Pauline Getanda, MSc; Saffiatou Darboe, MPhil; Marc C. Tahita, PhD; Ebrahim Ndure, BSc; Hien S. Franck, BSc; Sawadogo Y. Edmond, MD; Bai L. Dondeh, MSc; Wilfried G. J. Nassa, MD; Zakaria Garba, MSc; Abdoulie Bojang, PhD; Yusupha Njie, BSc; Christian Bottomley, PhD; Halidou Tinto, PhD; Umberto D'Alessandro, PhD; for the PregnAnZI-2 Working Group

IMPORTANCE Neonatal sepsis is a leading cause of neonatal mortality. New interventions are needed to decrease neonatal sepsis and mortality in regions with highest burden.

OBJECTIVE To evaluate the efficacy of intrapartum azithromycin to reduce neonatal sepsis or mortality, as well as neonatal and maternal infections.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS This double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial enrolled and followed up birthing parents and their infants at 10 health facilities in The Gambia and Burkina Faso, West Africa, between October 2017 and May 2021.

INTERVENTIONS Participants were assigned at random to receive oral azithromycin (2 g) or placebo (ratio 1:1) during labor.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES The primary outcome was a composite of neonatal sepsis or mortality, with the former defined based on microbiologic or clinical criteria. Secondary outcomes were neonatal infections (skin, umbilical, eye and ear infections), malaria, and fever; postpartum infections (puerperal sepsis, mastitis), fever, and malaria; and use of antibiotics during 4-week follow-up.

RESULTS The trial randomized 11 983 persons in labor (median age, 29.9 years). Overall, 225 newborns (1.9% of 11 783 live births) met the primary end point. The incidence of neonatal mortality or sepsis was similar in the azithromycin and placebo groups (2.0% [115/5889] vs 1.9% [110/5894]; risk difference [RD], 0.09 [95% CI, -0.39 to 0.57]), as was the incidence of neonatal mortality (0.8% vs 0.8%; RD, 0.04 [95% CI, -0.27 to 0.35]) and neonatal sepsis (1.3% vs 1.3%; RD, 0.02 [95% CI, -0.38 to 0.43]). Newborns in the azithromycin group compared with the placebo group had lower incidence of skin infections (0.8% vs 1.7%; RD, -0.90 [95% CI, -1.30 to -0.49]) and need for antibiotics (6.2% vs 7.8%; RD, -1.58 [95% CI, -2.49 to -0.67]). Postpartum parents in the azithromycin group had lower incidence of mastitis (0.3% vs 0.5%; RD, -0.24 [95% CI, -0.47 to -0.01]) and puerperal fever (0.1% vs 0.3%; RD, -0.19 [95% CI, -0.36 to -0.01]).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Azithromycin administered orally during labor did not reduce neonatal sepsis or mortality. These results do not support routine introduction of oral intrapartum azithromycin for this purpose.

TRIAL REGISTRATION ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03199547



RESEARCH SUMMARY

Global Effect of Modifiable Risk Factors on Cardiovascular Disease and Mortality

Global Cardiovascular Risk Consortium DOI: 10.1056/NEJMoa2206916

CLINICAL PROBLEM

Five modifiable risk factors — body-mass index (BMI), systolic blood pressure, non–high-density lipoprotein (non-HDL) cholesterol level, current tobacco smoking, and diabetes — are associated with cardiovascular disease and death from any cause. Studies using individual-level data to evaluate the regional and sex-specific associations of these risk factors with the development of cardiovascular disease are lacking.

STUDY DESIGN

A pooled analysis harmonized individual-level data from 112 cohort studies conducted in 34 countries and 8 geographic regions including 1,518,028 participants (median age, 54.4 years) to assess the effects of the five risk factors mentioned above on the 10-year incidence of cardiovascular disease and death from any cause.

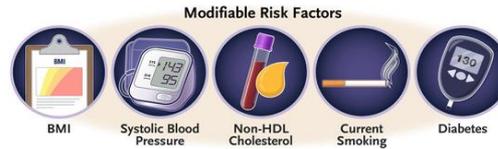
RESULTS

The prevalence of the five risk factors and the incidence of cardiovascular disease and death from any cause varied across geographic regions worldwide, with women having consistently lower event rates than men. For both men and women, more than half the cases of incident cardiovascular disease and one fifth of deaths may be attributable to the five risk factors. Among the risk factors, elevated systolic blood pressure appeared to be the largest contributor to the population-attributable fraction of cardiovascular disease events.

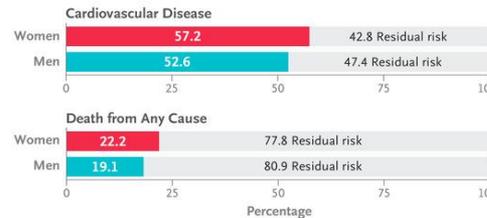
LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

- The cohorts included in the study varied with respect to definitions of end points, how the data were collected, and the quality and quantity of data.
- The effects of overweight and obesity may be mediated by hyperlipidemia, hypertension, and diabetes.
- Smoking cessation during follow-up might have led to an underestimation of smoking as a risk factor.

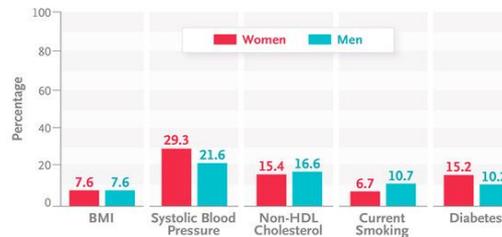
Links: [Full Article](#) | [NEJM Quick Take](#) | [Editorial](#)



Population-Attributable Fractions for the Risk Factors Combined



Population-Attributable Fractions for the Individual Risk Factors for Cardiovascular Disease



CONCLUSIONS

Harmonized individual-level data from a global cohort showed that over 10 years, more than half the cases of incident cardiovascular disease and one fifth of deaths in adults may be attributable to five modifiable risk factors.

Metodologia della ricerca clinica

Il metodo (dal greco *meta*, “attraverso” e *odos*, “strada”) è una maniera sistematica per ottenere qualcosa.

Il metodo della scienza è detto empirico (dal greco *en*, “sul” e *pur*, “fuoco”) perché le ipotesi degli scienziati vengono sottoposte alla prova dei fatti.

La metodologia è spesso definita come un approccio sistematico all’acquisizione di nuova conoscenza.

La scienza non si fonda tanto sull’acquisizione di nuova conoscenza quanto sulla conferma indipendente di quella esistente.

Metodologia della ricerca clinica

Uno studio mira a rispondere a una domanda rilevante per il ricercatore e, possibilmente, per la comunità.

Differenti domande implicano differenti disegni di studio

Metodologia della ricerca clinica

Finalità della ricerca:

studio descrittivo: mira a descrivere dettagliatamente i fenomeni, spesso a scopo esplorativo

studio esplicativo: tende a spiegare un fenomeno specificandone le cause (**spiegazione**) e congetturando anche che cosa accadrà in futuro (**previsione**)

Metodologia della ricerca clinica

Una volta individuato il problema, il passo successivo sarà di formulare una **teoria**:

*un tentativo di spiegare un particolare fenomeno sulla base delle **informazioni note**, delle **variabili** prese in esame e di adeguate **ipotesi**; è necessario che, alla fine della ricerca, la teoria formulata possa essere **controllata***

Metodologia della ricerca statistica

Approccio classico

Scelta del problema

Formulazione della
teoria

Determinazione delle
ipotesi

Verifica delle ipotesi

Piano
concettuale

Piano
empirico

Le fasi della ricerca clinica

- 1) Definizione del problema (quesito di studio)
- 2) Stesura del protocollo dello studio (definizione del disegno dello studio, unità di indagine e delle variabili)
- 3) Raccolta dei dati (scelta del metodo e dello strumento)
- 4) Valutazione della qualità del dato
- 5) Elaborazioni statistiche
- 6) Interpretazione dei risultati
- 7) Pubblicazione dei risultati

Le fasi della ricerca clinica

