

Quali informazioni raccogliere

1. **Esiti dello studio**
2. **Fattori che possono contribuire al problema in studio**

1

1. Esiti

Misure che utilizziamo per rispondere ai quesiti di ricerca

Sono strettamente collegati agli obiettivi dello studio

2

Primario

Uno solo!

- È l'esito più importante e clinicamente rilevante
- È direttamente collegato all'obiettivo primario dello studio
- È l'esito su cui si stima la numerosità campionaria necessaria per realizzare lo studio → è l'unico su cui si possono trarre conclusioni certe dai risultati

3

Secondari

- Anche più d'uno
- Valutano aspetti aggiuntivi e meno rilevanti
- Non utilizzati per la valutazione della numerosità campionaria → spesso non è possibile trarre conclusioni robuste su questi esiti

4

Obiettivi	Esiti
<p>Primario</p> <p>Valutare se la somministrazione di un farmaco sintomatico per via orale (ondansetron o domperidone) in corso di gastroenterite acuta previene il ricorso alla reidratazione per via endovenosa o con sondino nasogastrico.</p>	<p><u>Primario</u></p> <p>Percentuale dei pazienti che necessitano del passaggio alla reidratazione con sondino nasogastrico o per via endovenosa per il fallimento di quella orale.....</p>

5

Obiettivi	Esiti
<p>Secondari</p> <p>Valutare se la somministrazione di un farmaco sintomatico (ondansetron o domperidone) riduce la durata complessiva del vomito, il numero di vomiti e la necessità di ricovero ospedaliero o di riammissione in Pronto Soccorso.</p>	<p>Secondari</p> <p>Percentuale di soggetti che necessitano di ricovero per la stessa malattia</p> <p>Percentuale di soggetti che richiedono osservazione in PS per un periodo >6h per la stessa malattia</p> <p>Durata complessiva del vomito nei 3 gruppi di trattamento</p> <p>Numero di vomiti nei 3 gruppi di trattamento durante il periodo di follow-up</p> <p>Percentuale di soggetti che presentano eventi avversi</p>

6

La scelta è determinante per il successo dello studio

Devono essere misurabili → vanno adeguatamente definiti e va chiarito nel protocollo come, quando e da chi saranno misurati

Se uso strumenti di misurazione (scale, test) → validati (riportare referenze)

Una volta definiti nel protocollo non vanno modificati in corso di realizzazione dello studio o di analisi (esiti secondari → primari...)

→ Importanza di avere protocolli pubblicati su registri

7

2. Identificare l'insieme dei fattori che possono contribuire al problema

È necessario pianificare **in fase di scrittura del protocollo:**

- Quali sono le variabili necessarie a descrivere la popolazione

8

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Patients.

	Ondansetron (n = 119)	Domperidone (n = 119)	Placebo (n = 118)
Age (years)	3.1 (2.1–4.2)	3.2 (1.9–4.6)	3.3 (2.1–4.7)
Male	57 (47.9%)	65 (54.6%)	54 (45.8%)
Weight (Kg)	14.2 (11.5–18.2)	14.5 (11.7–17.5)	15.5 (12.7–18.3)
Height (cm)§	98.5 (89.0–110.0)	99.0 (86.8–110.0)	99.0 (88.5–110.5)
Duration of vomiting before enrollment (hours)	10.0 (6.0–24.0)	9.0 (5.0–18.0)	12.0 (7.0–21.0)
Number of episodes of vomiting			
in the last 24 hours	7.0 (5.0–10.0)	8.0 (6.0–10.0)	8.0 (5.8–10.0)
in the last 6 hours	5.0 (3.0–7.0)	6.0 (4.0–7.0)	5.0 (3.0–7.3)
Presence of diarrhea	51 (42.9%)	47 (39.5%)	49 (41.5%)
Drugs taken in the last 6 hours	19 (16.0%)	21 (17.6%)	17 (14.4%)
Total dehydration score	8.0 (7.0–9.0)	8.0 (7.0–9.0)	8.0 (7.0–9.0)
Dehydration score by category			
no dehydration	63 (52.9%)	69 (58.0%)	59 (50.0%)
mild to moderate dehydration*	56 (47.1%)	50 (42.0%)	59 (50.0%)
Subjects needing a second dose because of vomiting within 15 minutes	8 (6.7%)	22 (18.5%)	11 (9.3%)

Data are n (%) or median (IQR).

§Available for 277 subjects (94 domperidone, 90 ondansetron, 93 placebo).

*Score 10–17 if age <24 months; score 8–15 if age ≥24 months

doi:10.1371/journal.pone.0165441.t001

9

Table 1. Sociodemographic characteristics of 606 Italian children and their mothers

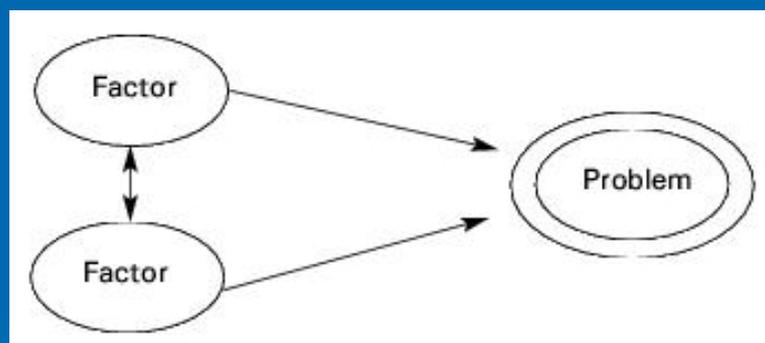
Maternal age at delivery, years, mean ± SD (median)	33.3 ± 4.3 (33)
Maternal BMI before pregnancy, kg/m ² , mean ± SD (median)	23.3 ± 14.5 (22.2)
Weight gain during pregnancy, kg, mean ± SD (median)	13.3 ± 4.2 (13)
Country of birth of mother, n (%)	
Italy	563 (92.9)
Other	43 (7.1)
Marital status of mother at delivery, n (%)	
Married/living with partner	541 (89.3)
Separated/divorced	20 (3.3)
Single	38 (6.3)
Not reported	7 (1.1)
Maternal educational level, n (%)	
Elementary school	5 (0.8)
Middle school	95 (15.7)
High school	293 (48.3)
University degree	211 (34.8)
Not reported	2 (0.3)
Maternal occupational status, n (%)	
Employed	508 (83.8)
Housewife	48 (7.9)
Seeking work	27 (4.4)
Student	6 (1.0)
Stopped working	8 (1.3)
Other/missing	9 (1.5)
Cigarettes smoked during pregnancy by mother, mean ± SD (median)	144 ± 560 (0)
Alcoholic drinks per week during pregnancy, mean ± SD (median)	1.6 ± 3.3 (0.3)
Raven's Progressive Matrices score, mean ± SD (median)	119 ± 11 (125)
Socioeconomic index of family, mean ± SD (median)	2.6 ± 0.9 (2.7)
House ownership by family, n (%)	
Yes	469 (77.4)
No	130 (21.4)
Not reported	7 (1.1)
Home size	
<50 m ²	41 (6.8)
50–100 m ²	405 (66.8)
>100 m ²	153 (25.2)
Not reported	7 (1.1)
Number of adults living in home (including the mother), n (%)	
1–2	568 (93.7)
>2	29 (4.8)
Not reported	9 (1.5)
Number of children living in home (including the newborn), n (%)	
1	339 (55.9)
2	200 (33.0)
3	39 (6.4)
>3	11 (1.8)
Not reported	17 (2.8)

10

È necessario pianificare **in fase di scrittura del protocollo**:

- Quali sono i fattori che possono contribuire al problema → e quali sono le relazioni tra il problema e i fattori che vi contribuiscono

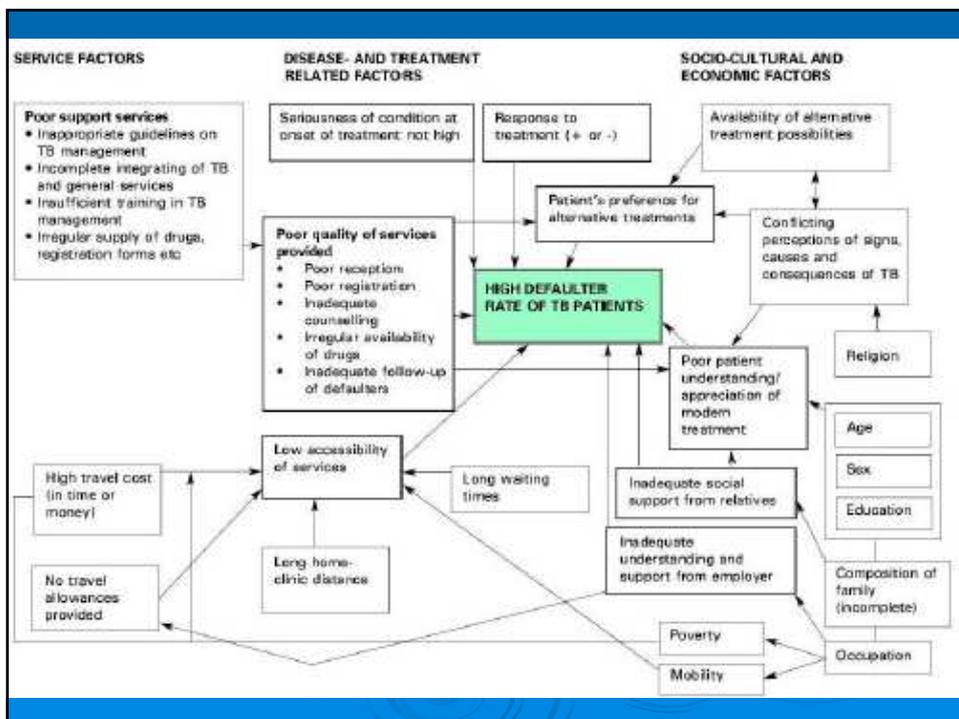
11



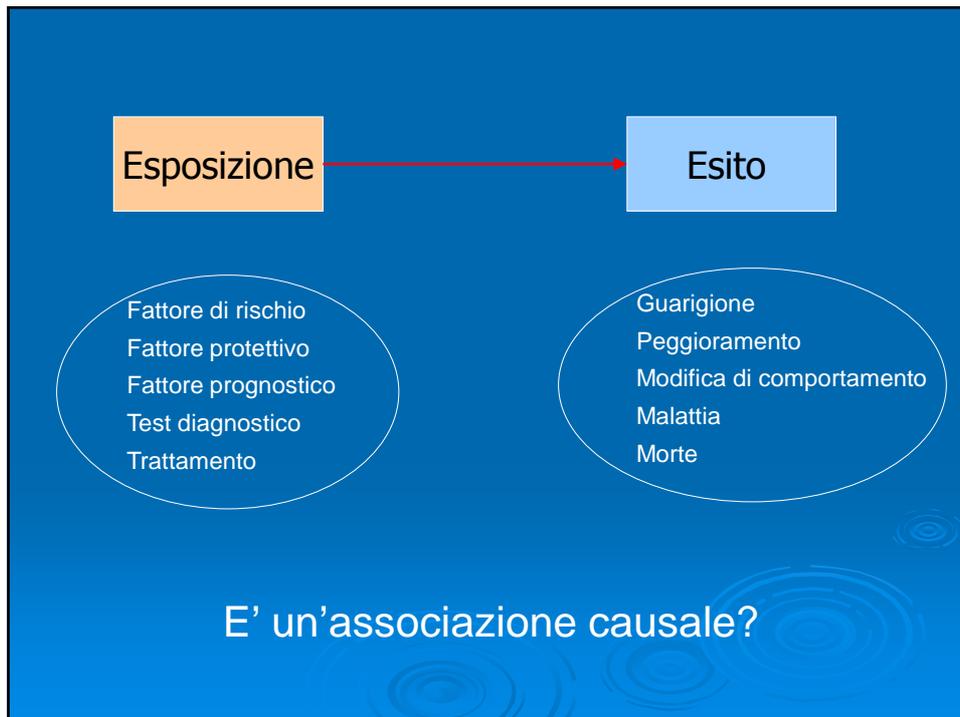
12



13



14



15

- Per studiare le relazioni causali, dobbiamo sapere che le cose non sono mai semplici come vorremmo e ...
- che se x (esposizione) e y (esito) sono associate, non è detto che x sia causa di y

16

Confondimento (confounding)

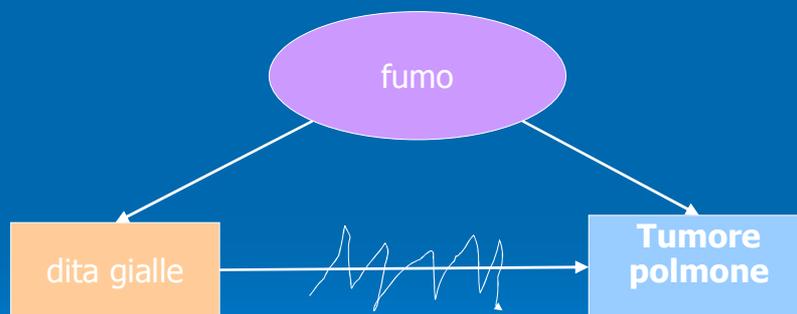
- Un *confounder* è una variabile associata con l'esposizione e, indipendentemente da quell'esposizione, è un fattore di rischio per l'outcome

... è quindi una variabile terza che si associa contemporaneamente sia con la variabile di esposizione che con quella di esito

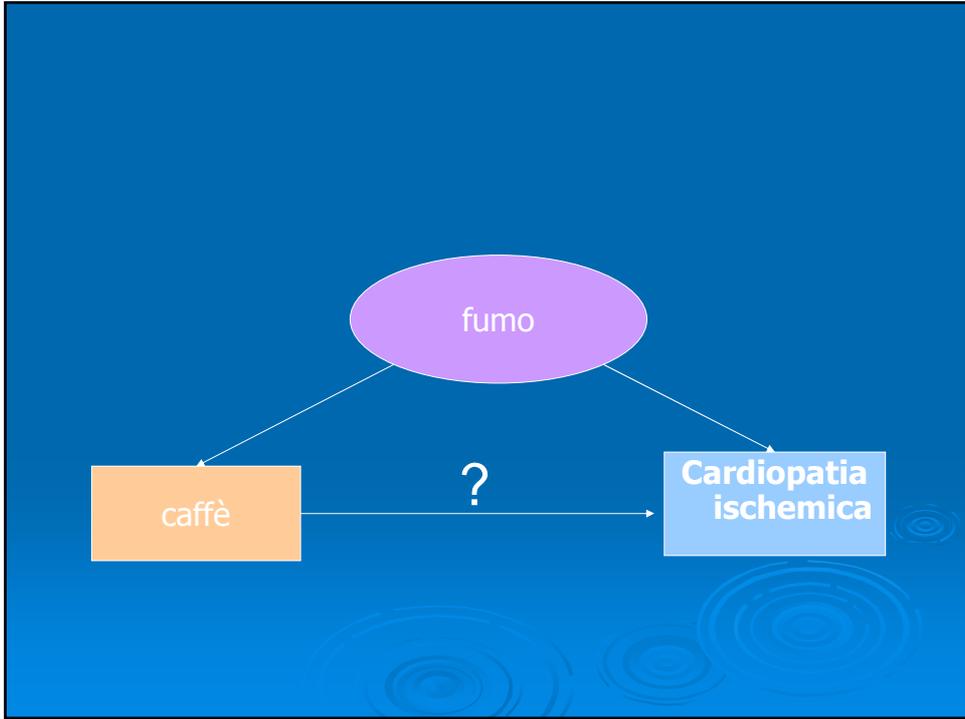
... il confounder può spiegare completamente o parzialmente l'associazione osservata tra esposizione-esito

17

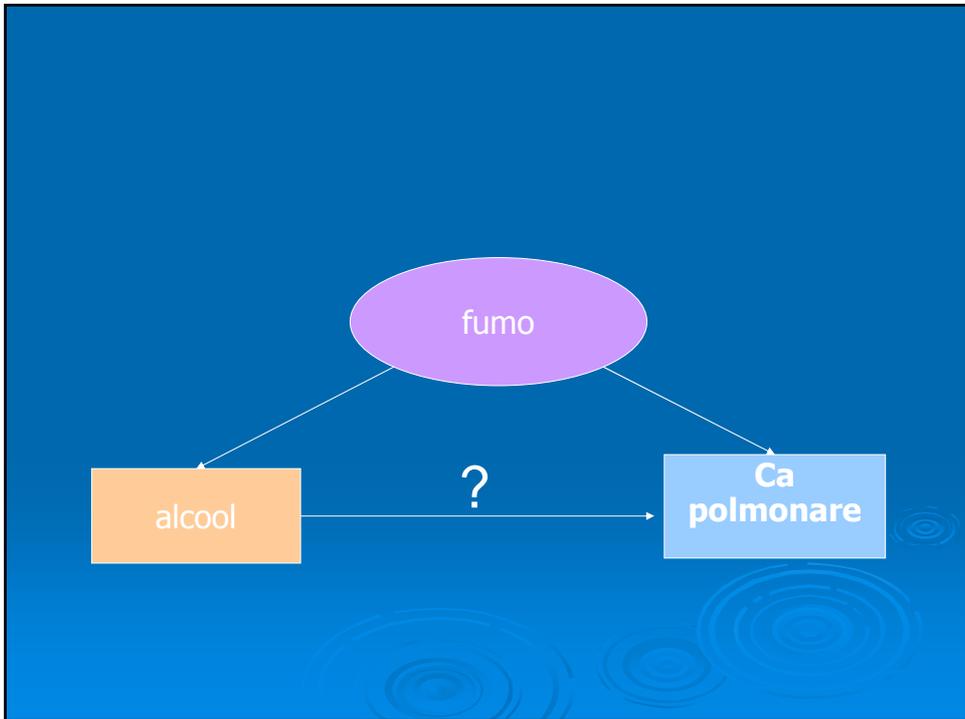
esempi di possibile confounding



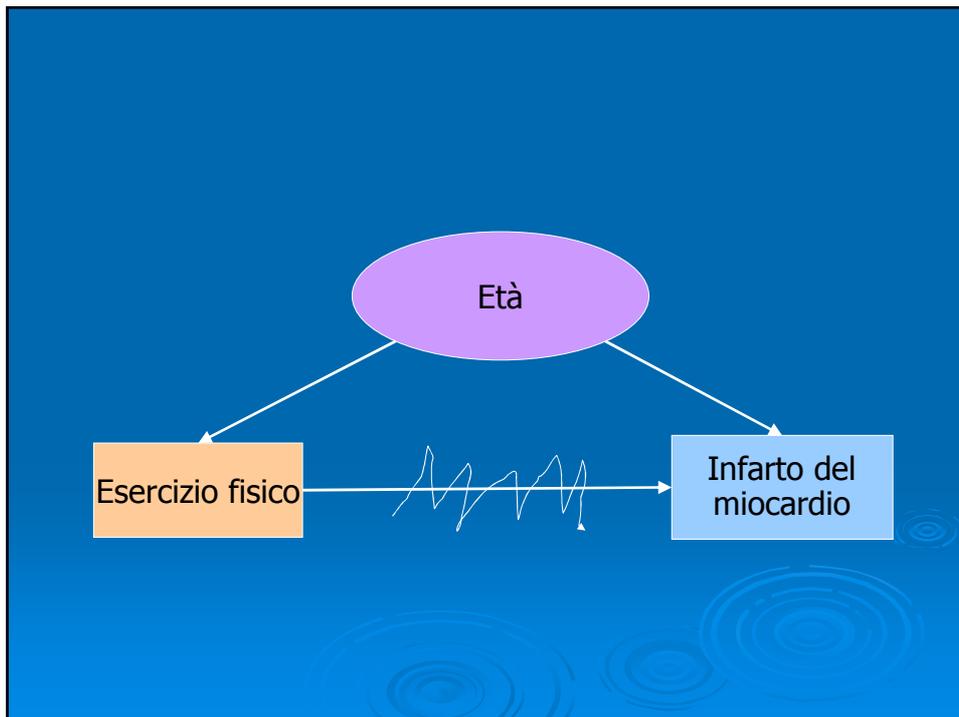
18



19



20



21

Il problema:
 il fattore confondente può essere sbilanciato tra i
 gruppi in studio



È probabile che chi pratica attività fisica abbia età
 diversa da chi non lo pratica → i due gruppi di
 esposizione sono quindi sbilanciati per età

Età si associa al rischio di infarto del miocardio

22

- distorsione dei risultati:
 - non riconoscimento di un'associazione
 - dimostrare un'associazione che non c'è
 - stima errata della forza dell'associazione

23

Studi osservazionali vs studi sperimentali

- È un fenomeno importante in particolare negli **studi osservazionali** → il controllo del confondimento è obbligatorio!

24

gestire il *confounding*

1) Nella fase di disegno dello studio

- Il ricercatore dovrebbe essere cosciente della presenza di *confounders* e capace di controllarli
- Per prima cosa fare un elenco di variabili (come sesso ed età) che possono influenzare la relazione esposizione-outcome

25

Due strategie nella fase di disegno

- A) Restrizione
- B) Matching (appaiamento)

A) Restrizione:

si limita l'esecuzione dello studio ad una fascia di popolazione con determinate caratteristiche per un fattore confondente → nei criteri di inclusione specificare un valore del potenziale *confounder* ed escludere tutti coloro che hanno un diverso valore

Es: esercizio fisico vs infarto del miocardio
includo solo soggetti <50 anni.

26

Restrizione:

➤ Vantaggi

- Semplice
- Si concentra solo sui soggetti importanti per il quesito che mi pongo

➤ Svantaggi

- Limita la generalizzabilità
- Limita la fattibilità → può rendere difficile raggiungere un'adeguata numerosità campionaria (a furia di essere selettivo, posso rimanere con pochi soggetti)

27

B) Matching

(principalmente in studi caso-controllo)

- Faccio in modo che esposti/non esposti (casi/controlli) abbiano uguali caratteristiche per il fattore confondente

se età e sesso, ad ogni soggetto in studio (esposto/caso) corrisponderà un altro soggetto non esposto/controllo di uguale età e sesso

Es: in studio di coorte su esercizio fisico come predittore di infarto, per ogni esposto di una determinata età dovrò arruolare un non esposto della stessa età

Se caso-controllo ogni caso (paziente con infarto) viene associato ad uno o più controlli della stessa età

28

Matching

- Può eliminare l'influenza di forti *confounders*

Svantaggi:

- Richiede di prendere decisioni presto rispetto a quali variabili siano predittori e quali *confounders*
- Prende molto tempo e può essere logisticamente difficile da gestire se devo controllare per molti *confounders*

29

Come gestire il confondimento

A) Restrizione

B) Matching (appaiamento)

C) Randomizzazione

D) Stratificazione

E) Aggiustamento
(analisi multivariata)

**In fase di
disegno**

**In fase di
analisi**

30