Glossario dei termini per la descrizione-valutazione dell'efficacia clinico-epidemiologica degli esami di laboratorio*

Paola Pezzati[1], Fiamma Balboni[2], Maria Stella Graziani[3]
[1]Dipartimento Diagnostica di Laboratorio, Laboratorio Generale, Azienda Ospedaliera-Universitaria Careggi, Firenze
[2]Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche, Istituto Fiorentino di Cura e Assistenza, Firenze
[3]Laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche ed Ematologiche, Ospedale Civile Maggiore, Azienda Ospedaliera-Universitaria Integrata di Verona

ABSTRACT

Glossary of the terms used for the description and the evaluation of the diagnostic and epidemiological efficacy of laboratory tests. This concise glossary is meant to give to the journal readers a useful tool to evaluate clinical trials and papers reporting on the diagnostic performance of laboratory tests. A critical evaluation of the existing literature is a fundamental resource for evidence-based laboratory medicine: the glossary describes the most frequently used terms, supporting thus a full comprehension of the published results.

Questo sintetico glossario era stato inizialmente presentato come appendice alla rassegna "Iperomocisteinemia e rischio cardiovascolare: stato dell'arte", che compare in questo fascicolo di *Biochimica Cinica***. Essendo i termini inclusi nel glossario pertinenti alla massima parte dei lavori relativi alla valutazione dell'efficacia clinico-epidemiologica degli esami di laboratorio che compaiono su questa rivista e allo scopo di sottolinearne tale sostanziale universalità, si è deciso di presentarlo congiuntamente alla rassegna, ma da essa scorporato, fornendo in tal modo al lettore uno strumento di possibile utilizzo allargato e svincolato dallo specifico analita.

Analisi secondo il principio dell'intenzione al trattamento ("intention to treat")

Quando si realizza uno studio di intervento, l'analisi dei dati deve essere effettuata: 1) su tutti i partecipanti inizialmente reclutati, indipendentemente dal fatto che essi siano realmente rimasti all'interno dello studio fino alla conclusione del "follow-up", 2) analizzando ogni soggetto secondo il gruppo assegnato alla randomizzazione, indipendentemente dal fatto che abbia o non abbia assunto tale trattamento. L'analisi secondo il principio dell'intenzione al trattamento può essere condotta esclusivamente se è noto l'esito finale di ogni soggetto. I soggetti che lasciano lo studio durante il "follow-up" (detti "drop out"), di conseguenza, devono essere valutati con grande attenzione, in quanto il loro comportamento potrebbe derivare da motivi legati alla malattia (gravità) o trattamento (effetti collaterali) e la loro esclusione dall'analisi potrebbe portare una distorsione (bias) della stima dell'efficacia del trattamento e della sua applicabilità sulla popolazione, in quanto tali soggetti potrebbero essere sistematicamente diversi da quelli che hanno completato il "follow-up".

Aumento del rischio assoluto (ARI) (detto anche: aumento assoluto del rischio)

Rappresenta la differenza nel rischio assoluto fra il gruppo sperimentale e il gruppo di controllo. Si tratta di un parametro che non dà informazioni sull'aumento proporzionale tra i due gruppi; per avere quest'ultima informazione bisogna calcolare l'aumento del rischio relativo.

Aumento del rischio relativo (RRI) (detto anche: aumento relativo del rischio)

È l'incremento proporzionale del rischio tra i soggetti che fanno parte del gruppo sperimentale rispetto a quello presente tra i soggetti del gruppo di controllo. Un valore superiore a zero indica un aumento del rischio; un valore negativo ha il significato di effetto benefico o protettivo; un valore pari a zero indica la mancanza di differenza tra i due trattamenti (o esposizioni).

Bias

Errore sistematico, distorsione o scostamento dalla realtà, attribuibile ad aspetti metodologici della fase di disegno o di analisi di uno studio. I bias sono ridotti al minimo negli studi randomizzati e in doppio cieco grazie alla randomizzazione, alla cecità, all'analisi secondo il principio dell'intenzione al trattamento.

Bias di pubblicazione ("publication bias")

Distorsione esistente nella letteratura medica dovuta al fatto che tendono ad essere pubblicati piu' facilmente

**Tratto da Clinical Evidence (Edizione italiana) ©2003-2010 AIFA-Agenzia Italiana del Farmaco-BMJ Publishing Group, Zadig-Centro Cochrane Italiano.*
***Pezzati P, Balboni F, Graziani MS. Iperomocisteinemia e rischio cardiovascolare: stato dell'arte. Biochim Clin 2010;34:173-86.*

gli studi che hanno prodotto risultati positivi; in altri termini, i dati presenti in letteratura tendono ad enfatizzare i risultati positivi. L'influenza di tale bias deve tuttavia essere valutata caso per caso.

Bias di selezione ("selection bias")

Distorsione dovuta alle modalità con cui è stato selezionato il gruppo di soggetti che partecipa ad uno studio, introducendo differenze sistematiche nell'arruolamento con conseguente non comparabilità nelle popolazioni.

Bias di misurazione

Distorsione dovuta al fatto che i metodi di misurazione (nel senso generico del termine) non sono validi. Un caso particolare di bias di misurazione è il "detection bias", dovuto a differenze sistematiche nella valutazione degli esiti a causa di classificazioni errata dell'esito stesso.

"Dilution bias" ("regression dilution")

Bias dovuto alla combinazione di una serie di fattori che si realizzano nei lunghi periodi di tempo: variabilità intraindividuale di un analita, errori nelle misurazioni, variazioni nei metodi di misura. L'insieme dei fattori fa sì che la misurazione, ad esempio di un fattore di rischio, alla "linea di base" possa non essere corrispondente a quelle eseguite a distanza di tempo.

Dimensione dell'effetto ("effect size")

Quantificazione della grandezza di un effetto. Per misurare la dimensione di un effetto vengono usati molti metodi: ne sono un esempio il rischio relativo, l'"odds ratio" (per esiti dicotomici), la differenza media standardizzata e la differenza pesata (per variabili quantitative).

Disegno di studio

Dal punto di vista del disegno uno studio può essere classificato come primario (se prevede la raccolta di informazioni originali) o secondario (se fa la revisione di uno o più studi primari). Uno studio primario può essere: 1) osservazionale: il ricercatore non interviene, ma si pone come osservatore degli eventi nei gruppi in studio, 2) sperimentale (detto anche "di intervento"): il ricercatore interviene cercando di influenzare la frequenza degli eventi; il classico studio sperimentale è lo studio o "trial" randomizzato, 3) controllato: con almeno 2 gruppi di soggetti che subiscono interventi diversi, 4) non controllato: manca un gruppo di controllo.

A sua volta uno studio osservazionale, in base al suo svolgimento temporale, può essere: trasversale (i fatti non si svolgono nel tempo, ma sono rilevati in un breve periodo che si assume come istantaneo: "cross sectional") oppure longitudinale, se i fatti si svolgono nel tempo. Quest'ultimo può essere studio longitudinale di coorte, se il reclutamento dei pazienti avviene sulla base dell'esposizione e successivamente viene misurato l'esito, o studio longitudinale caso-controllo, in cui il reclutamento dei pazienti avviene sulla base dell'esito e si misura a posteriori la esposizione.

Uno studio sperimentale, a sua volta, può essere randomizzato, quando l'assegnazione ai gruppi (bracci dello studio) avviene in modalità casuale, oppure quasi randomizzato, quando l'assegnazione ai trattamenti avviene con metodi o non completamente casuali o comunque facilmente decodificabili, o, infine, non randomizzato, quando l'assegnazione ai trattamenti avviene secondo criteri non casuali.

Uno studio secondario, infine, può essere una revisione tradizionale oppure una revisione sistematica, ovvero un'analisi della letteratura scientifica caratterizzata da un protocollo esaustivo e riproducibile, grazie al quale gli articoli rilevanti sono valutati criticamente per rispondere ad un preciso quesito clinico.

Eterogeneità

Termine che, nelle metanalisi, indica l'esistenza di differenze tra gli studi. Può essere dovuta all'utilizzo di metodi statistici differenti negli studi primari (eterogeneità statistica) o al fatto che le valutazioni sono state effettuate su differenti tipi di pazienti, di trattamenti o di esiti (eterogeneità clinica). L'eterogeneità può rendere inaffidabile o inappropriata la combinazione quantitativa dei dati prodotti dai vari studi. La presenza di eterogeneità in una metanalisi viene studiata dagli Autori con appositi test statistici e, se confermata, indirizza gli Autori, per l'analisi statistica, verso l'utilizzo di modelli ad effetti variabili (detto anche modello ad effetti casuali o "random effects").

Evento

Con il termine evento ci si riferisce al verificarsi in uno studio di un esito dicotomico (vivo/morto; migliorato/peggiorato).

Falso negativo

Un falso negativo è un risultato errato in un esame diagnostico, tale per cui un soggetto affetto dalla condizione/malattia indagata ha un risultato negativo all'esame diagnostico effettuato per rilevarne la presenza.

Falso positivo

Un falso positivo è un risultato errato in un esame diagnostico, tale per cui un soggetto non affetto dalla condizione/malattia indagata ha un risultato positivo all'esame diagnostico effettuato per rilevarne la presenza.

Fattori di confondimento

Elementi che, in uno studio, interferiscono con la misura dell'effetto, inserendosi nella catena degli eventi e provocando un errore nella misurazione dell'effetto stesso. Quando è presente uno o più fattori di confondimento non si può avere la certezza che la dimensione dell'effetto sia totalmente attribuibile all'intervento.

Negli studi randomizzati, la randomizzazione assicura che l'eventuale presenza di un fattore di confondimento abbia ugual peso nei diversi bracci dello studio (braccio trattamento/trattamenti e braccio controllo). In tutti gli

studi non randomizzati diventa cruciale il controllo dei fattori di confondimento tramite tecniche quali l'appaiamento o "matching" (ad ogni soggetto scelto si affianca un altro simile per caratteristiche quali sesso, età, condizione sociale), la restrizione (si includono solo certe sottoclassi, ad es. maschi, fumatori, anziani), la stratificazione (viene tenuta fisso un parametro, ad es. l'età, e si studia l'effetto di altre variabili).

Fattori di rischio

Vengono definiti fattori di rischio tutti quei fattori (parametri, elementi) che influenzano la salute ed il rischio di sviluppo di malattia nella popolazione. Il termine ha significato ampio, indicando sia esposizioni causali, incluse nel complesso di fattori che determinano una data malattia, sia fattori che sono solo indicatori di esposizione, essendo associati ad una o a più esposizioni causali.

Gruppo di controllo

È il gruppo con cui si confronta un gruppo di interesse in uno studio: negli studi prospettici non randomizzati il gruppo di controllo è costituito da soggetti non esposti; negli studi caso-controlli da soggetti non affetti dalla condizione studiata; negli studi sperimentali da pazienti che non ricevono il trattamento valutato. Nel caso di uno studio randomizzato i pazienti del gruppo di controllo sono assegnati a ricevere o il trattamento ritenuto la terapia standard per la patologia oppure un placebo oppure nessun trattamento (in questo caso si parla di "gruppo non trattato").

"Hazard ratio" (HR)

Esprime il rapporto tra rischi nelle analisi di sopravvivenza, ovvero esprime, in un periodo di "follow-up" definito, i rapporti tra i rischi di un evento (morbilità o mortalità) in un gruppo di soggetti trattati rispetto ad un altro di non trattati.

Incidenza

Si tratta della frequenza di comparsa, in un periodo di tempo definito, di nuovi casi all'interno di una popolazione prestabilita.

Intervallo di confidenza

Intervallo di valori, calcolato dai dati del campione, che con una probabilità (calcolata al 95% o al 99% o altro) permette di essere nel giusto affermando che il vero valore del parametro studiato è compreso nell'intervallo stesso. Poiché uno studio non analizza mai la popolazione intera, ma un campione di essa, i risultati ottenuti non sono il "valore vero" della popolazione generale, ma una stima di esso. Un intervallo di confidenza al 95% i cui limiti cadano dalla stessa parte rispetto ai valori di indifferenza (zero per le differenze, uno per i rapporti) permette di concludere per una significatività dell'effetto del trattamento. L'ampiezza dell'intervallo di confidenza dipende da: 1) numerosità del campione studiato; varia infatti proporzionalmente al variare della numerosità del campione (l'intervallo di confidenza dunque è legato alla potenza dello studio: sarà tanto più stretto e, di conseguenza la precisione della stima tanto maggiore, quanto più lo studio è potente), 2) la variabilità che il fenomeno studiato ha all'interno della popolazione, 3) livello di confidenza prescelto: limiti di confidenza al 95% sono, a parità di tutte le condizioni, più stretti di limiti al 99%.

Metanalisi

È la combinazione quantitativa dei dati provenienti da diversi studi realizzata, grazie a specifiche tecniche statistiche, nell'ambito di una revisione, che può essere o no sistematica. La combinazione dei dati dei singoli studi non si realizza come semplice somma dei risultati dei singoli studi come se fossero un unico esperimento, ma assegnando alle stime dell'effetto ottenute in ogni singolo studio un peso proporzionale sia alla numerosità del campione (gli studi più grandi hanno un peso maggiore degli studi più piccoli), sia alla frequenza degli eventi osservati (peso maggiore agli studi con maggior numero di eventi).

Misura degli esiti ("outcome")

L'esito di un intervento in un gruppo viene solitamente espresso come proporzione di soggetti con esiti favorevoli o sfavorevoli rispetto al totale dei soggetti considerati (variabili qualitative) o come media di un certo parametro di interesse tra i soggetti del gruppo (variabili quantitative). Il confronto tra due gruppi ha come misura il rapporto o la differenza tra proporzioni (variabili qualitative) o la differenza tra medie (variabili quantitative). Rischio e "odds" sono entrambi misure di frequenza: la frequenza con cui si presenta un fenomeno, un evento, una caratteristica.

Misure degli esami diagnostici

Nell'ambito della misurazione della accuratezza diagnostica degli esami si utilizzano le seguenti definizioni:

- sensibilità: è la probabilità che, data la presenza di malattia, l'esame per rilevarla sia positivo,
- specificità: è la probabilità che, data l'assenza di malattia, l'esame per rilevarla sia negativo,
- valore predittivo positivo: è la probabilità di malattia dopo che si è eseguito l'esame nel caso in cui esso sia positivo,
- valore predittivo negativo: è la probabilità di malattia dopo che si è eseguito l'esame nel caso in cui esso sia negativo.

Da notare inoltre che:

- l'aumento della sensibilità dell'esame tende a ridurre la frequenza dei falsi negativi, dunque ad aumentare il potere predittivo dell'esame in caso di esito negativo; un esame sensibile è utile per escludere, se negativo, la presenza della malattia;
- l'aumento della specificità dell'esame tende a ridurre la frequenza dei falsi positivi, dunque ad aumentare il potere predittivo dell'esame in caso di esito positivo; un esame specifico è utile per confermare, se positivo, la presenza di malattia;

- si definisce “rapporto di verosimiglianza” [(“likelihood ratio” (LR)] il rapporto tra la frequenza con cui un certo valore dell’esame si presenta tra i malati e la frequenza con cui lo stesso valore si presenta nei sani.

Misure di associazione

Le misure di associazione quantificano la relazione esistente tra un fenomeno (esito clinico, malattia, morte) e l’esposizione ad un particolare fattore causale di malattia o ad un trattamento. Esistono due principali misure di associazione: 1) assolute, come riduzione del rischio assoluto e il suo reciproco numero di casi da trattare (NNT), 2) misure relative, come la riduzione del rischio relativo, il rischio relativo e l’“odds ratio”, che misurano il rapporto tra esposti e non esposti nella frequenza di comparsa del fenomeno studiato.

Le misure assolute indicano l’effetto assoluto di un intervento (ad es. quanti casi in meno di una certa malattia si possono ottenere eliminando un fattore eziologico). Le misure relative danno una misura della forza dell’associazione, ma non permettono di valutare l’effetto assoluto di un intervento, che dipende, oltre che dalla forza dell’associazione, dalla frequenza di base di quella determinata malattia/condizione in una certa popolazione.

Modello ad effetti casuali (“random effects”)

Modello di metanalisi che considera i lavori primari selezionati come un campione casuale di tutti i possibili studi sull’argomento. In questo caso vengono inglobate nelle stime entrambe le componenti della variabilità, quella all’interno dei singoli studi e quella tra studi diversi.

Modello ad effetti fissi (“fixed effects”)

Modello di metanalisi che considera i lavori selezionati come frutto di una ricerca esaustiva, cioè come la popolazione di tutti i lavori esistenti. L’unica fonte di variabilità è quindi la variabilità entro gli studi, mentre non viene presa in considerazione la variabilità tra gli studi.

Numero di casi da trattare (“number needed to treat”)

È una misura dell’efficacia di un trattamento e indica il numero di pazienti che devono ricevere uno specifico trattamento, anziché il trattamento di controllo, perché uno di loro ne tragga beneficio. Piu’ piccolo è il suo valore, maggiore è l’efficacia del trattamento e viceversa. Un NNT con valore pari a 2 o 3 indica che basta trattare 2 o 3 pazienti perché uno dei pazienti ne tragga beneficio.

Numero di casi da trattare per osservare un evento avverso [“number needed to harm” (NNH)]

È una misura del danno che può essere indotto da un trattamento e indica il numero di pazienti che devono ricevere uno specifico trattamento, anziché il trattamento di controllo, perché uno di loro abbia un effetto avverso. Maggiore è il suo valore, piu’ sicuro è il trattamento e viceversa.

“Odds” e “odds” ratio (OR)

“Odds” è un termine che generalmente non vien tradotto in italiano. Gli “odds” esprimono il grado di probabilità che un evento si verifichi rispetto alla probabilità che esso non si verifichi in un certo gruppo di soggetti. Il rapporto tra “odds” mette in relazione gli “odds” di due gruppi di soggetti e, in breve, deve essere interpretato nel seguente modo: se OR è >1 significa che la probabilità che l’evento si verifichi nel gruppo esposti è superiore alla probabilità che l’evento si verifichi nell’altro gruppo (non esposti). Per valori di OR <1 il significato è l’opposto, mentre per valori di OR =1 non esiste differenza tra i due gruppi. Conoscere il valore di OR consente quindi di stimare in modo immediato, anche se non proprio intuitivo, l’eventuale presenza di una associazione tra esposizione (o trattamento) e patologia. Il valore dell’OR deve essere interpretato nel contesto del relativo intervallo di confidenza, cioè di quell’intervallo numerico in cui rientra il valore reale dell’OR, con una sicurezza (confidenza) del 95%. Da notare che qualora i valori dell’intervallo di confidenza includano il valore 1 (ovvero il valore di non differenza tra i gruppi), l’OR deve essere interpretato come risultato non in grado di rivelare una differenza tra i gruppi, nel caso in cui, invece, i valori dell’intervallo di confidenza siano entrambi superiori o inferiori ad 1, l’OR rivela una differenza tra i gruppi.

Placebo

È un trattamento biologicamente inerte che viene somministrato ai pazienti di un gruppo di controllo in uno studio sperimentale, allo scopo di eliminare la possibilità che i soggetti che non ricevono un trattamento attivo siano influenzati dalle proprie aspettative. L’impiego del placebo ha quindi lo scopo di stimare l’effetto del principio attivo al netto degli effetti psicologici legati all’atto terapeutico. Tale trattamento deve essere indistinguibile (per caratteristiche di sapore, colore, tipologia di preparato, via di somministrazione) dal trattamento valutato nello studio.

Potenza statistica

È la capacità dello studio di mostrare come significativa una differenza, effettivamente esistente, tra due trattamenti. Tale capacità dipende dal numero di eventi che si verificano in uno studio e dal numero di soggetti inclusi nel campione. Quanto più uno studio è dotato di potenza, tanto meno probabile è il rischio di giudicare non significativa una differenza invece esistente; in altri termini, uno studio potente produce dati più affidabili.

Prevalenza

Si tratta della proporzione di persone che fanno parte di una popolazione definita, in un momento determinato, affette da una certa condizione.

Randomizzazione

Assegnazione casuale dei soggetti inclusi in uno studio a uno dei gruppi di trattamento o ad una certa suc-

cessione di trattamenti. La randomizzazione ha lo scopo di rendere tendenzialmente simili i gruppi per le loro caratteristiche, sopratutti per i fattori prognostici e di risposta alla terapia, noti ed ignoti. La randomizzazione consente l'applicabilità dei modelli probabilistici su cui si basa, dal punto di vista metodologico, l'intero studio. In questo modo le differenze eventualmente osservate tra i gruppi di pazienti possono essere attribuite al trattamento. Un caso particolare è dato dalla cosidetta randomizzazione "a cluster" in cui non vengono randomizzati singoli pazienti, ma gruppi di pazienti, ovvero l'unità di randomizzazione non è il singolo soggetto, ma il gruppo di soggetti.

Rapporto di verosimiglianza ("likelihood ratio")

È il rapporto tra la frequenza con cui un certo valore di un esame diagnostico si presenta tra i portatori di una certa malattia e la frequenza con cui lo stesso valore si presenta nei soggetti non affetti da malattia. Rappresenta un moltiplicatore che consente di passare dalla probabilità di malattia a priori alla probabilità di malattia a posteriori. Il LR di un risultato positivo di un esame ha generalmente un valore >1 ovvero incrementa la probabilità di malattia. Il LR di un risultato negativo ha generalmente valore <1 ovvero riduce la probabilità di malattia.

Revisione sistematica

Si tratta di una tipologia di lavoro scientifico che ha lo scopo di ricercare, raccogliere e valutare i lavori primari, relativi ad uno specifico quesito clinico, in modo sistematico, cioè caratterizzato da un metodo esplicito e riproducibile. Inoltre, le revisioni sistematiche hanno lo scopo di fornire, se appropriata e fattibile sulla base delle caratteristiche degli studi primari, una sintesi statistica (metanalisi). Infine, si tratta di lavori che forniscono un'interpretazione critica dei dati, anche alla luce delle diversità (eterogeneità) statistiche o cliniche, emerse durante la valutazione degli studi primari.

Le metanalisi esprimono il risultato ottenuto tramite una "misura di associazione", che quantifica la relazione esistente tra un fenomeno (es. la patologia vascolare ischemica e trombotica) e un'esposizione. Tale stima ha il vantaggio di offrire una stima dell'effetto medio dell'intervento e di dare una idea precisa della forza dell'associazione. Una misura di associazione comunemente usata nelle metanalisi è il rapporto tra "odds" (OR).

Riduzione del rischio assoluto (ARR) (detto anche: riduzione assoluta del rischio)

Rappresenta la differenza nel rischio assoluto fra gruppo di controllo e gruppo sperimentale. Si tratta di un parametro che non fornisce informazioni sulla diminuizione proporzionale tra i due gruppi: per ottenere tale informazione è necessario calcolare la riduzione del rischio relativo.

Riduzione del rischio relativo (RRR) (detto anche: riduzione relativa del rischio)

È la riduzione proporzionale del rischio tra i soggetti che fanno parte del gruppo sperimentale rispetto a quello presente tra i soggetti del gruppo di controllo. La ARR (differenza di rischi tra i due gruppi) viene rapportata al rischio del gruppo di controllo e espressa in termini percentuali. Un valore superiore a zero indica una riduzione del rischio, mentre un valore negativo ha il significato di un incremento di rischio; un valore pari a zero indica mancanza di differenza tra i due trattamenti.

Rischio assoluto (AR)

Il rischio assoluto è dato dal numero di nuovi casi di malattia in un certo periodo di tempo rapportato al numero di soggetti a rischio all'inizio del periodo. Indica la probabilità che un individuo presenti l'evento studiato nel corso di un periodo di tempo specificato. Nel caso di due gruppi, deve essere calcolato distintamente nel gruppo dei trattati e nel gruppo dei non trattati. Il suo valore può variare da 0% a 100%.

Rischio relativo ["risk ratio" (RR)]

Il RR è il rapporto tra AR di un evento in due gruppi (trattati e non trattati). Il RR si valuta negli studi di coorte o negli studi controllati e randomizzati ed esprime la forza dell'associazione fra il trattamento e la malattia. Un valore >1 indica un aumento del rischio legato al trattamento o all'esposizione, mentre un valore <1 ha il significato di un effetto benefico o protettivo. Un valore uguale a 1 indica la non differenza tra i due trattamenti.

Statisticamente significativo

Espressione usata per indicare una bassa probabilità che le differenze osservate nei campioni studiati siano erroneamente attribuite al caso. Per convenzione, come valore soglia si fa riferimento al livello di significatività del 5% ovvero la probabilità, calcolata a posteriori, che il risultato si sia verificato per caso, se fosse vera l'ipotesi di partenza che non esiste differenza tra i due trattamenti/esposizioni (ipotesi nulla), è inferiore al 5%. Ogni ricercatore può individuare la propria soglia di significatività in base al grado di certezza con cui si vuole escludere che l'eventuale differenza trovata sia attribuibile al caso.

Studio caso-controllo

È un disegno di studio che confronta un gruppo di persone che hanno manifestato la malattia (casi) con un gruppo di persone che non hanno manifestato lo stesso evento/malattia (controlli) rispetto alla presenza/assenza di fattori rischio sospettati di poter determinare la malattia. Si tratta di un disegno necessariamente retrospettivo in cui i due gruppi devono venir costruiti in modo da poter essere simili per la maggior parte delle variabili rilevate (età, sesso, condizioni socio-economiche) tranne che per la presenza della patologia. Si tratta di studi relativamente economici e rapidi, ma ad alto rischio di bias per la difficoltà di scelta di controlli adeguati.

Studio di coorte

È un disegno di studio non sperimentale realizzato su

uno o più gruppi di soggetti (coorti). All'interno di una coorte i soggetti hanno in comune, al momento dell'arruolamento, una o più caratteristiche. Lo studio può essere sia retrospettivo (su dati storici) che prospettico. Può esistere o mancare una coorte di controllo. Qualora si tratti di studio di coorte controllato sono messe a confronto almeno due coorti di soggetti, definite dalla presenza o dalla assenza di una esposizione. Le coorti sono seguite nel tempo per valutare se e in che misura esse differiscano in termini di frequenza di sviluppo di una malattia/condizione (esito) in funzione della presenza/assenza dell'esposizione. Le misure dell'effetto sono solitamente i rischi oppure i tassi di incidenza ed i relativi rapporti (rischi relativi).

Studio di coorte prospettico

È uno studio di coorte che segue i partecipanti nel tempo, il reclutamento si svolge nel presente e il "follow-up" è nel futuro. Viene considerato più affidabile dello studio di coorte retrospettivo, che, invece, ricostruendo attraverso documenti la storia dei soggetti (reclutamento e "follow-up" nel passato), è maggiormente soggetto a bias.

Studio caso-controllo di tipo "nested" (nidificato)

È la combinazione di uno studio di coorte con uno studio caso-controllo. I casi sono individuati all'interno di una coorte e i controlli sono selezionati all'interno della medesima coorte.

Studio randomizzato ("trial" randomizzato)

Lo schema di base di uno studio randomizzato è caratterizzato dalle seguenti fasi: 1) individuazione di un campione di soggetti da un gruppo più ampio (teoricamente l'intera popolazione dei pazienti con la patologia in esame). I pazienti sono selezionati secondo i criteri prefissati di inclusione ed esclusione dallo studio (eleggibilità); 2) i soggetti sono divisi in due o più gruppi secondo un procedimento casuale (randomizzazione) la cui chiave di lettura non deve essere interpretabile o comprensibile ("allocation concealement" o mascheramento). I diversi gruppi (bracci del trattamento) vengono quindi sottoposti ai rispettivi interventi. Nel caso di due gruppi, uno riceve il trattamento in esame (sperimentale) l'altro un trattamento di riferimento o il placebo. In alcuni casi, per preservare la validità dello studio, né i clinici né i pazienti sono a conoscenza di quale gruppo sta assumendo il trattamento sperimentale e quale il controllo (cecità). I due gruppi di pazienti vengono poi sottoposti ad interventi ulteriori, se necessario, e a identici controlli; 3) alla fine dello studio, come da programma del protocollo iniziale, vengono analizzati i risultati. In assenza di errori sistematici (bias) le differenze negli esiti possono essere attribuite al tipo di intervento in sperimentazione.

Validità

Termine che può riferirsi a uno strumento di misurazione, indicando il grado di affidabilità di una misura, oppure a uno studio. Deve essere distinta in validità interna e validità esterna (detta anche generalizzabilità). La validità interna di uno studio si riferisce al rispetto delle regole metodologiche per disegno, conduzione e analisi dello studio, ovvero alla sua solidità e rigore; la validità esterna si riferisce a trasferibilità, generalizzabilità e applicabilità dei risultati dello studio alla popolazione generale nella pratica clinica.

Valore predittivo negativo

Indica la probabilità che, dato un soggetto con esame diagnostico con esito negativo, sia corretta l'attribuzione di quel soggetto alla categoria dei non affetti da una certa malattia.

Valore predittivo positivo

Indica la probabilità che, dato un soggetto con esame diagnostico con esito positivo, sia corretta l'attribuzione di quel soggetto alla categoria degli affetti da una certa malattia.

Vero negativo

Un vero negativo è un risultato corretto di un esame diagnostico, tale per cui un soggetto non affetto dalla patologia/condizione studiata ha un risultato negativo dell'esame diagnostico effettuato per rilevarne la presenza.

Vero positivo

Un vero positivo è un risultato corretto di un esame diagnostico, tale per cui un soggetto affetto dalla patologia/condizione studiata ha un risultato positivo dell'esame diagnostico effettuato per rilevarne la presenza.