

# IRONMEN 2024

**DOCENTE**  
**Prof. Maurizio Menichelli**

## Metodologia della Ricerca Clinica in Medicina

**10 | 11 | 12**  
**Ottobre 2024**

**Roma**  
**Spaces Laurentina**



**Statistica applicata su letteratura scientifica con STATA 18**

**Workshop di Meta-Analisi con CMA 3.0**

**Workshop di Network Meta-Analisi con STATA 18 (Network package)**

**DOCENTE**

**Prof. Maurizio Menichelli**

**Direttore U.O.C. di Cardiologia Ospedale Spaziani, Frosinone**

Specializzato in Medicina Interna e Cardiologia

Post-doctoral fellow presso la cardiologia interventistica della Stanford University-Palo Alto-US

Diploma di studi statistici avanzati PASS presso "the Institute for Statistics

Education" Virginia -US. Ha pubblicato su riviste internazionali quali NEJM, Lancet, Circulation;JACC,EHJ

Caro collega

Ognuno di noi, nelle nostre rispettive discipline mediche, è letteralmente "bombardato" da iniziative congressuali specialistiche che si occupano troppo e troppo spesso sempre degli stessi argomenti, molto di moda in un determinato momento. Eppure tutti noi condividiamo la necessità di qualcosa di diverso.

Tutti noi, leggiamo la nostra rispettiva letteratura e ci troviamo di fronte a delle conclusioni che gli articoli della letteratura scientifica riportano.

Spesso però, a queste conclusioni si arriva saltando da una sezione all'altra dell'articolo. Conclusioni dell'articolo che quindi vengono spesso necessariamente accolte senza la giusta dose di valutazione critica. Quello che obbliga il lettore medio a saltare parti importanti del lavoro è la paura di approdare in quelle "sabbie mobili", quei "buchi neri" rappresentati dalla sezione dei metodi statistici e da tutto quello che riguarda la metodologia scientifica con cui è stato concepito lo studio che ha dato origine all'articolo.

E' proprio questo lo scopo del corso di "Metodologia della ricerca clinica in medicina".

Avvicinare il lettore medio a quei concetti metodologici e statistici la cui conoscenza permette di valutare in modo critico la ricerca clinica svolta, ben sapendo che la lettura critica degli articoli scientifici costituisce uno dei pilastri della medicina basata sull'evidenza.

Un secondo obiettivo del corso, non meno importante a mio avviso, è quello di fornire gli strumenti più idonei che permettano ad ognuno di organizzare in modo razionale il proprio studio clinico.

Sono numerose le volte che ho sentito colleghi affermare che l'ultimo articolo pubblicato su una rivista importante era stato già da lui pensato esattamente così come è stato pubblicato. Non stento a crederlo. L'evidenza mi porta però a pensare che se l'articolo è stato pubblicato da altri e non da quel collega è perché a quel collega è mancato qualcosa. Quel qualcosa si può riassumere nella capacità di mettere insieme e gestire autonomamente tutte quelle piccole ma importanti competenze che servono a pubblicare uno studio clinico.

Purtroppo, non tutti hanno a disposizione un bibliografo, un esperto di scrittura di protocolli scientifici, un gestore informatico di base di dati, un esperto di comitato etico, una esperto medical writer che scrive per noi l'articolo e lo registra su ClinicalTrials.gov e per finire un biostatistico.

Eppure tutte queste competenze sono indispensabili e la loro acquisizione è alla base del lungo processo che ci porta da un' idea alla pubblicazione del lavoro scientifico.

Durante il corso saranno inoltre illustrati numerosi pacchetti software che se usati con competenza possono renderci la vita estremamente più facile e non arrivare alla metà stremati con la convinzione di non voler mai più ripetere una simile esperienza.

**Prof. Maurizio Menichelli**

### **8.30 Presentazione e rationale del corso**

Hai una buona idea? E ora?

Il lungo viaggio dall'idea alla pubblicazione

### **9.00 L'arte e la scienza della ricerca bibliografica**

**PubMed.gov:** PMC, NCBI, MESH

Software di gestione delle voci bibliografiche

**Gratis:** Zotero, Mendelay, Docear

**A Pagamento:** Endnote, Procite

#### **Focus su Endnote 20**

Primi Contatti con EndNote; Le Librerie di EndNote 20, PDF viewer, find full text, and annotation

Smart groups, Endnote click (once Kopernio), Manuscript matcher

Creare una bibliografia: Cite while you are writing (CWYW)

Se impieghi più di 3 minuti a scrivere una bibliografia di 50 voci sei nei guai: la magia CWYW

### **9.30 Pratica con: EndNote 21**

### **9.45 Stesura del protocollo passo dopo passo**

Alla ricerca del quesito perfetto: I criteri FINER

La scelta ottimale della popolazione: campionamento e arruolamento Ipotesi di ricerca e principi portanti

La scelta del disegno ottimale: Dallo studio osservazionale allo studio randomizzato. Tecniche di Randomizzazione: Randomization.com

Principi di etica da Norimberga alla dichiarazione di Helsinki

#### **ISAR REACT 5 protocol review**

### **10.30 Il Protocollo di studio: Registrazione e Comitato etico**

Stati Uniti vs Europa; Clinicaltrials.gov vs Clinical Trials Register“

Comitato etico: Che cosa si aspettano da voi?

Normativa; Come preparare una buona scheda di raccolta dati (CRF)

## **10.45 Gestione e condotta prima, durante, e dopo lo studio clinico**

Documenti essenziali

Le linee guida di buona pratica clinica (ICH-GCP) Operazioni standardizzate (SOPs). File dell'investigatore (ISF)

## **11.00 Come Salvare e Gestire i Vostri Dati**

### **Avvicinati a Filemaker 15**

Come Progettare un buon Database:

Campi, formati, liste valori, e scripts. Scopri la bellezza di un portale

Relazioniamoci: Uno a uno, uno a molti, e molti a molti. FileMaker go per IPAD

**Pratica con: FileMaker 15 software**

## **11.15 Come organizzare la tua raccolta di articoli Il Metodo Matrix**

Il Master folder e il suo contenuto:

Paper trail folder, Document folder, Matrix Folder, Synthesis folder

## **11.30 E' tempo di Scrivere il Protocollo**

Focus su video scrittura. Non mi dire che stai ancora usando Word?

Introduzione a Scrivener

Lavorare con le sinossi. Progettare con la lavagna di Scrivener Saliamo di livello:

L'Outliner. Gestire l'opzione di compilazione Alcune uniche proprietà di Scrivener

## ELEMENTI DI STATISTICA DI BASE

### **11.45 Tipi di variabili**

Nominali vs ordinali vs intervallari. Descrizione dei dati Misure di tendenza centrali; Misure di dispersione

Varianza, deviazione standard, errore standard, e intervalli di confidenza

Cenni di teoria delle distribuzioni: Uniforme, Normale, t, Chi-Quadro, F, Lognormale, Binomiale, Poisson

### **12.15 Rappresentazione grafica dei dati**

Distinzione tra errori e outliers Tavole di frequenza, Diagrammi a barre Istogrammi, istogrammi back to back Stem and Leaf Plot, Box Plot, Poligoni in frequenza Curve ROC, Radar Plot

### **12.45 Pausa pranzo**

### **13.45 Rudimenti di matematica per biostatici (Arianna di Molfetta)**

Notazioni più comuni, logaritmi, ed esponenziali

### **14.00 Basi della statistica inferenziale**

Ipotesi nulla ( $H_0$ ), Valori della p, Errore di I e II tipo

### **14.45 Dalla scelta del test statistico alla sua esecuzione**

T test, Welch test, Chi Quadro, ANOVA, MANOVA, ANCOVA, MANCOVA

### **15.30 Calcolo della Numerosità Campionaria**

Alfa, Beta, Effetto e Potenza. Software per il calcolo della numerosità campionaria

**Software dedicati SPSS Sample size, PASS 13, MINITAB, nQUERY, MedCalc**

### **16.00 E' ora di analizzare I tuoi Dati**

## **STATA 18 Workshop**

Input, Output and related file command

Open, clear, compress, do a do-file, import and export a database

Preferences and Edit options

Copy, edit, and general preferences

Database Management

Useful commands: describe, codebook, list, inspect, summarize, append and merge

Variables Management

Create, replace, order, rename, drop, sort

Project data analysis

Data analysis, graphs, descriptive statistics, math functions

## **9.00 Revisione concetti modulo base**

### **10.00 Regressione lineare**

Regressione lineare semplice, metodo dei minimi quadrati,

L'errore standard di regressione, coefficiente di determinazione  $R^2$ . Assunzioni del modello di regressione, interpretazione del modello di regressione e regressione lineare multipla

Costruzione del modello di regressione, trasformazioni e interazioni

Predittori qualitativi e misure di collinearità (Leverage, distanza di Cook, e Variance Inflation Factor (VIF). Misure di collinearità e overfitting

#### **Esercitazione con STATA 18**

### **11.30 Test Diagnostici**

Cenni di calcolo delle probabilità.

Analisi combinatoria, Assiomi della probabilità, Teorema di Bayes Sensibilità, Specificità, PPV, NPV, LikelihoodRatio, Curve ROC (AUC, Youden index, PAUC, Coefficiente di GINI e curve di Lorenz) Studio della concordanza: ICC, Kappa, Alfa di Cronbach Software MedCalc 18

### **12.00 Cenni di Epidemiologia Clinica**

Misure di efficacia. Risk Ratio, Odds Ratio, Rate Ratio Validità e Bias di informazione. Bias di selezione Confondimento, Interazione e modifica di effetto Mantel-Haenszel test, Breslow Day test

### **12.45 Pausa pranzo**

## **14.00 Regressione Logistica**

La regressione logistica in termini di analisi multivariata.

Proprietà della funzione logistica e motivo della sua diffusione Formula del modello logistica e sue applicazioni. Calcolo del rischio stimato di malattia a partire da un gruppo di variabili indipendenti “fitted” nel modello logistico. Calcolo ed interpretazione del rischio relativo (RR) o dell’odds ratio (OR). La funzione “Logit” e la sua interpretazione in termini di odds Il modello logistico e l’OR (Confounders and Interaction). Inferenza statistica attraverso la tecnica di massima verosimiglianza (Maximum Likelihood Techniques). La scelta tra modello condizionale e non condizionale L’inferenza nella MLA: The Likelihood Ratio Test e il Wald test. Guida alla scelta del modello: Diagrammi di causa e Gerarchizzazione ottimizzata. Valutazione della “Goodness of Fit” del modello logistico

### **Esercitazione con STATA 18**

## **16.00 Analisi della sopravvivenza**

Dalla Kaplan Mayer al modello di Cox esteso Data censored

La funzione di rischio e le sue proprietà

La “product limit formula”

Modelli esponenziali, Weibull, e Lognormali Log-Rank e statistiche di Peto

Modello dei rischi proporzionali di Cox

### **Esercitazione con STATA 18**

## **17.00 Regressione di Poisson e Binomiale Negativa**

La logica del modello di Poisson

Rapporto di tasso di incidenza

Modelli troncati

Modelli a zero inflazione

Applicazione dei modelli di Poisson con STATA

### **Esercitazione con STATA 18**

## **17.30 Stima e valutazione di efficacia in disegni di studio non sperimentali o osservazionali Propensity score analysis (PSA)**

Quando e perché usare l’analisi propensity score



Tre metodi comunemente usati: Ordinary least square (OLS) stratification matching Greedy, matching Optimal Matching Mahalanobis / Metric Matching / Nearest Neighbor Matching within a caliper

### **17.45 Cenni sui Modelli Clinici Predittivi**

Cenni sui Modelli Clinici Predittivi: Familiarizziamo con la tecnica Bootstrap

Tecniche e software: Box Sampler, Resampling Stats, StatCrunch Introduzione al Data mining

Overfitting, Calibrazione, Shrinkage, e Modello Lasso, e Jackknifing

### **18.00 Cenni di statistica Bayesiana (Winbugs)**

Teorema di Bayes, definizione e approccio intuitivo Probabilità e inferenza Modelli singoli o multiparametrici Aspetti di base delle simulazioni Markoviane (Campionamento di Gibbs e Algoritmo Metropolis\_Hasting)

**10.00 Meta-analisi**

Modello Fisso vs Modello Random

Eterogeneità: calcolo, indici e tipici errori di interpretazione

Calcolo della Q, Tau<sup>2</sup>, I<sup>2</sup>

Il paradosso di Simpson. Meta regressione e network meta-analisi

**Esercitazione con CMA 3.0 e STATA 18**

Basic data entry and analysis

Effect size wizard, modify column names, enter data customize effect size, launch analysis module

Multiple data entry formats

Multiple formats, moderator columns, subgroup analysis, outcome columns

Publication-quality graphics

Launch, format, change, display model

Publication bias

Funnel plot, Duval and Tweedie's trim and fill, Begg and Mazumdar rank correlation

Egger's regression intercept, Fail-safe N

**Esercitazione con STATA 18**

*I partecipanti al corso riceveranno una licenza integrale del Software STATA 18 una settimana prima del corso, attiva fino a tre settimane dopo la fine del corso e la possibilità di acquisto del pacchetto statistico con uno sconto del 20% riservato al corso IRONMEN 2024.*



*Durante il corso di Metodologia della Ricerca Clinica saranno valutati i seguenti software: Zotero, Mendelay Docear, Endnote, Procite, Scrivener, FileMaker 15, SPSS Sample size, PASS 13, Analyse.it, Rev Man 5.0, Comprehensive Meta-analysis (CMA) 3.0, SPSS 21.0, STATA 18, MedCalc, Box Sampler, Resampling Stats, Stat.*