



c0015 Metodologia epidemiologica

3

Alessandra Casuccio, Maurizio Macaluso, Walter Mazzucco

«Lei è il professore che dice che non bisogna fumare?»
 «No, sono il professore che ha dimostrato che cosa succede alla salute se uno fuma»,
 rispose Richard Doll al poeta Wylan Hugh Auden, fumatore incallito

OBIETTIVI DEL CAPITOLO

- Definire il significato di epidemiologia u0105
- Definire gli obiettivi della metodologia epidemiologica p0160
- Definire i tipi di studi epidemiologici u0110
- Definire la metodologia degli studi epidemiologici u0115
- Definire la metodologia degli studi epidemiologici preventivi e clinici u0120
- Definire gli obiettivi degli studi epidemiologici preventivi e clinici u0125
- Definire le ricadute della metodologia epidemiologica in termini di salute del singolo e della collettività u0130
- Fornire una *Scheda sinottica* di consultazione rapida u0135

STUDI EPIDEMIOLOGICI: EPIDEMIOLOGIA DESCRITTIVA, OSSERVAZIONALE E SPERIMENTALE

st0035

L'epidemiologia (dal greco επι, sul; δημοζ, popolo e λογος, studio) è la disciplina biomedica che studia la distribuzione e la frequenza delle malattie e degli eventi di rilevanza sanitaria nella popolazione. p0200

L'epidemiologia, al pari, può essere considerata il «metodo che disciplina l'osservazione e la sperimentazione scientifica circa l'insorgenza, le cause, la prevenzione e il trattamento delle malattie e dei fenomeni correlati, rilevanti per la salute della popolazione. Gli obiettivi dell'osservazione e della sperimentazione scientifica possono essere funzionali sia all'assistenza ai processi decisionali, sia alla produzione di nuove conoscenze nell'ambito clinico proprio della medicina e nell'ambito programmatico e gestionale proprio dei sistemi sanitari». p0205¹

Riferendosi a un approccio tradizionale, l'articolazione dell'epidemiologia viene ricondotta a tre ambiti concettuali (Rothman et al., 2008) anche se non perfettamente compartimentalizzabili, secondo lo schema riportato nella Tabella 3.1. p0210

¹Porta, M., Last, J.M., 2008. Dictionary of epidemiology, fifth ed. Oxford University Press, Oxford.

fn0010

t0010

Ambito	Descrizione
Epidemiologia descrittiva	Descrive eventi sanitari come malattie, cause di morte e l'esposizione a determinanti di salute (fattori di rischio ovvero fattori protettivi). Si avvale di strumenti statistici detti misure di frequenza (rapporti, proporzioni, tassi di incidenza o di prevalenza ecc.) e di indicatori demografici. Si pone l'obiettivo di rispondere ai seguenti interrogativi: "Chi si è ammalato? Dove? Quando?" N.B.: L'epidemiologia <i>descrittiva</i> contribuisce all'epidemiologia <i>analitica</i>
Epidemiologia analitica	Indaga e cerca relazioni causa-effetto tra i determinanti di salute (fattori di rischio ovvero fattori protettivi) e l'insorgenza di malattie (o il permanere dello stato di salute). Si avvale di strumenti statistici detti " <i>misure di associazione</i> " (rischio relativo, odds ratio, risk ratio ecc.). L'epidemiologia analitica cerca il nesso tra l'esposizione a un fattore di rischio (per es. fumo di sigaretta) e l'eventuale insorgenza di patologie a esso correlate (per es. cancro al polmone, enfisema ecc.). Analogo ragionamento vale per l'esposizione a un fattore protettivo e l'associazione con il mantenimento dello stato di salute Si pone, quindi, come obiettivo quello di rispondere all'interrogativo: "Perché?"
Epidemiologia sperimentale	Valuta l'efficacia degli interventi sanitari adottati in seguito a indagini epidemiologiche. Gli studi di epidemiologia sperimentale possono essere sia di tipo preventivo (per es. la valutazione dell'efficacia di campagne di sensibilizzazione) sia terapeutico (per es. sperimentazioni su farmaci e tecniche operatorie). Questi studi si possono effettuare a singolo cieco, a doppio cieco o a triplo cieco Negli studi a singolo cieco solo i volontari aderenti allo studio non hanno contezza di stare nel gruppo dei controlli o degli sperimentali; in quelli a doppio cieco, anche il ricercatore non è al corrente di chi appartenga a un gruppo e chi a un altro; in quelli, infine, a triplo cieco ci si affida a un ricercatore esterno

Q2

Per apprezzare ~~a pieno~~ le potenzialità dell'epidemiologia è necessario comprendere il disegno delle differenti tipologie di studi epidemiologici, a partire da quelli più semplici, che stimano un rischio, un tasso di incidenza o una prevalenza, per arrivare a quelli più complessi, che cercano di esplorare eventuali relazioni causali tra uno o più fattori di rischio, ovvero tra uno o più fattori protettivi, e un esito (rispettivamente, l'insorgenza dello stato di malattia e il mantenimento dello stato di salute). p0215

Secondo una classificazione più attuale, gli studi epidemiologici vengono suddivisi in sperimentali e osservazionali (Box 3.1). p0220

STUDI SPERIMENTALI

st0040

Negli studi sperimentali (o studi di intervento) il ricercatore altera intenzionalmente uno o più fattori e controlla gli altri elementi condizionanti lo studio (somministra un fattore modificante, assegna gli individui a gruppi differenti), al fine di analizzare gli effetti di tale intervento intenzionale sui gruppi di soggetti in studio. Un punto caratterizzante gli studi sperimentali è la comparabilità dei gruppi in studio, che si ottiene attraverso un processo di randomizzazione, cioè di assegnazione casuale dei soggetti ai gruppi in comparazione. p0225

Questa tipologia di studi include: studi randomizzati e controllati, trial su campo, trial di intervento su comunità. p0230

BOX 3.1 CLASSIFICAZIONE DEGLI STUDI EPIDEMIOLOGICI.**A. Studi osservazionali**

Ecológicos o su popolazione: l'unità studiata è la popolazione.

Studi di correlazione geografica o temporale

Su individui: le unità dello studio sono gli individui.

- **Descrittivi**

- *Studi trasversali* (studi di prevalenza).

- **Serie di casi** (descrizione di uno o più casi di una determinata malattia, effettuata in particolare per le sue peculiarità o per la novità).

- *Case report.*

- **Analitici o eziologici**

- *Studi longitudinali.*

- Studi di coorte (studi di incidenza, studi a coorte storica o *historical cohort*): di tipo *prospettico* e *retrospettivo*.

- Studi caso-controllo (retrospettivi).

- Studi caso-controllo nidificati.

- *Altro:* studi case-crossover.

B. Studi sperimentali

Studi di intervento che valutano gli effetti di un nuovo trattamento su un gruppo di soggetti o in una comunità.

Trial su campo.

Trial di interventi di comunità.

Trial controllati randomizzati (sperimentazioni cliniche).

Classificazione dei trial secondo i National Institutes of Health (NIH)

- *Trial preventivi:* hanno lo scopo di individuare il modo migliore per prevenire la malattia in persone che non hanno mai avuto questa malattia **prevenzione primaria**. Questo approccio può includere farmaci, vaccini, vitamine, minerali o cambiamenti dello stile di vita.
- *Trial di screening:* studiano le metodiche di prevenzione secondaria (diagnosi precoce di una malattia in soggetti a rischio che non manifestano sintomi).
- *Trial diagnostici:* condotti per trovare migliori test o procedure per diagnosticare una particolare malattia o condizione.
- *Trial terapeutici:* testano trattamenti sperimentali, nuove combinazioni di farmaci e nuovi approcci di terapia chirurgica o radiante.
- *Trial sulla qualità della vita (o supportive care trial):* esplorano il modo di migliorare il comfort e la qualità della vita per individui affetti da una malattia cronica.
- *Trial a uso compassionevole:* forniscono terapie sperimentali prima che abbiano raggiunto l'approvazione finale della Food and Drug Administration (FDA) statunitense. Sono diretti a pazienti per i quali altre terapie sono risultate fallimentari. Normalmente deve essere concessa l'approvazione della FDA, caso per caso. In Italia l'uso compassionevole è regolamentato da un decreto ministeriale.

C. Meta-analisi

b0010
Q3

st0010

o0010

p0025

o0015

o0020

u0025

Q4

u0030

Q335

u0040

u0045

u0050

u0055

u0060

u0065

u0070

st0015

p0095

o0025

p0100

Q6

o0030

o0035

st0020

u0075

p0120

Q7

u0080

u0085

u0090

u0095

u0100

st0025

p0155

Studi randomizzati e controllati (RCT)st0045
Q8

Sono esperimenti epidemiologici nei quali alcuni soggetti provenienti da una determinata popolazione e affetti da una patologia sono assegnati casualmente a due gruppi (randomizzazione), il gruppo di studio e il gruppo di controllo, differenziati rispettivamente per ricevere o non ricevere la procedura sperimentale preventiva o terapeutica o di intervento in studio. Permettono di valutare l'efficacia e la sicurezza dell'intervento terapeutico rispetto al placebo o a un trattamento già in adozione. p0235

Trial sul campo

st0050

Sono condotti al di fuori di un ambito laboratoristico su popolazione di soggetti sani a rischio o nel contesto delle cure primarie o, più sovente, in ambito delle cure terziarie (per es. studio per valutare l'efficacia di una campagna vaccinale per la prevenzione di un'infezione in una determinata popolazione ad alto rischio). p0240

Trial di intervento su comunità

st0055

In questi casi, l'unità di assegnazione a ricevere un intervento preventivo, terapeutico o sociale è rappresentata da un'intera comunità (per es. studio per valutare l'efficacia della fluorizzazione delle acque potabili per la prevenzione della carie dentale). p0245

I National Institutes of Health (NIH) suddividono i trial in sei tipi differenti (vedi Box 3.1). p0250

STUDI OSSERVAZIONALI

st0060

Gli studi osservazionali si caratterizzano per non prevedere l'intervento, sia esso sperimentale o di altra natura, da parte del ricercatore. p0255

Studi ecologici

st0065

Sono studi in cui l'unità di analisi è rappresentata da una popolazione o da parte di essa. Descrivono le caratteristiche di una popolazione rispetto a una determinata qualità o malattia, a partire dai registri di popolazione esistenti. Gli studi ecologici possiedono il vantaggio di essere economici e di facile esecuzione, poiché utilizzano dati raccolti routinariamente: di solito i dati in studio provengono da statistiche e flussi informativi correntemente aggiornati (per es. il tasso di mortalità rilevato attraverso i flussi istituzionali, i tassi di incidenza dei tumori dai Registri Tumori). p0260

Talora rappresentano l'unico approccio disponibile per eseguire indagini epidemiologiche utili a investigare gli effetti dei determinanti ambientali sulla salute. p0265

Consentono al ricercatore di esplorare associazioni che non potrebbero, altrimenti, essere indagate facilmente a livello individuale o di un insieme di individui (per es. il rapporto tra mortalità e reddito) e di studiare, inoltre, l'effetto di esposizioni che variano fortemente tra differenti popolazioni, ma poco all'interno di una medesima popolazione. p0270

Gli studi ecologici sono utilizzati per generare ipotesi su un presunto rapporto tra un'esposizione e una malattia, che sarà oggetto di approfondimento in un secondo momento, utilizzando dati relativi a un insieme di singoli individui. p0275

Studi su individui

st0070

Vengono classificati in studi descrittivi e studi analitici, a seconda che, rispettivamente, lo studio intenda semplicemente descrivere la distribuzione di una malattia in una popolazione e in relazione ad alcune covariate (variabili in studio) o cerchi di studiare l'associazione tra una malattia e un ipotetico fattore rischio. p0280

Studi descrittivi (studi trasversali o studi di prevalenza)

st0075

Gli studi descrittivi sono concepiti e disegnati esclusivamente per descrivere la distribuzione o la frequenza di un evento morboso e delle variabili prese in considerazione, sulla base della rilevazione di dati fatta in un preciso momento o periodo, senza tenere conto di relazioni causali o altre ipotesi. Misurano un fenomeno sotto forma di prevalenza (puntuale o periodale). Sono utili per generare ipotesi per successivi studi analitici. p0285

Negli studi trasversali una criticità è rappresentata da un campionamento dalla popolazione che sia veramente rappresentativo dell'intera popolazione che si vuole descrivere. p0290

Questa tipologia di studi trova vaste applicazioni in sanità pubblica. Si pensi, per esempio, allo studio della sieroprevalenza tra specifici sottogruppi in una popolazione (per es. sieroprevalenza di HBV tra i donatori di sangue) o agli studi su conoscenza, attitudini e pratica della Evidence-Based Medicine (EBM) e a studi per quantificare una determinata condizione di salute in un sottogruppo della popolazione al fine di pianificare programmi di screening (per es. prevalenza del cancro della cervice uterina tra donne ad alto rischio di infezione da HPV). p0295

Studi analitici

st0080

Questi studi permettono di effettuare l'inferenza causale, motivo per il quale sono spesso chiamati studi eziologici. Sono studi *longitudinali*, che si realizzano attraverso la rilevazione di dati ottenuti nel susseguirsi del tempo, prospetticamente (dati riferiti al momento corrente, dei quali si segue l'evoluzione nel tempo) o retrospettivamente (dati rilevati nel passato). p0300

Studi di coorte

st0085

Misurano l'occorrenza di una malattia negli individui, raggruppati in uno o più coorti, e seguiti nel tempo (prospetticamente o retrospettivamente). Tali studi partono dall'esposizione, sulla quale si ha la possibilità di raccogliere informazioni quanto più dettagliate. Tipicamente si studiano due gruppi, uno esposto a un certo fattore di rischio, l'altro non esposto, il che consente di misurare l'associazione tra l'esposizione e l'esito, e quindi di calcolare rischi e tassi di incidenza, mortalità, sopravvivenza e rischio relativo. Permettono, dunque, di esplorare il fattore tempo attraverso il follow-up della coorte in studio con particolare riferimento al "tempo persona", ovvero al contributo di ogni singolo individuo allo studio. Caratteristica è la perdita o l'ingresso di soggetti al follow-up, che è potenziale causa di distorsioni delle analisi. Sono studi di lunga durata che comportano costi non indifferenti, ma che hanno una vasta gamma di applicazioni per le quali si ritiene utile riportare alcuni esempi. p0305

- *Studi su malattie a elevato tempo di induzione.* Il Framingham Heart Study, il primo a studiare il ruolo degli stili di vita e dei fattori correlati al rischio di malattia cardiovascolare, ha avuto inizio nel 1948. Migliaia di soggetti di Framingham (cittadina degli USA) sono stati arruolati nello studio e sono stati seguiti per anni al fine di studiare l'incidenza delle malattie cardiovascolari. u0140
- *Studi su malattie a breve tempo di induzione (per es. infezioni di origine alimentare).* Gli individui che hanno ingerito i cibi sospetti in uno o più pasti nel corso di un breve periodo sono identificati come coorte di riferimento. Tra questi, alcuni potrebbero avere consumato alcuni alimenti contaminati e altri no. Si valuta il rischio di infezione tra le persone esposte a particolari prodotti alimentari rispetto a quelle che non hanno mangiato questi alimenti. u0145
- *Studi di medicina occupazionale.* I lavoratori esposti a un fattore di rischio (per es. amianto) vengono seguiti nel tempo (prospetticamente o retrospettivamente) per rilevare l'incidenza della malattia (per es. mesotelioma) e successivamente confrontati con coorti di soggetti non esposti (per es. dipendenti della stessa azienda con mansioni diverse o lavoratori di un'altra azienda). u0150

Studi caso-controllo

st0090

Gli studi caso-controllo hanno lo scopo di raggiungere lo stesso obiettivo degli studi di coorte, ma in maniera più efficiente, utilizzando il metodo del campionamento. Si fa spesso ricorso a essi quando la malattia non è frequente (malattie rare). Sono economici e rapidi, se comparati agli studi di coorte. Partono dall'esito per risalire al fattore di rischio (o fattore protettivo). Possono esplorare più fattori di rischio simultaneamente. Al fine di misurare l'associazione tra un fattore di rischio ipotizzato e una malattia, si mette a confronto l'esperienza dei soggetti affetti dalla malattia con individui usati come controlli, definiti come soggetti che non sono affetti dalla malattia in studio al momento dell'arruolamento. Gli studi caso-controllo non consentono il calcolo diretto del rischio, in quanto non è possibile effettuare un follow-up della popolazione studiata. Si ricorre pertanto al calcolo dell'odds ratio² quale stima del rischio relativo. p0325

È importante tenere in considerazione i bias³ che caratterizzano il disegno di tale tipologia di studio epidemiologico (bias di selezione e di informazione) per effettuare le opportune correzioni e valutazioni. Inoltre, non forniscono informazioni sull'incidenza di un fenomeno morboso, né permettono quindi di evidenziare una sequenza temporale tra l'esito e l'esposizione a una variabile in studio. p0330

Studio case-crossover

st0095

Il case-crossover rappresenta un approccio epidemiologico analitico innovativo. In tale modello di studio ciascun caso funge anche da rispettivo controllo di se stesso. p0335

In linea teorica, può essere considerato come un'evoluzione dello studio caso-controllo nella quale è possibile controllare i fattori potenzialmente confondenti, vista la corrispondenza tra casi e rispettivi controlli. Tale disegno di studio viene utilizzato per studiare gli effetti transitori di un'esposizione intermittente (effetto *trigger* o grilletto) sull'insorgenza di esiti acuti. p0340

META-ANALISI

st0100

«La meta-analisi è una tecnica clinico-statistica quantitativa che permette di combinare i dati di più studi condotti su di uno stesso argomento, generando un unico dato conclusivo per rispondere a uno specifico quesito clinico.»

Come tale, viene frequentemente utilizzata nelle revisioni sistematiche, ma benché i due termini vengano talvolta utilizzati come sinonimi, hanno un diverso significato. p0350

La meta-analisi risulta utile quando esiste incertezza nella valutazione di efficacia di un trattamento, o perché i risultati dei singoli studi non sono univoci, oppure perché i singoli studi sono effettuati su pochi pazienti e, considerati singolarmente, sono scarsamente affidabili. La combinazione dei dati diminuisce l'imprecisione dei risultati dei singoli studi. Il risultato complessivo è espresso con le stesse misure di associazione utilizzate per i singoli studi (rischio relativo, odds ratio ecc). p0355

²L'odds ratio (OR) è uno degli indici utilizzati per definire il rapporto di causa-effetto tra due fattori. Il calcolo dell'odds ratio prevede il confronto tra le frequenze di comparsa dell'evento (per es. malattia) rispettivamente nei soggetti esposti e in quelli non esposti al fattore di rischio in studio. fn0015

³Bias è un termine che indica un errore sistematico in varie discipline. fn0020

⁴Porta, M., Last, J.M., 2008. Dictionary of epidemiology, fifth ed. Oxford University Press, Oxford. fn0025

In sintesi, la meta-analisi presenta il molteplice vantaggio di fornire un quadro riassuntivo sull'argomento oggetto di studio, di aumentare artificiosamente la dimensione campionaria e quindi la potenza delle analisi, di fornire la possibilità di effettuare analisi di sottogruppi. Per contro, presenta il limite di essere condizionata da numerosi bias (publication bias e selection bias) e dall'eterogeneità degli studi pubblicati. p0360

La meta-analisi consta di due fasi principali: una fase "clinica" e una fase "statistica". La prima consiste nel definire un severo protocollo con criteri di inclusione/esclusione ed end point,⁵ nella recensione e selezione degli articoli pubblicati, nonché nella raccolta e tabulazione dati. La fase "statistica" consiste nell'analisi dei singoli studi e nell'analisi complessiva (per eventuali sottogruppi, attraverso l'utilizzo di appositi software statistici). p0365

EPIDEMIOLOGIA CLINICA

L'evoluzione delle conoscenze biomediche durante lo scorso e questo secolo testimonia il lungo cammino percorso dalla medicina clinica, e particolarmente dalla medicina preventiva, dalle origini a oggi. L'insegnamento della medicina ne ha, di conseguenza, seguito l'evoluzione orientandone lo studio dapprima verso l'elaborazione di teorie e successivamente verso il perseguimento di certezze. Mentre, fino al secolo scorso, i concetti di "probabilità", "incertezza", "possibilità di errore" erano appannaggio quasi esclusivo delle scienze esatte (fisica, chimica, matematica ecc.), la medicina prendeva una certa distanza da questo tipo di approccio. Il concetto di "certezza" è stato, in campo medico, una costante che ha influito pesantemente sul ragionamento e sul comportamento di generazioni di medici. Soltanto negli ultimi decenni il paradigma probabilistico ha assunto un'importanza fondamentale nella pratica medica, grazie anche al fiorire di studi rivolti alla verifica continua di una "associazione causale", e questo paradigma, unito all'indirizzo della medicina non più a esclusivo vantaggio del singolo ma rivolta anche verso la comunità, ha comportato importanti modificazioni, prima che nella medicina clinica, nella scienza della sanità pubblica. st0105

L'insieme degli studi, sia clinici sia preventivi, che si occupano della salute della popolazione prende il nome di epidemiologia. Secondo il pensiero di Richard Doll, l'epidemiologo doveva farsi guidare dalla ragione e non dalla passione. Per Jerry Morris, invece, la professione andava oltre l'analisi obiettiva dei dati: «*I am a researcher and I am an advocate*». Dunque l'epidemiologia, con i suoi studi, mantiene un giusto equilibrio tra ragione e passione e, analizzando con rigore scientifico le ipotesi eziologiche delle patologie, affronta con passione nuove sfide verso nuovi orizzonti in tema di diagnosi, terapia e prevenzione delle malattie in seno alla collettività. p0370

L'epidemiologia moderna ha avviato il proprio sviluppo verso quattro direzioni: p0380

- l'epidemiologia "classica", incentrata sulla popolazione o l'ambiente come metodi di studio contro le malattie infettive; u0155
- la ricerca in materia di sanità pubblica e identificazione eziologica delle malattie in particolare; u0160
- l'epidemiologia clinica come strumento di aiuto importante nelle decisioni nella pratica clinica corrente; u0165
- lo studio della programmazione sanitaria con approccio multidisciplinare. u0170

⁵Gli end point sono le "variabili di risposta", ossia le misurazioni fatte per rispondere ai quesiti della sperimentazione. A ogni quesito corrisponde un end point specifico. fn0030

SVILUPPO DELL'EPIDEMIOLOGIA CLINICA

st0110

Diversamente dall'epidemiologia classica, che studia la malattia come fenomeno di massa in conformità a molteplici osservazioni singole, l'epidemiologia clinica utilizza le informazioni epidemiologiche raccolte nell'ospedale e fuori dall'ambiente clinico in singoli pazienti, per una migliore decisione clinica sul malato stesso in corso di trattamento, valutando le diverse tappe dell'indagine clinica dalla diagnosi alla prognosi, passando per la terapia. In tal senso l'epidemiologia clinica affronta un percorso epidemiologico a ritroso, partendo dal capezzale del malato e conducendo un'inchiesta epidemiologica messa a punto a vantaggio del malato stesso. In questo quadro, l'attenzione clinica può coinvolgere anche i familiari e tutte le figure (*caregiver*,⁶ badanti ecc.) che a diverso motivo ruotano attorno al paziente, sempre al fine di migliorarne la qualità di terapia e di vita.

p0405

In sintesi, l'epidemiologia clinica comprende l'insieme delle strategie utili per giungere a una diagnosi, un trattamento e una prognosi migliori nei riguardi di una determinata patologia acuta o cronico-degenerativa.

p0410

Proprio per le importanti ricadute che può avere l'epidemiologia clinica nella pratica clinica corrente, è di fondamentale importanza che, nello svolgimento di tali studi, venga utilizzata una metodologia valida e rigorosa che impieghi tutti gli strumenti delle scienze precliniche (come la biostatistica ecc.) utilizzati nello svolgimento di altri tipi di studi epidemiologici.

p0415

Pertanto, l'epidemiologo clinico deve disporre di alcuni elementi indispensabili, quali:

p0420

- buone fonti di dati e informazioni valide, che permettano una valutazione clinica ed epidemiologica sufficiente; u0175
- conoscenze profonde di patologie e di pratica clinica (contenuto clinico); u0180
- informazioni epidemiologiche sulla malattia studiata (contenuto epidemiologico); u0185
- metodologie epidemiologiche generali adattabili ai problemi clinici; u0190
- metodi e tecniche speciali di epidemiologia clinica; u0195
- una buona attitudine a realizzare una sintesi dei cinque elementi indicati ai punti precedenti, al fine di prendere la decisione migliore per il malato. u0200

STUDI EPIDEMIOLOGICI CLINICI

st0115

Nella maggior parte dei casi, l'epidemiologia clinica mira a valutare l'efficacia di un intervento terapeutico e può basarsi sia su studi di tipo osservazionale sia su studi clinici controllati e non controllati⁷ (Tab. 3.2). I primi sono studi in cui il ricercatore non ha un ruolo attivo e sono utili a scopo epidemiologico descrittivo. I secondi sono studi in cui si valuta il valore di un trattamento sperimentale attraverso i risultati di un lavoro prospettico ben pianificato e condotto in condizioni "controllate". Inoltre, dall'analisi complessiva degli studi clinici possono scaturire le revisioni sistematiche e meta-analitiche, che rappresentano il fondamento della Evidence Based Medicine (EBM), cioè della medicina basata sulle evidenze clinico-scientifiche.

p0455

⁶"Donatori di assistenza". Termine utilizzato per sintetizzare il ruolo di chi si occupa di un familiare non più autosufficiente. fn0035

⁷Trial clinici. fn0040

Tabella 3.2 Modelli di sperimentazione epidemiologica

t0015

Modello	Osservazioni
Non controllata	Il trattamento sperimentale viene assegnato a tutti i pazienti eligibili consecutivamente osservati. Non c'è un confronto diretto con un gruppo di pazienti trattati in altro modo. Gli effetti del trattamento sperimentale sono valutati in base al confronto con il decorso della malattia trattata con terapia standard che si ritiene ben noto
Controllata, non randomizzata	Il trattamento sperimentale viene assegnato a tutti o a una parte dei pazienti eligibili consecutivamente osservati. C'è un gruppo di pazienti trattati in altro modo, arruolati con procedure diverse, che servono come controlli. Rimane incerta la comparabilità fra i pazienti che ricevono il trattamento sperimentale e i controlli
u0010 • Con controlli paralleli u0015 • Con controlli storici u0020 • Con controlli da banche dati	
Controllata e randomizzata (RCT)	Il trattamento sperimentale viene assegnato a una parte dei pazienti eligibili consecutivamente osservati (di solito, attorno al 50%). Gli altri vengono trattati in altro modo e servono come controlli. L'assegnazione dei trattamenti è fatta mediante un sistema di sorteggio che favorisce la comparabilità dei gruppi
Meta-analisi	È una tecnica clinico-statistica di assemblaggio di sperimentazioni multiple di uno stesso trattamento (quasi sempre di RCTs) che consente una valutazione quantitativa cumulativa dei loro risultati.

Il protocollo per la corretta effettuazione di uno studio clinico prevede la partecipazione di molteplici elementi, quali: p0460

- il responsabile dello studio; u0205
- il background scientifico; u0210
- gli obiettivi; u0215
- la scelta dei criteri di arruolamento della popolazione; u0220
- il consenso informato; u0225
- lo schema dello studio; u0230
- il piano di trattamento; u0235
- le note informative riguardanti il trattamento sperimentale; u0240
- gli effetti collaterali attesi; u0245
- le variabili parametriche e non parametriche di misurazione (outcome) e tempistica del follow-up; u0250
- i criteri di valutazione delle risposte; u0255
- l'analisi e l'elaborazione statistica dei risultati; u0260
- la bibliografia. u0265

Inoltre, prima dell'inizio di uno studio clinico il protocollo della ricerca prevede l'autorizzazione allo svolgimento da parte di un Comitato Etico (CE), ossia di una commissione preposta alla valutazione degli aspetti etici generali, bioetici e clinici dello studio. p0530

I principali ostacoli che possono insorgere nella progettazione ed esecuzione di uno studio sono rappresentati dai costi, dalla fattibilità, dalla difficoltà di arruolare i pazienti (criteri di inclusione ed esclusione, randomizzazione) e da eventuali problemi etici. p0535

FASI DEI TRIAL CLINICI

st0120

I trial clinici sono classificati in diverse fasi secondo l'obiettivo e la metodologia di indagine che viene condotta. p0540

Trial di fase I

st0125

I trial di fase I comprendono le prime ricerche riguardo a nuovi principi attivi condotte sull'uomo, con l'obiettivo prioritario di stabilire una precoce valutazione della sicurezza d'impiego delle nuove molecole farmacologiche. Si tratta di studi condotti su un piccolo numero di soggetti volontari sani, adulti, e possibilmente di sesso maschile (per una tutela preventiva nei confronti della capacità procreativa del sesso femminile). Solo occasionalmente, se l'obiettivo dello studio lo rende inevitabile, il trial può essere condotto su donne sane in età postmenopausale o non fertili. p0545

Gli obiettivi dello studio di fase I riguardano principalmente gli aspetti farmacologici clinici di un trattamento sperimentale e la valutazione della tollerabilità mediante la determinazione delle dosi da somministrare (singole o ripetute), della massima dose tollerata, della minima dose efficace, dell'accettabilità del trattamento (mancanza di eventi avversi), del rapporto dose-effetto, della durata dell'effetto. Possono quindi essere studi di tipo *dose-escalation* o *dose-ranging*. Tali trial possono anche valutare la farmacocinetica di un farmaco sperimentale. p0550

Trial di fase II

st0130

I trials di fase II si rivolgono a soggetti non sani e mirano fondamentalmente a verificare preliminarmente l'efficacia terapeutica di un dato trattamento sperimentale. Si distinguono in studi terapeutici orientativi, aperti (fase II A, studio pilota) o studi controllati in doppia cecità (fase II B, con placebo e/o trattamento attivo di confronto). Come già detto, l'obiettivo prioritario dei trial di fase II è quello di dimostrare l'efficacia e la tollerabilità del trattamento mediante: p0555

- l'identificazione del range di dosi attive (*dosefinding*); u0270
- l'identificazione della posologia ottimale (dose, via di somministrazione, formulazione); u0275
- la valutazione di eventuali eventi avversi. u0280

Tali studi, inoltre, confermano la farmacocinetica del trattamento nel paziente. p0575

Trial di fase III

st0135

I trial di fase III sono condotti sempre su pazienti e mirano a confermare i risultati emersi dai trial di fase II, e riportano ulteriori risultati riguardo l'efficacia e la tollerabilità del trattamento sperimentale. Generalmente sono trial di ampie dimensioni numeriche, multicentrici, di tipo randomizzato, condotti in doppio cieco con confronto rispetto a un altro farmaco attivo standard. I trial di fase III hanno finalità terapeutiche, prevedono criteri di inclusione progressivamente meno restrittivi e coinvolgono anche particolari "gruppi target" di pazienti (quali anziani, bambini, pazienti con patologie croniche, con insufficienze d'organo o immunodefedati ecc.). Si propongono, inoltre, di confermare la tollerabilità e l'attività terapeutica di un farmaco anche in popolazioni più ampie e meno selezionate, valutando pure eventuali effetti derivanti dalle *drug interaction*, ossia dall'interazione tra i differenti farmaci che il paziente può assumere. p0580

In sintesi, i trial di fase III stabiliscono il profilo terapeutico del nuovo trattamento sperimentale e quindi la posologia, le indicazioni d'uso, le controindicazioni, le interazioni con altri farmaci, gli effetti secondari e le precauzioni d'uso. p0585

Trial di fase IV

st0140

I trials di fase IV riguardano la popolazione aperta. Sono anche detti “studi post-marketing” e “studi post-registrativi”, poiché hanno un obiettivo osservazionale (farmacovigilanza) che riguarda il monitoraggio di eventi avversi, importanti ma rari, che si possono presentare nella popolazione aperta, o un obiettivo terapeutico rivolto a “gruppi target” di pazienti selezionati e trattati come accade nella fase III (da poche centinaia a migliaia di soggetti inclusi in “megatrial”). I trial di fase IV, inoltre, possono essere utili per la stima del rapporto rischio/beneficio derivante da un certo trattamento.

p0590

BIAS NEI TRIAL CLINICI

st0145

Quando si conducono trial clinici è molto importante un’attenta analisi circa la possibilità di incorrere in errori nella conduzione dello studio, il che potrebbe rendere i risultati dello studio inutilizzabili ai fini degli obiettivi proposti. Si parla, in questi casi, di “bias” dello studio, che rappresenta un errore non casuale ma sistematico che, introdotto consciamente o inconsciamente in una ricerca, modifica una o più condizioni dell’esperimento, così da alterare il risultato, “pilotandolo” in una direzione diversa da quella che avrebbe preso in assenza dell’errore.

p0595

I principali e più frequenti tipi di bias che possono incorrere nella conduzione di uno studio clinico sono riportati nella Tabella 3.3.

p0600

Tabella 3.3 Principali e più frequenti tipi di bias

Tipo di bias	Descrizione
Selection bias (errore di selezione)	Distorsione nella selezione dei pazienti ammessi al trial
Allocation bias (errore di assegnazione)	Assegnazione non casuale dei pazienti nei gruppi di trattamento, causato a volte dalla convinzione dello sperimentatore che un trattamento sia più indicato di un altro per un certo tipo di paziente
Detection bias (errore di riconoscimento)	Identificazione del tipo di trattamento in corso che può indurre inconsciamente a “scartare” o “arrotondare” alcune osservazioni
Contamination bias (errore di contaminazione)	Attuazione di alcuni accorgimenti nel gruppo che riceve un trattamento considerato meno attivo dallo sperimentatore
Reverse causality bias (errore di causalità invertita)	Assegnazione al trattamento sperimentale esclusivamente di pazienti non responder a una terapia tradizionale
Unmasking bias (errore di smascheramento)	Esposizione a un fattore che, provocando un segno o sintomo di una patologia indagata, permette il ritrovamento involontario di più casi rispetto a coloro i quali non presentano lo stesso fattore
Protophatic bias (errore protopatico)	Può verificarsi quando si analizzano dati che derivano da studi retrospettivi
Follow-up bias (errore di follow-up)	Distorsione nella selezione del campione che, al termine dello studio, ha caratteristiche diverse dall’inizio
Observation bias (errore di osservazione)	Può verificarsi in studi multicentrici per una dispersione di dati derivanti da molteplicità di osservatori

t0020

POPOLAZIONE IN STUDIO E RANDOMIZZAZIONE NEI TRIAL CLINICI

st0150

Prima di considerare la scelta del disegno dello studio è opportuno considerare alcuni fattori correlati alla popolazione da studiare, ai parametri o al tipo di intervento da valutare, agli end point valutabili. p0605

Il gruppo di pazienti che partecipa al trial clinico deve rispecchiare quanto più possibile la popolazione verso la quale l'intervento dovrà essere diretto. Indipendentemente dalla scelta del tipo di disegno dello studio, è fondamentale che i pazienti siano appropriatamente caratterizzati attraverso parametri prognostici conosciuti (Crombie e Davies, 1998). p0610

Dopo aver definito i criteri di selezione, bisogna valutare quanti pazienti possono essere ragionevolmente arruolati in un certo arco di tempo. In tal caso è opportuno l'intervento di un biostatistico, al fine di valutare la significatività clinica che si vuole ottenere e il numero di casi necessari per evitare errori di tipo "beta" (ossia risultati falsamente negativi). p0615

I pazienti che partecipano a uno studio clinico, generalmente, sono reclutati tra coloro che afferiscono a ospedali e/o centri specialistici di terapia e cura delle malattie. Se ciò, da un lato, può assicurare circa una maggiore garanzia di controllo dello studio condotto in ambiente "protetto" ospedaliero, dall'altro espone al rischio di includere nello studio gruppi selezionati di pazienti, come per esempio soggetti in condizioni di salute più critiche. Si può, allora, ricorrere anche al reclutamento di soggetti che afferiscono presso ambulatori medici o al medico di famiglia. Ciò potrebbe comportare una minore aderenza nei controlli periodici dei soggetti, a favore di una maggiore rappresentatività nella presenza di patologie di pertinenza extraospedaliera o comunque di forme patologiche più lievi. p0620

Un altro punto cruciale relativo alla popolazione dei trial clinici riguarda i criteri di selezione dei pazienti: criteri troppo ampi facilitano il reclutamento, ma possono condurre a una popolazione molto eterogenea e quindi a dati difficili da interpretare; criteri troppo restrittivi, invece, consentono la raccolta di dati più omogenei, ma possono allungare notevolmente i tempi di reclutamento. p0625

Una volta che il gruppo di soggetti partecipanti allo studio viene scelto e accetta, mediante consenso informato, di entrare nella sperimentazione, si può procedere alla randomizzazione. Si tratta di un'assegnazione casuale dei pazienti ai differenti gruppi di trattamento in studio, al fine di evitare il rischio di incorrere in eventuali bias (principalmente di selezione). Tra i metodi di randomizzazione si possono citare la pseudorandomizzazione (giorni della settimana, numeri pari/dispari ecc.), il sistema "testa o croce", le tavole dei numeri casuali, un programma computerizzato. p0630

Spesso la randomizzazione prevede che lo studio sia condotto in condizioni di cecità (al fine di evitare i bias). Nel caso di nessuna cecità ("open trial"), sia lo sperimentatore sia il paziente conoscono il trattamento assegnato (in questi casi si può verificare una possibile suggestione del paziente e/o un bias dell'osservatore durante la valutazione). Nella singola cecità il paziente (più raramente lo sperimentatore) non conosce il trattamento assegnato, e nella doppia cecità (doppio cieco) nessuno conosce il trattamento assegnato. Esiste la possibilità di una tripla cecità, nel qual caso lo studio risulta "blindato" anche per coloro che effettuano la raccolta e l'analisi dei risultati. p0635

END POINT DEGLI STUDI CLINICI

st0155

Negli studi clinici sono valutati, in particolare, trattamenti terapeutici, farmacologici e non, che abbiano un impatto specifico e diretto sui pazienti, come per esempio farmaci sperimentali, tecniche fisioterapiche, l'impatto sul grado di soddisfazione del paziente che consegue a un certo tipo di trattamento, la preferenza p0640

da parte del paziente verso un nuovo tipo di farmaco rispetto a un altro consolidato. Molte delle ~~conoscenze~~ cliniche, ancora oggi, sono basate solo su ~~conoscenze~~ empiriche, aneddotiche, che richiedono una conoscenza validata e discriminata attraverso lo svolgimento di appropriati trial clinici.

I trial clinici a breve termine possono dare approfondite indicazioni sugli effetti acuti di un dato trattamento, ma allo stesso tempo possono nascondere alcuni importanti effetti a lungo termine. Di contro, studi a medio e a lungo termine possono fornire informazioni sull'efficacia di un farmaco nel tempo e su eventuali effetti collaterali, anche se virtualmente si potrebbero non evidenziare alcuni effetti precoci. p0645

È importante considerare che la dimostrazione di un'evidenza statistica significativa di un certo trattamento non significa necessariamente che un farmaco sperimentale abbia una "significatività clinica", ossia una ricaduta reale di efficacia sui pazienti. È evidente che l'utilità clinica di un intervento dipenderà particolarmente dalla capacità di incidere significativamente sulla qualità di trattamento e di vita del paziente stesso. In tal senso, la scelta delle variabili (particolarmente quelle soggettive) da valutare durante lo studio rappresenta un elemento essenziale e può risultare anche molto complessa. È importante ricordare che uno studio orientato al controllo di un sintomo, per esempio il dolore, esprime fondamentalmente l'espressione soggettiva del sintomo nel paziente mediante l'impiego di scale ampiamente validate a livello internazionale (scala visiva analogica denominata VAS, scala di valutazione numerica da 0 a 10 denominata NRS, scala di valutazione verbale denominata VRS, scala della faccia, applicabile nei bambini; ecc.), piuttosto che una valutazione del meccanismo di produzione o percezione dello stesso sintomo. Infatti, in uno studio clinico non è proponibile la misurazione della produzione di un sintomo (che è abbastanza variabile fra gli individui), né si è in grado di valutare la percezione cerebrale del sintomo (che può essere modulata da altri fattori, quali farmaci, somatizzazione, ansietà o depressione). Durante uno studio clinico si può solo misurare la percezione dell'espressione del sintomo, che può comunque variare notevolmente in dipendenza di fattori psicologici, convinzioni individuali e fattori culturali o etnici. Inoltre, l'intensità di un dato sintomo e la sua risposta a un intervento dovrebbero essere interpretate come un costrutto multidimensionale che scaturisce dalla valutazione multivariata delle altre variabili. p0650

In un trial clinico randomizzato, così come per una revisione sistematica, si possono utilizzare diverse modalità di valutazione del beneficio di un trattamento, quali: il rischio relativo, la riduzione del rischio relativo, l'odds ratio, la riduzione del rischio assoluto e il numero necessario di pazienti da trattare per prevenire un evento avverso. p0655

- *Rischio relativo (RR) e riduzione del rischio relativo (RRR)*. Esprimono rispettivamente il rischio dell'evento nel gruppo dei pazienti trattati rispetto ai controlli e la riduzione proporzionale della probabilità di eventi tra i due gruppi. Il limite principale di queste misure è che non forniscono alcuna stima del rischio di base dei pazienti, per cui l'efficacia di un trattamento è sovrastimata se gli eventi nel gruppo di controllo sono molto rari, oppure sottostimata se invece sono molto frequenti. u0285
- *Odds ratio (OR)*. È la misura più frequentemente utilizzata nelle revisioni sistematiche. Rispetto alle misure relative, possiede numerosi vantaggi statistici, specie nella combinazione dei risultati da studi differenti, ma ha numerosi limiti che interferiscono con la sua applicazione clinica. u0290
- *Riduzione del rischio assoluto (RRA)*. È la differenza di probabilità di un evento tra il gruppo dei pazienti trattati e quello dei controlli. Fornisce la stima del rischio di base, ma è espressa come frazione decimale, difficile da utilizzare nella pratica clinica. u0295
- *Numero necessario da trattare (NNT)*. Indica il numero di pazienti che bisogna trattare per evitare un evento sfavorevole e corrisponde all'inverso della RRA. u0300

I fautori della EBM sottolineano continuamente la necessità di utilizzare l’NNT, sia nei trial clinici randomizzati e controllati sia nelle revisioni sistematiche, giacché: p0680

- esprime una misura concreta ed è trasferibile nella pratica clinica; u0305
- incorpora il rischio di base del paziente; u0310
- può essere utilizzato per esprimere l’entità degli effetti collaterali di un trattamento; u0315
- consente di stimare i costi, diretti e indiretti, di un intervento terapeutico, tanto che l’NNT è stato recentemente proposto come misura ideale per graduare la forza delle raccomandazioni cliniche; u0320
- permette di confrontare diversi interventi terapeutici per definire le priorità nella pianificazione della salute pubblica. u0325

DISEGNO DEI TRIAL CLINICI

st0160

Gli studi di tipo retrospettivo non sono adatti a essere utilizzati per la valutazione di un intervento terapeutico, eccetto che non siano condotti in centri che regolarmente valutano e monitorizzano i soggetti sotto diversi aspetti clinici. Tuttavia, generalmente, nella valutazione degli interventi terapeutici sono più adatti gli studi prospettici. Preferibilmente, questi studi devono essere condotti in doppio cieco a causa della natura soggettiva degli end point. La cecità dello studio è una condizione solitamente necessaria negli studi controllati e la doppia cecità, del paziente e del ricercatore, consente di limitare il numero di errori potenziali e aumenta la validità dei dati relativi a variabili soggettive (tra i tanti bias possibili in questa fase dello studio, si tenta di evitare il “bias ottimistico del medico”, molto frequente quando si effettua un trial clinico). p0710

Vi sono diversi possibili tipi di disegni realizzabili nei trials clinici. I due principali disegni di studi clinici prospettici, randomizzati e controllati, sono il “disegno parallelo” e il “crossover”. p0715

Entrambi presentano vantaggi e svantaggi, e la conoscenza delle loro caratteristiche può aiutare nella scelta del tipo di disegno più appropriato per il raggiungimento degli obiettivi proposti dallo studio (Tabb. 3.4 e 3.5). p0720

Lo studio parallelo (Fig. 3.1) si basa sulla condizione secondo la quale due o diversi gruppi di pazienti subiscono trattamenti differenti i cui risultati sono confrontati tra loro. p0725

È fondamentale, dunque, che le popolazioni dei diversi gruppi siano state scelte in maniera omogenea e quindi siano confrontabili, in modo che eventuali differenze negli esiti del trattamento sperimentale p0730

Tabella 3.4 Vantaggi e svantaggi dello studio parallelo t0025

Vantaggi	Svantaggi
Produce una buona valutazione degli effetti di trattamenti con un lungo tempo di latenza o con effetto prolungato	Difficoltà ad avere popolazioni parallele identiche nei gruppi sperimentali
Rischio minore che pazienti e ricercatore identifichino il tipo di trattamento in caso di farmaci con effetto sedativo o con altri effetti collaterali	Potere statistico molto più basso rispetto al crossover (necessità di un gran numero di pazienti)
Danno informazioni su importanti effetti a lungo termine del nuovo intervento	Possono nascondere alcuni degli effetti a breve termine del nuovo trattamento
Semplicità del disegno	Impossibilità di valutare globalmente il grado di soddisfazione o di preferenza rispetto al nuovo trattamento da parte dei pazienti e del ricercatore

Tabella 3.5 Vantaggi e svantaggi del crossover

t0030

Vantaggi	Svantaggi
Fornisce una stima totale del grado di soddisfazione da parte del paziente e del ricercatore	Rischio che pazienti e ricercatori riconoscano il tipo di trattamento per eventuali effetti sedativi o gravi effetti collaterali
Fornisce una migliore valutazione degli effetti complessi e multipli del farmaco sperimentale o dell'intervento nello stesso paziente	Possono nascondere alcuni effetti a lungo termine del nuovo trattamento
Fornisce ampie informazioni sugli effetti a breve termine del nuovo trattamento	Rischio che alcuni bias come il "carryover effect" o il "period effect" possano invalidare lo studio
Il potere statistico è molto maggiore dello studio parallelo	

non siano riconducibili a variabili individuali, bensì alla sperimentazione che si sta conducendo. Uno dei principali vantaggi di questo disegno rispetto al crossover è il tempo minore, per ciascun paziente, necessario a completare lo studio. Di contro, poiché un elemento importante per la realizzazione di un trial è l'omogeneità tra il gruppo sperimentale e il gruppo di controllo, eccetto che per le variabili da studiare, questo elemento potrebbe essere arduo da raggiungere quando si utilizza un disegno parallelo. Inoltre, nel disegno parallelo il potere statistico diminuisce significativamente e, di conseguenza, è necessario un ampio numero di pazienti per completare lo studio. Altro limite di questo disegno è la maggiore difficoltà a rilevare minime variazioni che possono intervenire nel gruppo di pazienti che ricevono il trattamento sperimentale; inoltre, viene anche a mancare la possibilità di una scelta preferenziale da parte del paziente e del ricercatore sul tipo di trattamento e/o sul grado di soddisfazione o di insoddisfazione.

Un'alternativa al disegno parallelo è la scelta di un disegno crossover in cui tutti i pazienti subiscono tutti i trattamenti effettuati nello studio (Fig. 3.2).

Il trial crossover in doppio cieco è molto utile nella valutazione degli effetti sintomatici di un farmaco. Il trattamento con il farmaco sperimentale può indurre un ampio numero di effetti collaterali che possono essere valutati meglio confrontando gli stessi effetti sul medesimo paziente in seguito alla somministrazione di un placebo come controllo; ancora, il disegno crossover permette di effettuare, al termine dello studio, una valutazione globale sulla preferenza del trattamento da parte del paziente e del ricercatore, coinvolgendo il paziente in maniera criticamente attiva nella partecipazione al trial. Di

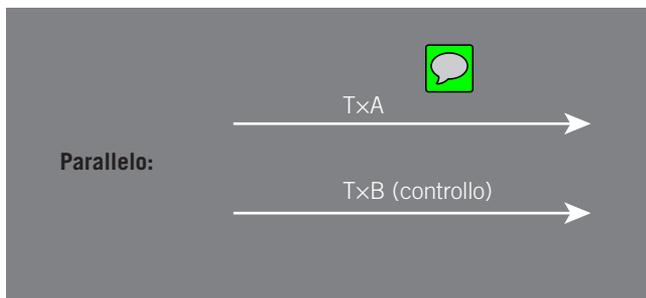


FIGURA 3.1 Schema di disegno parallelo.

r0010 Q9

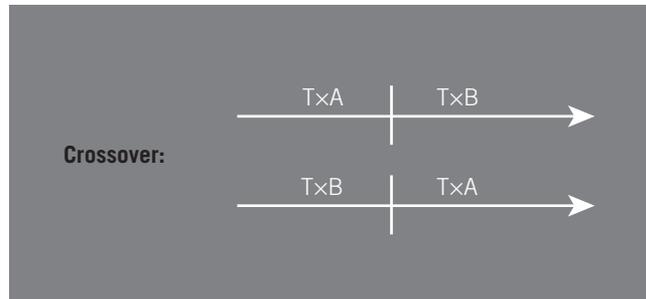


FIGURA 3.2 Schema di disegno crossover.

Q10
f0015

contro, i trial crossover richiedono più tempo per essere completati, giacché lo stesso paziente deve subire entrambi i trattamenti per essere inserito nello studio. Il tempo rappresenta quindi un fattore limitante che si riscontra frequentemente nel caso di pazienti il cui stato sintomatico può modificarsi prima del completamento dello studio.

Un disegno “N-di-1” (crossover multipli) può essere utilizzato, quale variante del disegno crossover, nel caso di effetti che intervengano raramente e qualora i pazienti rimangano stabili per un lungo periodo di tempo. In questo disegno, un certo numero di crossover è ripetuto, nello stesso paziente, fra un trattamento sperimentale e un placebo o fra due trattamenti differenti. Questi trial crossover partono da una doppia base cieca e le misure di outcome e la preferenza del paziente sono valutate dopo ogni trattamento.

Oltre ai classici disegni parallelo e crossover, esistono alcune varianti a tali schemi di studi che possono rendere più duttile e veloce l’indagine scientifica. Si tratta del “*sequential design*” (variante dello studio parallelo) e del “*disegno a quadro latino*” (variante del crossover).

Variante del disegno parallelo: “*sequential design*”

In questo disegno, che presenta numerose varianti e applicazioni, i pazienti sono randomizzati a ricevere uno dei due trattamenti. Completato il protocollo, viene effettuata una scelta da parte del ricercatore, mediante diversi criteri, per valutare quale dei due trattamenti ritiene migliore. Non vi riscontra alcuna preferenza. Per ogni preferenza a favore del nuovo trattamento, si appone un segno in senso verticale su un diagramma, mentre si appone un segno orizzontale se si preferisce il trattamento standard. Nessun segno è apposto nel caso in cui la scelta sia indifferente. I pazienti entreranno nello studio fino a quando non sarà raggiunta una delle linee di confine del diagramma. La maggiore enfasi di questo disegno è rivolta al tempo in cui sarà interrotto l’arruolamento.

I requisiti indispensabili del *sequential design* sono:

- la valutazione rapida dei pazienti;
- la semplicità del disegno del trial;
- gli end point definiti;
- le ipotesi da valutare limitate.

I principali vantaggi del *sequential design* sono:

- la necessità di pochi pazienti per completare lo studio (numerosità variabile, non fissa);
- un bilancio di costo-efficacia molto positivo.

st0165

p07

nota per
autore: si
prega di
controllare
la frase
evidenziat
a, non è
chiara

p07

u0330

u0335

u0340

u0345

p0785

u0350

u0355

	1	2	3	4
1	B	C	A	D
2	A	B	D	C
3	C	D	B	A
4	D	A	C	B

FIGURA 3.3 Schema di disegno a quadro latino.

f0020

I principali svantaggi del *sequential design* sono:

- il disegno poco idoneo quando devono essere valutate diverse caratteristiche in tempi non brevi; p0800
- l'eventuale necessità di arruolare molti più pazienti rispetto a un disegno più tradizionale, u0360
se il confronto interessa due trattamenti con efficacia molto simile. u0365

Variante del crossover: disegno a quadro latino

In questo disegno (Fig. 3.3) ciascun gruppo di pazienti riceve ogni trattamento in maniera random e vi sono tanti gruppi quanti i trattamenti, in modo da bilanciare lo studio. st0170
p0815

Un'ulteriore variante è rappresentata dal disegno a quadro latino incompleto, in cui non tutti i trattamenti vengono dati a tutti i pazienti o ciascun trattamento non viene dato in tutti i periodi. p0820

CRITERI NECESSARI PER LO SVOLGIMENTO DI STUDI EPIDEMIOLOGICI

Alla luce di quanto detto, si comprende come il gold standard nella ricerca clinica sia rappresentato da trial clinici randomizzati, controllati con placebo e condotti in doppio cieco. st0175
p0825

Il disegno ideale di un trial clinico deve riflettere la pratica clinica, avere ampi criteri di inclusione e di esclusione, poche visite di controllo, essere di breve durata, possibilmente di tipo multicentrico e usare strumenti di valutazione semplici e brevi. Una maggiore flessibilità dei criteri di inclusione dei pazienti in questi studi può sicuramente incoraggiare il reclutamento dei soggetti. Infatti, tali studi devono necessariamente tenere conto della variabilità nello stato di salute dei soggetti reclutabili. p0830

In una recente revisione sistematica della letteratura scientifica, che mirava a valutare l'efficacia dell'uso del placebo riportata da trial clinici randomizzati e controllati, è emerso il ruolo relativo dell'utilizzo del placebo nel caso in cui vengano valutati outcome oggettivi continui (per es. misurazione della glicemia, peso corporeo ecc.) o di tipo binario, sia oggettivi sia soggettivi (per es. sì/no, vivo/morto ecc.). Di contro, un ruolo decisivo dell'uso del placebo si riscontra in quei trial con outcome soggettivi, in particolare per la valutazione soggettiva dei sintomi, come per esempio il dolore (Hrobjartsson e Gotzsche, 2001). p0835

È necessario, tuttavia, considerare che il gold standard rappresentato dai trial clinici randomizzati e controllati non è sempre possibile da attuare, e che molti trial falliscono per problemi metodologici p0840

correlati al disegno dello studio, al reclutamento dei pazienti, alla randomizzazione o all'intervento di fattori confondenti. Nella scelta del disegno del trial clinico randomizzato e controllato i criteri di eleggibilità dei pazienti per lo studio rappresentano il maggior fattore limitante.

REVISIONI TRADIZIONALI E REVISIONI SISTEMATICHE

st0180

REVISIONI TRADIZIONALI

st0185

Il concetto di revisione della letteratura non rappresenta un elemento nuovo dell'informazione biomedica. Infatti, le rassegne tradizionali, o narrative, costituiscono da sempre un tentativo informale di superare i limiti legati alla singola ricerca e all'interpretazione degli studi sperimentali. p0845

Poiché le revisioni della letteratura sono costituite soprattutto da studi osservazionali e retrospettivi, e come tali soggetti a numerosi bias, la fondamentale differenza tra le revisioni tradizionali e quelle sistematiche risiede nella possibilità, per queste ultime, di limitare l'intervento di bias attraverso l'applicazione di un rigoroso protocollo scientifico durante la raccolta, l'elaborazione e la valutazione dei dati retrospettivi. p0850

In effetti, anche se pubblicate da riviste autorevoli, le revisioni tradizionali hanno numerosi limiti che contribuiscono a ostacolare il trasferimento dei risultati della ricerca alla pratica clinica, in quanto: p0855

- non sono basate su una ricerca sistematica delle evidenze disponibili, ma su una loro selezione legata a diversi fattori, quali reperibilità dell'articolo e/o della rivista, accessibilità linguistica, sintonia con le idee dell'autore; u0370
- hanno generalmente obiettivi molto ampi e generici; u0375
- il processo di selezione, interpretazione e sintesi delle evidenze, non essendo reso esplicito dagli autori, è poco riproducibile e non verificabile. u0380

Pertanto, poiché il rapporto tra risultati della ricerca e raccomandazioni cliniche è spesso sfumato e a volte inconsistente, le revisioni tradizionali possono purtroppo contribuire sia al ritardo dell'introduzione di interventi sanitari efficaci, sia al persistere nell'uso di procedure obsolete, inutili o addirittura dannose per il paziente. Le revisioni tradizionali, quindi, pur rimanendo uno strumento utile per ottenere una conoscenza qualitativa di base su un determinato argomento, sono poco affidabili per fornire risposte quantitative a specifici quesiti clinici. p0875

REVISIONI SISTEMATICHE

st0190

Le revisioni sistematiche costituiscono uno strumento insostituibile per fare emergere un ampio consenso nell'interpretazione degli studi sperimentali, in quanto possono orientare i comportamenti clinici in maniera più uniforme di quanto non riescano a fare singolarmente i risultati, spesso contraddittori, dei numerosissimi studi clinici. p0880

Le revisioni sistematiche forniscono un'interfaccia eccellente tra il medico e gli articoli scientifici, e consentono di aumentare il numero totale di articoli letti. Permettono, inoltre, l'identificazione degli studi sperimentali in mancanza di mezzi e/o competenze per la ricerca bibliografica, o quando addirittura gli studi non sono stati pubblicati. Infine, possono migliorare, grazie alla valutazione di qualità degli studi inclusi, l'approccio critico alla letteratura scientifica su un dato argomento. p0885

In altre parole, grazie alle revisioni sistematiche, le decisioni *opinion-based*, fondate sul parere soggettivo degli sperimentatori, possono diventare *evidence-based*: bisogna cioè ricercare sistematicamente, valutare e rendere disponibili le migliori evidenze scientifiche, quali prove di efficacia degli interventi sanitari per pianificare le decisioni che riguardano la salute di una popolazione. p0890

Questo modello di lavoro è già operativo in numerosi Paesi: per esempio, nel Regno Unito, il Ministero della Sanità ha stabilito che la Evidence-Based Health Care (EBHC) è una delle strategie che guideranno la politica sanitaria nel prossimo futuro. p0895

Anche se l'utilizzo appropriato della ricerca è solo uno dei fattori che possono influenzare le decisioni di politica sanitaria, in un sistema *evidence-based* le revisioni sistematiche costituiscono uno strumento di riferimento per diverse ragioni: p0900

- riassumendo in maniera esplicita e verificabile una quantità considerevole di dati provenienti dalla ricerca clinica, aiutano i decisori nel definire lo stato dell'arte e forniscono indicazioni per l'allocazione delle risorse anche a livello di singole realtà locali; u0385
- costituiscono la base scientifica per promuovere altre pubblicazioni indispensabili per le decisioni di politica sanitaria (linee guida, analisi economiche, analisi decisionali); u0390
- delimitando le aree grigie in cui esiste incertezza sui reali benefici di un intervento sanitario, forniscono un'agenda per pianificare la ricerca futura sulle reali necessità di salute della popolazione, nel tentativo di sganciarla dal monopolio dell'industria farmaceutica; u0395
- nell'ottica di una partecipazione sempre maggiore degli utenti alle decisioni cliniche, costituiscono uno strumento scientificamente affidabile per confortare le scelte dei pazienti. u0400

REVISIONI SISTEMATICHE E RUOLO DELLA COCHRANE COLLABORATION

Lo scarso impatto dei risultati della ricerca sulla pratica clinica corrente era già stato intuito negli anni Settanta da Archibald Cochrane, un epidemiologo inglese, che scriveva: p0925

«È causa di grande preoccupazione constatare come la professione medica non abbia saputo organizzare un sistema in grado di rendere disponibili, e costantemente aggiornate, revisioni critiche sugli effetti dell'assistenza sanitaria».

Per migliorare la qualità della ricerca attraverso un maggiore livello di evidenza scientifica, nel 1992 è sorta la Cochrane Collaboration, un network internazionale che ha lo scopo di fornire informazioni scientifiche che siano basate sull'evidenza, facilmente accessibili, sviluppate a livello internazionale, controllate qualitativamente, utili clinicamente e periodicamente aggiornate. p0930

Una revisione sistematica è una ricerca scientifica vera e propria con un protocollo che definisce un preciso obiettivo e descrive le fonti e i metodi utilizzati per ricercare, selezionare e sintetizzare gli studi sperimentali. Quando i risultati dei singoli studi sono valutati e "pesati" statisticamente, si parla di **"revisione sistematica quantitativa o meta-analisi"**, altrimenti la revisione sistematica viene definita qualitativa. p0935

La Evidence-Based Medicine (EBM) dovrebbe tentare di dare risposte in quelle aree dell'assistenza sanitaria in cui l'efficacia di un intervento è ancora in una "zona grigia" che esprime incertezza verso quel trattamento. Grazie all'EBM, come Archie Cochrane scrisse 20 anni fa, «sarà possibile una significativa riduzione nell'uso di rimedi inefficaci e/o di rimedi efficaci usati non efficientemente». p0940

Da allora, lo sviluppo della EBM ha favorito il crescere di nuovi strumenti editoriali, pubblicazioni e revisioni sistematiche, e ha promosso l'evoluzione metodologica di linee guida. La EBM si basa principalmente su risultati ottenuti mediante ricerche condotte con trial clinici randomizzati e controllati, giacché risultano essere il tipo di sperimentazione più affidabile per valutare l'efficacia di un trattamento. Il fatto che, a volte, non sia possibile svolgere questo tipo di ricerche non contrasta con il fatto che la EBM richieda al medico di fondare le decisioni cliniche sulle "migliori evidenze disponibili", e non sulle "migliori evidenze possibili" qualora queste non siano al momento raggiungibili. Infatti, così come riportato al Congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) nel 2001, la «*manca di prove a vantaggio di un certo tipo di intervento sperimentale non può essere automaticamente considerata un'evidenza definitiva dell'assenza di beneficio*» (Lyman et al., 2001).

La Cochrane Collaboration è un'iniziativa internazionale non profit nata con lo scopo di raccogliere, valutare criticamente e diffondere le informazioni riguardanti l'efficacia degli interventi sanitari. È organizzata in gruppi, a livello sia nazionale sia internazionale, in svariati campi di ricerca applicata della medicina (Public Health Group, Occupational Safety and Health Group, Effective Practice and Organisation of Care Group, Eye and Vision Group, HIV/AIDS Group, Infectious Diseases Group, Sexually Transmitted Infections Group, Pain Palliative and Supportive Care Group ecc.), dalla cui attività originano numerose iniziative, quali meeting, produzione di linee guida e revisioni sistematiche specifiche su argomenti scientifici di diffuso interesse in ambito sanitario.

META-ANALISI

La meta-analisi è una tecnica clinico-statistica che consente di assemblare i risultati di più trial riguardanti uno stesso trattamento in un unico risultato cumulativo. Secondo la EBM, le meta-analisi di trial randomizzati sono, insieme ai trial ben disegnati, le prove più valide dell'efficacia (o della non efficacia) dei trattamenti. Nella Tabella 3.6 sono riportati i gradi di "forza" delle raccomandazioni in ordine decrescente da A a C. La "forza" delle raccomandazioni deriva, a sua volta, dalla validità delle prove di efficacia degli interventi terapeutici cui la raccomandazione si riferisce. I livelli di validità delle prove di efficacia sono classificati, in ordine decrescente, all'interno di ognuno dei gradi di raccomandazione.

Una meta-analisi è basata su una sequenza di operazioni che comprende la:

- definizione di un obiettivo;
- definizione dei criteri di inclusione e di esclusione dei trial;
- ricerca, il più possibile esaustiva, dei trial di interesse;
- analisi critica dei trial che, in base ai criteri in precedenza definiti, sono stati inclusi nella meta-analisi (caratteristiche dei pazienti, modalità di somministrazione del trattamento, end point, follow-up, qualità metodologica);⁸
- combinazione dei risultati del trial (pooling);
- interpretazione complessiva dei risultati che tiene conto dell'eventuale eterogeneità e del pooling.

Le banche dati, quali MEDLINE e PubMed, costituiscono i principali punti di riferimento per la ricerca delle revisioni sistematiche.

⁸Di particolare interesse è la ricerca di un'eventuale eterogeneità qualitativa intertrial, cioè con trial che dimostrano un vantaggio terapeutico del trattamento sperimentale e altri che dimostrano un vantaggio terapeutico del trattamento di controllo.

Tabella 3.6 Gradi (A-C) e livelli (1-5) di forza dell'evidenza scientifica

t0035

Grado	Tipi di studi da cui si è ottenuta l'evidenza
Grado A	
Livello 1a	Megatrial (ampi RCT), meta-analisi di più RCT che abbiano un numero cumulativo di dati almeno pari a quelli di un megatrial
Livello 1b	Almeno uno studio di coorte di qualità elevata, nel quale hanno avuto un esito sfavorevole tutti i pazienti trattati con terapia convenzionale e un esito favorevole una parte dei pazienti trattati con la nuova terapia; oppure nel quale hanno avuto un esito sfavorevole molti dei pazienti trattati con terapia convenzionale e nessuno di quelli trattati con la nuova terapia
Livello 1c	Almeno un RCT con numero di pazienti medio, o una meta-analisi di piccoli RCT con un numero cumulativo di pazienti non elevato
Livello 1d	Almeno un RCT (non specificate le caratteristiche)
Grado B	
Livello 2	Almeno uno studio di qualità elevata, non randomizzato, di coorti che ricevevano e (rispettivamente) non ricevevano la nuova terapia
Livello 3	Almeno uno studio caso-controllo di qualità elevata
Livello 4	Almeno una serie di casi di qualità elevata
Grado C	
Livello 5	Opinioni di esperti, senza riferimento a una delle evidenze precedenti (cioè su base fisiopatologica, ricerca non clinica, <i>bench research</i> o principi generali)

RCT = studi randomizzati e controllati

Q11

La validità di una revisione sistematica è strettamente legata sia alla qualità degli studi sperimentali sia alla metodologia di indagine utilizzata dagli autori. La modalità con cui vengono riportati i risultati della ricerca può influenzare notevolmente la loro interpretazione. Infatti, i clinici e gli stessi pazienti sono molto più recettivi nei riguardi di un intervento terapeutico presentato da uno studio che riporta l'impiego di parametri valutativi capaci di enfatizzarne l'efficacia. Tale fenomeno noto come "effetto framing", è spesso sfruttato dall'industria farmaceutica per presentare e promuovere i benefici di un trattamento farmacologico.

p1000

STUDI CLINICI APPLICATI NEL CAMPO DELLE PATOLOGIE CRONICO-DEGENERATIVE

Q12
st0205

TRIAL CLINICI APPLICATI ALLA VALUTAZIONE DEI SINTOMI NELLE PATOLOGIE CRONICO-DEGENERATIVE

st0210

La ricerca epidemiologica finalizzata alla valutazione dei sintomi, primo tra tutti il dolore, ha trovato solo negli ultimi anni un adeguato sviluppo, parallelamente alla crescita dell'interesse scientifico nei riguardi delle patologie cronic-degenerative.

p1005

La necessità di contribuire a migliorare la gestione del paziente e dei sintomi correlati alla malattia ha convogliato i diversi sforzi a produrre efficaci indicazioni terapeutiche finalizzate al sollievo di sintomi

p1010

dei quali, fino a non molto tempo fa, era anche difficile valutare la severità e a ipotizzare terapie mirate, validate da appropriati studi epidemiologici e non solo frutto di conoscenze aneddotiche.

L'aumento della vita media della popolazione, la conseguente maggiore incidenza di patologie p1015
cronico-degenerative e l'aumento della sopravvivenza (grazie all'aumentata qualità degli interventi
terapeutici) hanno contribuito a sviluppare ancora di più l'esigenza di conoscenze e di strategie di
intervento in questo campo. p1020

L'approccio clinico e scientifico allo studio e alla valutazione dei sintomi prevede il coinvolgimento
multidisciplinare di figure specialistiche quali epidemiologi, psichiatri e sociologi, insieme alle figure
sanitarie direttamente implicate nell'approccio terapeutico alla specifica patologia, anche in considerazio-
ne dei diversi obiettivi che ci si propone. Questi vanno dal miglioramento della sintomatologia generale
al mantenimento di un buon livello di qualità di vita; dal controllo della sintomatologia dolorosa e dei
sintomi alla valutazione dell'organizzazione e gestione dei centri terapeutici. p1025

L'adeguata gestione del distress fisico e psicologico del soggetto che accusa dolore è uno degli
obiettivi prioritari per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e richiede, oltre a un bagaglio culturale
adeguato, anche il raggiungimento di un buon livello di ricerca epidemiologica in campo clinico. p1030

La cultura medica, fino a tempi molto recenti, ha sottovalutato la preparazione specifica nel campo della
terapia del dolore. Ciò è emerso anche da un'indagine condotta negli USA nel 1996, in cui si è evidenziato
il dato che solo l'11% di scuole mediche offriva corsi di formazione specifici. Un'altra indagine successiva
ha confermato gli stessi risultati (Oneschuk et al., 2000). È quindi logica conseguenza che, da una tale
lacuna formativa, possa derivare una carenza di qualità nei livelli di cura. Per fortuna, oggi, l'attenzione
in quest'ambito sta rapidamente aumentando grazie a un mirato adeguamento normativo e formativo.

DIFFICOLTÀ NELLA CONDUZIONE DEI TRIAL CLINICI SUL MANAGEMENT DEI SINTOMI

Ancora oggi, purtroppo, molte delle conoscenze scientifiche in tema di terapia di supporto al paziente
sono basate sull'esperienza clinica personale, su convinzioni aneddotiche e su preferenze di atteggiamenti
da parte del personale sanitario. st0215

In tal senso sono stati condotti numerosi studi epidemiologici orientati a fornire risposte valide e
riproducibili in questo nuovo campo clinico, anche se, allo stesso tempo, è emersa tutta una serie di
problematiche inerenti specificamente allo svolgimento di trial clinici appropriati. p1035

Si possono definire limiti scientifici intrinseci allo studio clinico quelli concernenti: p1040

- la tipologia dei soggetti da reclutare, nonché le conseguenti valutazioni di tipo clinico ed etico; u0435
- la mancanza di parametri ben definiti, già validati e standardizzati, quali la sopravvivenza
o la funzionalità fisica, da cui consegue la complessità nel valutare i risultati di un intervento, u0440
sia procedurale sia farmacologico; u0445
- la difficoltà di applicare la tradizionale metodologia di ricerca epidemiologica, come indicato
per gli studi randomizzati e controllati; u0450
- la difficoltà nel reclutamento dei soggetti con sintomatologia nell'ambito della popolazione aperta; u0455
- la difficoltà nell'ottenere un campionamento omogeneo (la qual cosa potrebbe scoraggiare la ricerca
anche a causa di fattori confondenti che intervengono in questi soggetti in un'alta percentuale di casi); u0460
- la riluttanza dei pazienti a collaborare con questa tipologia di studi; u0465
- la dispersione dei dati, che limita la possibilità di applicare appropriati disegni di studi epidemiologici;

- la varietà di situazioni da studiare, che può rappresentare un notevole carico psicologico e fisico per il soggetto, con valutazioni che possono risultare non sempre attendibili. u0470

Di contro, tra i limiti scientifici estrinseci nello svolgimento di questa tipologia di studi, si possono citare: p1090

- la mancanza di una “cultura della ricerca” legata alla limitata diffusione di studi multicentrici e a lungo termine; u0475
- l’aggiornamento clinico-scientifico, che in questo campo è piuttosto “elitario”, estremamente specialistico e limitato ad alcune riviste internazionali di non immediata consultazione, soprattutto da parte dei medici di base; u0480
- la necessità di adeguate risorse economiche finalizzate alla ricerca, soprattutto se si vuole migliorare la qualità di questi studi e si vuole incentivare lo sviluppo di ricerche a livello multicentrico. u0485

Una considerazione a parte meritano le evidenti problematiche etiche che insorgono nell’affrontare questi studi clinici. In particolare, si devono ricordare la limitazione nell’uso del placebo e l’importanza del consenso informato. p1110

L’uso del placebo è eticamente giustificato soltanto nel caso in cui non sia disponibile, per il gruppo di controllo, alcuna terapia di consolidata efficacia. «*Only randomize, if uncertain*» è l’unica possibilità etica ammessa per utilizzare il placebo. Per quanto riguarda il consenso informato, secondo la Dichiarazione di Helsinki, il paziente deve essere «*adeguatamente informato degli obiettivi, del metodo di studio, degli eventuali benefici o rischi potenziali derivanti dallo studio e soprattutto dei disagi da affrontare*». p1115

Nell’area scientifica dello studio sui sintomi e sul dolore, in particolare, la competenza in termini di consenso è considerata un’area “grigia” a causa della particolare tipologia e varietà dei soggetti interessati. Infatti, i problemi connessi al consenso informato sono numerosi, ma tra di essi emergono, in particolare: p1120

- la richiesta del consenso al trattamento sperimentale può non essere una garanzia sufficiente di eticità e di rispetto per il soggetto; u0490
- il testo del consenso informato è spesso prolisso, infarcito di termini tecnici, sostanzialmente poco comprensibile (il consenso informato potrebbe, in realtà, non essere troppo “informato” e questo può creare un bias di selezione dei pazienti). u0495

STATO DELLA RICERCA CLINICA SUL MANAGEMENT DEI SINTOMI st0220

Da quanto sopra riportato, la ricerca epidemiologica in tale ambito scientifico rimane complessa e presenta possibili errori a causa di evidenti limiti procedurali che la allontanano da una metodologia epidemiologica basata sulla EBM, che, di contro, richiede requisiti metodologici notevolmente complessi e rigidi. p1135

D’altra parte, il timore che emerge da quanto detto sulle difficoltà incontrate nello svolgimento di trial clinici randomizzati e controllati, è l’eventualità che possano diventare una scusa per non tentare di condurre questi studi. Inoltre, la difficoltà di trovare delle metodologie analitiche epidemiologiche appropriate nella conduzione di studi clinici in questo campo non può far passare in secondo piano il diritto che hanno i pazienti di avere il miglior trattamento possibile, così come il dovere, da parte del personale sanitario, di conoscere quali siano i migliori trattamenti possibili. p1140

Infatti, interventi terapeutici fondati su opinioni personali o aneddotiche possono rappresentare solo soluzioni a breve termine. Dall’analisi della letteratura scientifica risulta che soltanto sette su 1.000 trial clinici randomizzati e controllati raggiungono un livello soddisfacente di ricerca che risponda a quesiti riguardanti la tipologia dei servizi di salute offerti. p1145

Uno degli obiettivi più ricorrenti negli studi epidemiologici riguarda il controllo del dolore e dei sintomi. Numerosi studi sono stati pubblicati in oltre 100 riviste internazionali, di cui la metà sono riviste specifiche del settore e le altre sono riviste sanitarie che gravitano nell'area medica. Tuttavia, nonostante la numerosità degli studi, solo l'1% di questi sono trial clinici. p1150

La letteratura internazionale riporta oltre 19.000 studi epidemiologici in cui l'end point primario riguarda il controllo dei sintomi dei pazienti. Tra questi, però, soltanto 24 indagini epidemiologiche descrittive e 189 trial clinici randomizzati e controllati possono essere considerati qualitativamente validi e accettabili. p1155

Spesso, infatti, gli studi epidemiologici condotti sono eterogenei negli interventi (schedule, dosaggi, somministrazioni, outcome come qualità di vita) e non permettono la conduzione di studi meta-analitici adeguati. p1160

QUALI TIPI DI STUDI EPIDEMIOLOGICI SONO REALIZZABILI

st0225

Un trial clinico può, per la sua stessa tipologia, essere considerato un compromesso fra l'interesse del paziente che aderisce allo studio e quello della popolazione che beneficerà dei trattamenti efficaci acquisiti. p1165

Negli studi non randomizzati si ritrova un risultato a favore del trattamento sperimentale nell'80% dei trial contro il 20% che consegue a trial clinici randomizzati e controllati. Tale divergenza nei risultati è riconducibile alla presenza di numerosi bias, tra i quali uno dei più frequenti è il "publication bias". Da una ricerca effettuata nel 1991, risulta che il 68% dei trial pubblicati riporta risultati favorevoli al trattamento in studio, il 7% mostra un trend non significativo e il 25% risultati contrari. Di contro, l'analisi dei trial non pubblicati è costituita per il 29% da studi con esiti positivi, il 15% mostra un trend favorevole e il 55% produce risultati negativi (Easterbrook et al., 1991). Più recentemente, in un'altra indagine similare, è risultato che il 75% dei trial pubblicati nel Regno Unito fornisce risultati a favore della sperimentazione, rispetto all'89% del Giappone e al 99% della Cina (Vickers et al., 1998). Inoltre, i trial con risultati contrari rispetto alle attese, oltre a subire una limitazione nella pubblicazione, soffrono anche di un significativo ritardo nei tempi di pubblicazione rispetto ai trial che riportano risultati favorevoli (Stern e Symes, 1997). p1170

Da quanto detto conseguono una minore attendibilità nei riguardi dei trial clinici non randomizzati e, allo stesso tempo, la constatazione che esistono differenze nella tendenza a pubblicare, in maniera diversa da Paese a Paese, particolarmente i trial che riportano risultati positivi rispetto all'obiettivo studiato, con un pesante ritardo nella pubblicazione degli studi che riportano risultati contrari rispetto agli obiettivi proposti. p1175

A rendere ancora più difficile la possibilità di svolgere corrette valutazioni meta-analitiche interviene il verificarsi di un altro bias, il "covert duplication", ossia la ridondanza della pubblicazione dei trial positivi, da cui discende che i dati di un unico trial possono essere riproposti in diverse pubblicazioni con autori in parte diversi e con angolature differenti (Huston e Moher, 1996; Tramèr et al., 1997). p1180

PROSPETTIVE FUTURE DELLA RICERCA CLINICA

st0230

Lo sviluppo della ricerca epidemiologica clinica, in generale e in particolare di quella applicata alla valutazione e all'approccio terapeutico nelle patologie cronico-degenerative, passa attraverso la promozione di studi prospettici e di trial clinici randomizzati e controllati multicentrici, che possano fornire sempre più utili informazioni in aree scientifiche ancora carenti e non sottoposte a revisioni sistematiche. p1185

È auspicabile, al fine di migliorare la qualità degli studi futuri, che si incrementino l'uso e la standardizzazione di criteri di selezione dei pazienti sempre più definiti e, allo stesso tempo, l'uso di parametri semplici facilmente riproducibili. Ancora, è necessaria la produzione di una documentazione complessa del processo di cura insieme alla collaborazione tra più centri con atteggiamenti e comportamenti terapeutici simili. In tal modo, sarà possibile incentivare l'emanazione e la diffusione di linee guida metodologiche che possano tendere a uniformare e a fornire un buon livello di assistenza sanitaria finalizzata alla prevenzione, diagnosi e cura della popolazione. p1190

Bibliografia

- Auger, N., Zang, G., Daniel, M., 2009. Community-level income inequality and mortality in Québec, Canada. *Public Health* 123, 438-443. st0235
bib0010
- Benedetti, C., Dickerson, D., Nichols, L.L., 2001. Medical education: a barrier to pain therapy and palliative care. *J Pain Sympt Manage* 21, 360-361. bib0015
- Corner, J., 1996. Is there a research paradigm for palliative care?. *Palliat Med* 10, 201-208. bib0020
- Crombie, I.K., Davies, H.T.O., 1998. Selection bias in pain research. *Pain* 74, 1-3. bib0025
- Deyo, R.A., Bass, J.E., Walsh, N.E., et al., 1988. Prognostic variability among chronic pain patients: implications for study design, interpretation, and reporting. *Arch Phys Med Rehabil* 69, 174-178. bib0030
- Easterbrook, P.J., Berlin, J.A., Gopalan, R., Matthews, D.R., 1991. Publication bias in clinical research. *Lancet* 337, 867-872. bib0035
- Fletcher, R.H., Fletcher, S.W., Wagner, E.H., 1988. *Clinical epidemiology: the essential*, II edition, William and Wilkins, Baltimore. bib0040
- Friedman, L.M., Furberg, C.D., DeMets, D.L., 2010. *Fundamentals of clinical trials*, 4th edition, Springer-Verlag, New York, pp. 390. bib0045
- Hrobjartsson, A., Gotzsche, P.C., 2001. Is the placebo powerless? *N Engl J Med* 344, 1594-1602. bib0050
- Huston, P., Moher, D., 1996. Redundancy, disaggregation and the integrity of medical research. *Lancet* 347, 1024-1026. bib0055
- Jensen, M.K., Sjogren, P., Ekholm, O., et al., 2004. Identifying a long-term/chronic, non-cancer pain population using a one-dimensional verbal pain rating scale: an epidemiological study. *Eur J Pain* 8, 145-152. bib0060
- Lyman G., Eisenberg P.D., Canellos G., et al., May 2001. Evidence-based oncology meets clinical experience: opportunities and challenges. ASCO (American Society of Clinical Oncology), 2001 Educational Book, 37th Annual Meeting 12-15, San Francisco, CA: 263-271. bib0065
- Oneschuk, D., Hanson, J., Bruera, E., 2000. An international survey of undergraduate medical education in palliative medicine. *J Pain Sympt Manage* 20, 174-179. bib0070
- Porta, M., Last, J.M., 2008. *Dictionary of epidemiology*, Fifth Edition, Oxford University Press, Oxford. bib0075
- Purves, A.M., Penny, K.I., Munro, C., et al., 1998. Defining chronic pain for epidemiological research: assessing a subjective definition. *Pain Clinic* 10, 139-147. bib0080
- Rothman, K.J., Greenland, S., Lash, L.L., 2008. *Modern epidemiology*, 3 edizione, Lippincott Williams & Wilkins, pp. 758. Q13
bib0085
- Sackett, D.L., Haines, R.B., Guyatt, G.H., Tugwell, P., 1991. *Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine*, II edition, Little, Brown and Company, Boston. bib0090
- Sackett, D.L., Strauss, S.E., Richardson, W.S., et al., 2000. *Evidence-Based Medicine*, II edition, Churchill Livingstone, London. bib0095
- Sacks, H., Chalmers, T.C., Smith, H., 1982. Randomized versus historical controls for clinical trials. *Am J Med* 72, 233-240. bib0100

- Signorelli, C., 2011. Igiene Epidemiologia Sanità Pubblica. SEU Società Editrice Universo. bib0105
- Spilker, B., 1996. Guide to clinical trials. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia - New York. bib0110
- Stern, J.M., Symes, R.J., 1997. Publication bias. Evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ* 315, 640-645. bib0115
- Storey, Jr., C.P., 2004. Trying trials. *J Palliat Med* 7, 393-394. bib0120
- Tramèr, M.R., Reynolds, D.J.M., Moore, R.A., McQuay, H.J., 1997. Impact of covert duplication publication on meta-analysis: a case study. *BMJ* 315, 635-664. bib0125
- Van Tulder, M., Furlan, A., Bombardier, C., Bouter, L., 2003. Editorial Board of the Cochrane Collaboration Back Review Group. Updated method guidelines for systematic reviews in the cochrane collaboration back review group. *Spine* 28, 1290-1299. bib0130
- Vickers, A., Goyal, N., Harland, R., Rees, R., 1998. Do certain countries produce only positive results? A systematic review of controlled trial. *Control Clin Trials* 19, 159-166. bib0135
- Wallen, G.R., Berger, A., 2004. Mixed methods: in search of truth in palliative care medicine. *J Palliat Med* 7, 403-404. bib0140
- Wiffen, P., 1999. The Pain Palliative and Supportive Care Group of the Cochrane Collaboration. *Tumori* 85 (Suppl. 1), S60. bib0145
st0240

SCHEDA SINOTTICA

Definizione di epidemiologia e suoi obiettivi

- L'epidemiologia rappresenta il «metodo che disciplina l'osservazione e la sperimentazione scientifica circa l'insorgenza, le cause, la prevenzione e il trattamento delle malattie e dei fenomeni correlati, rilevanti per la salute della popolazione. Gli obiettivi dell'osservazione e della sperimentazione scientifica possono essere funzionali sia all'assistenza ai processi decisionali, sia alla produzione di nuove conoscenze nell'ambito clinico proprio della medicina e nell'ambito programmatico e gestionale proprio dei sistemi sanitari».

Concetto di metodologia epidemiologica: tipi di studi epidemiologici

- Gli studi epidemiologici si distinguono in:
 - osservazionali (ecologici, descrittivi, analitici): gli analitici comprendono gli studi di coorte (studi di incidenza, studi a coorte storica o *historical cohort*) e gli studi caso-controllo (retrospettivi);
 - sperimentali: trial sul campo, trial di **interventi di comunità**, trial controllati e randomizzati (sperimentazioni cliniche);
 - meta-analisi: tecnica clinico-statistica quantitativa che permette di combinare i dati di più studi condotti su uno stesso argomento, generando un unico dato conclusivo per rispondere a uno specifico quesito clinico.

Obiettivi della metodologia epidemiologica

- La metodologia epidemiologica mira a sviluppare la ricerca e le conoscenze scientifiche verso quattro direzioni:
 - l'epidemiologia "classica", incentrata sulla popolazione o l'ambiente come metodi di studio contro le malattie infettive;
 - la ricerca in materia di sanità pubblica e identificazione eziologica delle malattie in particolare;
 - l'epidemiologia clinica come strumento di aiuto importante nelle decisioni nella pratica clinica corrente;
 - lo studio della programmazione sanitaria con approccio multidisciplinare.

Epidemiologia preventiva e clinica: ricadute sulla salute

- L'insieme degli studi, sia clinici sia preventivi, che si occupano della salute della popolazione prende il nome di epidemiologia.
- La metodologia epidemiologica analizza con rigore scientifico le ipotesi eziologiche delle patologie e affronta con passione nuove sfide verso nuovi orizzonti in tema di diagnosi, terapia e prevenzione delle malattie in seno alla collettività.

Domande per l'autore del capitolo Capitolo 3

- Q1. ed: mancano test di autovalutazione.
- Q2. ED: per uniformità con il progetto grafico, la redazione ha inserito queste testatine. Vanno bene?
- Q3. ed: si prega di controllare se va bene l'elencazione mista con numeri/pallini o si può fare tutta con pallini, per uniformità.
- Q4. ED: è poco chiaro da che cosa dipendano queste voci sostenute da pallini: da “Studi osservazionali”?
- Q5. ED: in corsivo per uniformità? (anche sotto)
- Q6. ED: “Trial di intervento su comunità”, come nel testo?
- Q7. ED: mettere tra parentesi ? (slegato dal discorso)
- Q8. ED: “Trial randomizzati e controllati” ? (per uniformità con box 3.1 ?)
- Q9. ED: tradotta dalla redazione, si prega di controllare.
- Q10. ED: tradotta dalla redazione, si prega di controllare
- Q11. ED: nota inserita dalla redazione
- Q12. ED: trial ? (per uniformità con titolo sotto)
- Q13. ED: manca città
- Q14. ED: “intervento su comunità” ?