

OLTRE LO SPECCHIO

**Leggere, valutare e interpretare
uno studio clinico**



SEEd

Giovanni Pomponio

© SEEd srl
C.so Vigevano, 35
10152 Torino
Tel. 011.566.02.58
Fax 011.518.68.92
info@seed-online.it
www.seed-online.it

ISBN 978-88-8968-819-9

Tutti i diritti riservati
Prima edizione
Marzo 2008

Fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, comma 4, della legge 22 aprile 1941 n. 633 ovvero all'accordo stipulato tra SIAE, AIE, SNS e CNA, CONFARTIGIANATO, CASA, CLAAI, CONFCOMMERCIO, CONFESERCENTI il 18 dicembre 2000.

Le riproduzioni per uso differente da quello personale potranno avvenire solo a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dagli aventi diritto/dall'editore.



INDICE

	Introduzione	5
1	La ricerca clinica	7
1.1	I disegni sperimentali	8
1.2	Livelli di evidenza	12
1.3	Efficacy ed effectiveness: il processo di maturazione dell'informazione medica	13
2	La valutazione preliminare degli studi clinici	17
2.1	Intervento e intervento di confronto	20
2.2	Popolazione	21
2.3	Outcome primari, surrogati e combinati	23
2.4	La potenza dello studio, studi di superiorità e di equivalenza	29
3	Questo studio è affidabile?	33
3.1	Analisi critica di un trial randomizzato controllato: criteri maggiori di qualità	34
3.2	Analisi critica di un trial randomizzato controllato: criteri minori di qualità	43
3.3	Cenni sulla valutazione critica degli studi di coorte	45
4	Quali sono i risultati?	49
4.1	Variabili discrete e variabili continue	51
4.2	Le misure di rischio per variabili discrete	52

4.3	Variabili continue	61
5	I risultati sono applicabili alla mia popolazione?	63
5.1	Selezione e rappresentatività della popolazione	64
5.2	Intervento e setting	68
5.3	Esito ed eventi avversi	71
6	Abstract strutturati, griglie di valutazione e statement	73
6.1	Gli abstract (o riassunti) strutturati	73
6.2	Griglie di valutazione	75
6.3	Gli statement	79
7	Appendice	87
7.1	Trasformare l'OR e l'RR in NNT	87
7.2	Cenni sulle curve di sopravvivenza e i modelli di analisi multivariata	88
	Bibliografia	89
	Glossario	97
	Indice analitico	107
	Autori	111



INTRODUZIONE

«Ecco come si fa, – disse la Regina con gran decisione, – come sai, nessuno può fare due cose in una volta. Per cominciare, consideriamo prima la tua età... quanti anni hai?

– Sette e mezzo in punto.

– Non è necessario dire “in punto” – osservò la Regina, – posso crederlo senza di questo. Ora darò io a te qualche cosa da credere. Io ne ho esattamente cento e uno, cinque mesi e un giorno.

– Questo non lo posso credere, – disse Alice.

– No? – disse la Regina in tono di compatimento. – Provatichi. Fa’ un respiro lungo, e poi chiudi gli occhi. Alice si mise a ridere.

– È inutile che mi ci provi, – ella disse, – non si può credere alle cose impossibili.

– Forse non hai la pratica necessaria, – disse la Regina. – Quando io avevo la tua età, m’esercitavo per mezz’ora al giorno. Ebbene, a volte credevo nientemeno che a sei cose impossibili prima della colazione...»

[Lewis Carroll. *Through the looking-glass, and what Alice found there*]

Quanto si può credere agli articoli che riportano i risultati della ricerca clinica?

Lo sviluppo della Medicina Basata sulle Evidenze (EBM), con l’enfasi posta sulla necessità di fondare le decisioni della pratica quotidiana sulle prove contenute negli studi pubblicati nelle riviste mediche, ha acuito la necessità di sviluppare specifiche abilità di lettura critica.

Valutare l'affidabilità dei risultati, saperli correttamente interpretare e applicare ai propri pazienti sono oggi competenze di importanza decisiva per ogni professionista della sanità.

Insegnare a penetrare oltre la superficie degli articoli pubblicati non è però tra gli obiettivi primari che il sistema universitario italiano si propone e il bagaglio di tecniche e strumenti propri dell'EBM posseduto dal laureato-tipo è di conseguenza in genere desolatamente povero.

Scritto da clinici per i clinici, questo testo si propone l'obiettivo di formare nel lettore quel nucleo di conoscenze, tecniche e abilità necessario per sfuggire alle trappole e agli equivoci che una lettura ingenua degli articoli che riportano trial clinici può comportare, evitando tecnicismi eccessivi e virtuosismi epidemiologici non indispensabili, ma senza sfuggire al confronto con le difficoltà oggettive che una lettura attenta e critica sempre implica.

Ogni giorno, in tutto il mondo, eserciti di ricercatori contribuiscono, con il lavoro nei laboratori delle università, degli istituti di ricerca e delle industrie, al progresso delle scienze mediche indagando sui meccanismi alla base delle malattie, sull'azione terapeutica di nuove molecole, sulle possibili applicazioni di scoperte nel campo della chimica analitica, della fisica, della elettronica, della biologia di base e così via. Nuove teorie economiche, nuovi modelli organizzativi, nuovi approcci educativi vengono poi continuamente alla ribalta.

Tutte queste innovazioni nascono e muoiono a un ritmo vertiginoso. Si calcola che la quantità di nuova informazione prodotta in campo sanitario raddoppi in media ogni cinque anni.

La ricerca clinica è il modo e il luogo in cui le ipotesi prodotte dal progresso delle scienze di base e le nuove macchine create dalla tecnologia diventano strumenti per curare, diagnosticare, predire la prognosi, organizzare i sistemi sanitari, attraverso una verifica di efficacia e tollerabilità condotta sulle persone.

Circa due milioni di articoli suddivisi in più di ventimila riviste pubblicano ogni anno il risultato degli studi condotti. Questi articoli contengono quella che viene definita **ricerca clinica primaria**, per contrapporla alla letteratura, detta **secondaria**, che presenta i risultati del processo di ricerca e analisi critica degli studi clinici originali condotti su di un determinato argomento.

Esempi tipici di letteratura secondaria sono le revisioni sistematiche con o senza metanalisi, i *Report di Technology Assessment* (HTA), le linee guida basate sulle evidenze. Tali documenti, che

pure svolgono un ruolo fondamentale nel processo che porta alla formazione della decisione nella pratica clinica, non saranno oggetto di questo libro.

1.1 | I disegni sperimentali

Gli studi clinici vengono generalmente classificati in due grandi gruppi, gli studi **osservazionali** e quelli **sperimentali**.

Vengono in genere definite osservazionali quelle ricerche nelle quali gli Autori non intervengono, almeno nei limiti in cui questo è possibile, nel modificare gli eventi clinici che accadono a un paziente, a un gruppo di pazienti o a una o più popolazioni di persone, affetti da una malattia o esposti a un fattore di rischio o a un intervento terapeutico. I ricercatori si limitano, quindi, a descrivere ciò che accade e a compiere misurazioni. L'attività di misurazione, che può ad esempio avere come oggetto la frequenza o il tempo e/o l'entità dell'esposizione al fattore di rischio o all'intervento terapeutico, come pure la frequenza, la durata, l'intensità, ecc, degli eventi o degli esiti che si generano nella popolazione osservata, è però indispensabile perché si realizzi una ricerca clinica **quantitativa**¹.

Gli **studi osservazionali** si distinguono in prospettici, retrospettivi e misti. In uno studio prospettico si osserva e misura quanto accade da un certo momento in poi, mentre in uno retrospettivo si esamina la documentazione clinica dei pazienti per rilevare quanto è accaduto nel passato; in quelli bidirezionali o misti l'osservazione si dirige sia verso il passato che il futuro.

Tutti gli studi, sia osservazionali che sperimentali, sono definiti poi **controllati** quando si confronta quanto accade in due o più popolazioni di soggetti (ad esempio trattati e non trattati secondo una certa procedura, esposti e non esposti a un fattore di rischio, ecc).

¹ Esiste tuttavia anche una ricerca clinica qualitativa, particolarmente importante in alcune professioni sanitarie e in alcune aree della medicina. Di questo tipo di ricerca non tratteremo nel presente volume

I più tipici disegni sperimentali di tipo osservazionale sono: il case report, la serie di casi, il disegno cross-sectional, gli studi caso-controllo e gli studi di coorte (Tabella I).

Gli ultimi due disegni possono in realtà essere utilizzati sia per sviluppare ricerca osservazionale che sperimentale. L'osservazione prolungata degli abitanti di un determinato territorio, svolta per identificare quali siano i fattori che aumentano il rischio di una determinata patologia, come ad esempio è stato fatto in più riprese nel territorio di Framingham (cittadina del Massachusetts) tra il 1949 e il 1975 per individuare i fattori di rischio delle malattie cardiovascolari, è un tipico esempio di studio di coorte prospettico osservazionale.

Tuttavia è anche possibile che sperimentatori confrontino ad esempio quanto accade a pazienti che si rivolgono a due diversi pronto soccorso in uno dei quali i ricercatori stessi abbiano provveduto a implementare particolari linee guida terapeutiche per una certa condizione morbosa: ed ecco che, in questo caso, uno studio di coorte prospettico controllato viene ad essere impiegato in un ambito di ricerca sperimentale.

Negli **studi sperimentali**, infatti, i ricercatori non si limitano a selezionare una popolazione e a osservare quanto le accade, ma cercano di controllare le condizioni in cui viene applicato l'intervento e rilevato l'outcome.

In questi studi, che vengono anche propriamente definiti **trial**, gli investigatori sottopongono cioè attivamente una o più popolazioni di pazienti a uno o più interventi di tipo diagnostico, terapeutico od organizzativo, stabilendone nei dettagli tempi e tecniche di somministrazione, modalità di rilevazione e registrazione degli effetti e così via.

Gli studi sperimentali sono in genere controllati e prospettici e i principali disegni sono: il **trial randomizzato controllato** (Randomized Controlled Trial, RCT) e il **cross-over trial**. Vi sono poi anche disegni minori, per i quali però si rimanda a testi specialistici.

I trial randomizzati controllati sono il disegno di studio più adatto per valutare la reale efficacia di qualunque tipo di intervento in

Disegno	Selezione della popolazione	Modalità di osservazione	Modalità di rilevazione dell'evento di interesse (outcome)	Obiettivo
Case report	Caso clinico raro o esemplificativo	Retrospettiva	Usuale pratica clinica	Segnalare rare associazioni, formulare ipotesi su eziologia, patogenesi o trattamento
Serie di casi	Serie consecutiva di persone con caratteristiche cliniche comuni o nelle quali si è verificato uno stesso evento o che sono state sottoposte a uno stesso intervento	In genere retrospettiva	Usuale pratica clinica	Segnalare rare associazioni, proporre nuovi insiemi sintromici, formulare ipotesi su eziologia, patogenesi o trattamento
Cross-sectional	"Istantanea" nella quale viene descritto e misurato quanto si osserva in un gruppo di pazienti con caratteristiche definite da criteri di inclusione ed esclusione	Viene in genere effettuata un'unica rilevazione	Definita a priori nel protocollo di studio. L'outcome è misurato con strumenti appositamente progettati per lo studio	Individuare associazioni. Utilizzato soprattutto come disegno sperimentale in campo diagnostico ed epidemiologico. Non fornisce prove dirette di un legame causa-effetto, ma consente la formulazione di ipotesi specifiche*
Caso-controllo	Studio nel quale vengono descritte le caratteristiche di una popolazione di soggetti nei quali si è verificato un determinato evento, confrontandole con quelle di soggetti il più possibili simili, ma nei quali l'evento non si è verificato	Retrospettiva	La rilevazione dell'outcome viene utilizzata come criterio per identificare la popolazione	Individuazione di fattori di rischio. Individuazione di effetti avversi rari di interventi sanitari. Studi di eziologia

Continua >

> Segue

Coorte	Studio nel quale viene descritto e misurato quanto accade a una popolazione di persone definita da criteri di inclusione ed esclusione e affetta da una particolare patologia o esposta a un intervento sanitario o a un fattore di rischio	Retrospettiva, prospettica o bidirezionale	Negli studi retrospettivi in genere l'outcome è rilevato come nella comune pratica clinica, in quelli prospettici si usano strumenti appositamente disegnati	Individuazione di fattori prognostici. Individuazione di fattori di rischio. Verifica dell'efficacia e della tollerabilità di interventi sanitari di tipo terapeutico od organizzativo
Coorte controllato	Studio nel quale viene descritto e misurato quanto accade a due o più popolazioni di soggetti definite da criteri di inclusione ed esclusione ed esposte o non esposte a un intervento sanitario o a un fattore di rischio	Retrospettiva, prospettica o bidirezionale	Negli studi retrospettivi in genere l'outcome è rilevato come nella comune pratica clinica, in quelli prospettici si usano strumenti appositamente disegnati	Individuazione di fattori di rischio. Verifica dell'efficacia e della tollerabilità di interventi sanitari di tipo terapeutico od organizzativo
Trial randomizzato controllato	Studio nel quale viene descritto e misurato quanto accade a soggetti arruolati in accordo a criteri di inclusione ed esclusione stabiliti a priori e assegnati in modo casuale a ricevere un determinato tipo di intervento, detto sperimentale, o un altro, detto di controllo	Prospettica	Definita a priori nel protocollo di studio. L'outcome è misurato con strumenti appositamente progettati per lo studio	Verifica dell'efficacia e della tollerabilità di interventi sanitari di tipo diagnostico, terapeutico od organizzativo

Tabella I

I principali disegni sperimentali e loro caratteristiche

* Come esempio si consideri il lavoro: Zureik e coll [Zureik, 2002], nel quale un gruppo di 1.132 adulti con asma è stato sottoposto a test funzionali per misurare la gravità dell'asma e a test cutanei per valutarne la sensibilizzazione a polveri, pollini, muffe, acari e pelo di gatto. In questo studio i pazienti che erano positivi al test per le muffe soffrivano anche delle forme più severe di asma

sanità. Essi però non sono privi di problemi, legati alla intrinseca complessità di tale tipo di disegno sperimentale e anche alle difficoltà di applicare i risultati misurati in un ambiente così sperimentale alla realtà clinica; le Sezioni 2, 3 e 5 cercheranno di fornire al lettore gli strumenti per affrontare in maniera critica queste difficoltà.

1.2 | Livelli di evidenza

Le differenze esistenti tra i disegni sperimentali determinano due ordini di ricadute. Come è evidente dalla lettura dell'ultima colonna della Tabella I, esiste innanzitutto una relazione tra tipo di quesito o di ipotesi a cui si vuole cercare risposta e capacità di ciascun tipo di disegno sperimentale di fornire informazioni di qualità.

La seconda considerazione da fare è che ciascun disegno sperimentale possiede una per così dire "potenza intrinseca" nel rispondere a un determinato quesito. Se per esempio si vuole indagare l'efficacia di un farmaco possono essere correttamente impiegati disegni molto diversi, dallo studio di coorte prospettico non controllato al trial randomizzato controllato, ma il grado di **robustezza** dei risultati è molto diverso. Il lettore di un articolo scientifico deve tenere conto di questa diversa affidabilità, che a volte, specie in documenti come le linee guida, viene espressa in termini di "livelli di evidenza". Questo può essere di fatto considerato come una sorta di **giudizio sintetico** che tiene conto dell'appropriatezza del disegno utilizzato in relazione al quesito e di alcuni fondamentali aspetti metodologici dello studio stesso, che saranno meglio compresi dopo la lettura delle Sezioni 3, 4 e 5 di questo libro.

Molte agenzie, istituzioni e organizzazioni che hanno a che fare con la Medicina Basata sulle Evidenze hanno cercato di sviluppare sistemi di classificazione del livello delle evidenze soddisfacente per tutti, ricercatori e clinici, ma si è oggi ancora lontani da trovare un accordo unanime.