

PILLOLE DI METODOLOGIA DELLA RICERCA

L'approccio critico alla letteratura biomedica

Quali dimensioni influenzano la qualità della ricerca clinica?

Lo step cruciale dell'Evidence-based Medicine (EBM) è la valutazione critica della letteratura (*critical appraisal*) il cui obiettivo ultimo è l'identificazione delle migliori evidenze scientifiche da integrare nelle decisioni clinico-assistenziali. L'applicazione del rigoroso filtro dell'EBM dimostra che il rapporto segnale/rumore tra evidenze scientifiche di buona qualità e letteratura pubblicata è estremamente basso. Infatti, alle pubblicazioni secondarie (ACP Journal Club, Evidence-Based Medicine) che "scremano" le migliori evidenze sopravvive solo il 5% della letteratura pubblicata.

Questo contributo definisce le dimensioni (*domains*) che condizionano la valutazione critica della ricerca clinica, per offrire un linguaggio comune sia agli *evidence-makers* (ricercatori), sia agli *evidence-users* (professionisti). Non saranno qui analizzati specifici strumenti metodologici, in parte già trattati nei numeri precedenti (randomizzazione, *blinding*, significatività statistica), in parte oggetto di prossimi approfondimenti (*intention-to-treat analysis*, rilevanza clinica degli outcomes, misure di efficacia dei trial e limiti di confidenza, etc).

Dimensioni del *critical appraisal*

Quattro dimensioni influenzano la qualità della ricerca clinica: validità interna, rilevanza clinica, applicabilità, consistenza. Le prime tre caratterizzano sia gli studi primari - osservazionali e sperimentali - sia le revisioni sistematiche; la consistenza è invece una dimensione esclusiva delle revisioni sistematiche con meta-analisi.

Le variabili che condizionano le varie dimensioni sono esemplificate facendo riferimento ad un trial clinico che valuta l'efficacia di un trattamento, ma il modello è applicabile a tutti i disegni di studio: trasversali (valutazione dell'accuratezza diagnostica), coorte e caso-controllo (valutazione dei fattori di rischio), longitudinali di coorte (valutazione della storia naturale di malattia e dei fattori prognostici).

1. Validità interna

Sinonimo: validità metodologica.

Ha l'obiettivo di minimizzare gli errori sistematici (*bias*) che possono "compromettere" i risultati dello studio. Per tale ragione, la validità interna è correlata al rigore metodologico seguito dai ricercatori nella pianificazione e conduzione dello studio e nell'analisi dei risultati. I criteri di validità interna definiti dall'epidemiologia clinica per i

diversi disegni di studio, si sono progressivamente evoluti sino ad essere standardizzati dalle *Users' Guides to Biomedical Literature* - "testo sacro" del *critical appraisal* - e fatti propri da tutte le pubblicazioni secondarie. In particolare, in un trial clinico i criteri di validità interna, con i rispettivi bias prevenuti, sono:

- Assegnazione randomizzata dei partecipanti utilizzando una "lista nascosta" (bias di assegnazione).
- *Blinding* (bias di accertamento dell'esito).
- Analisi dei dati secondo il principio dell'*intention-to-treat* (bias di violazione di protocollo).

2. Rilevanza Clinica

Sinonimo: significatività clinica.

Nel *critical appraisal* corrisponde alla fase di analisi dei risultati e misura - oltre la significatività statistica - l'entità e la precisione dei benefici del trattamento. Nei trial la rilevanza clinica è influenzata dalle seguenti variabili:

- End-point misurato: surrogato vs clinicamente rilevante.
- Numero di pazienti da trattare per ottenere un beneficio: *Number needed to Treat* (NNT).
- Numero di pazienti da trattare per osservare un effetto avverso: *Number needed to Harm* (NNH).
- Precisione dei risultati di NNT/NNH espressa dai limiti di confidenza (95% CIs).

3. Applicabilità

Sinonimi: validità esterna, generalizzabilità.

E' il grado con cui i risultati dello studio possono essere applicati al proprio contesto assistenziale e, nello specifico, al paziente individuale. In tutti i disegni di studio l'applicabilità è condizionata da tre variabili:

- Pazienti arruolati nello studio, secondo i criteri di inclusione e di esclusione previsti dal protocollo.
- Setting assistenziale in cui viene condotto lo studio: requisiti strutturali e organizzativi, tecnologie disponibili, livello di *competence* professionale.
- Descrizione accurata e completa di procedure e modalità di erogazione degli interventi sanitari oggetto dello studio.

4. Consistenza

Sinonimo: riproducibilità.

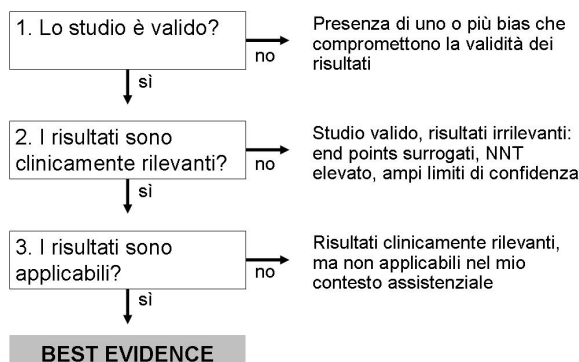
Documenta che i risultati di uno studio vengono confermati da studi simili; per tale ragione la consistenza è una caratteristica esclusiva delle revisioni sistematiche con meta-analisi che permette di apprezzare graficamente se i risultati dei vari studi sono simili o discordanti. Occorre tenere presente che il bias di pubblicazione (tendenza

a non pubblicare gli studi con risultati negativi), oltre a sovrastimare l'efficacia dei trattamenti, aumenta artificiosamente la consistenza della ricerca.

Problematiche aperte e possibili soluzioni

Sharon Strauss e Brian Haynes sottolineano che "per supportare decisioni basate sulle evidenze i professionisti necessitano di fonti d'informazione affidabili, rilevanti e leggibili" e auspicano che "gli editori e chi finanzia la ricerca siano capaci di trovare nuovi strumenti per soddisfare questa esigenza" (CMAJ 2009;180;942-5).

Infatti, l'incremento esponenziale del volume della letteratura biomedica, la crescente complessità della metodologia della ricerca e l'esigenza degli sponsor commerciali di produrre risultati positivi a tutti i costi, hanno reso sempre più complesso il *critical appraisal* (figura). Il suo apprendimento, inoltre, accanto all'acquisizione di competenze metodologiche e statistiche non ancora previste dai curricula tradizionali, richiede un esercizio periodico integrato nell'attività professionale, attraverso i *problem-oriented journal club*.



Copyright © - GIMBE®

La complessità del *critical appraisal*, insieme alla limitata disponibilità di tempo dei professionisti, costituisce un ostacolo rilevante alla diffusione dell'EBM. La soluzione proposta è di utilizzare le cosiddette fonti *pre-digested* (Cochrane Library, Clinical Evidence, Up-to-Date, Dynamed, pubblicazioni secondarie), dove il processo di ricerca-valutazione critica delle evidenze viene effettuato da esperti di metodologia della ricerca. Pur riconoscendo il pragmatismo del messaggio, esiste il rischio che il parere del collega esperto – già sacrificato dall'EBM – venga sostituito dall'accettazione acritica di fonti d'informazione secondaria, nessuna delle quali peraltro è accessibile gratuitamente!

In ogni caso, è indispensabile non dimenticare che il principio ispiratore dell'EBM - "predicato" da David Sackett, "padre spirituale" dell'EBM - è proprio lo sviluppo del senso critico e di un sano scetticismo nei confronti della letteratura biomedica. In altri termini, come afferma Curt Furberg: *Evaluating Clinical Research: All that glitters is not gold*.

KEY POINTS

- La valutazione critica della letteratura biomedica è una **key-competence** dell'EBM
- La qualità degli studi primari è influenzata da tre dimensioni: validità interna, rilevanza clinica, applicabilità
- La validità interna di uno studio dipende dal rigore metodologico
- La rilevanza clinica esprime l'entità e la precisione dei risultati dello studio
- L'applicabilità è il grado con cui i risultati dello studio sono applicabili nel proprio contesto assistenziale e al paziente individuale
- La consistenza è una dimensione esclusiva delle revisioni sistematiche con meta-analisi di più studi
- I professionisti, per superare la complessità del *critical appraisal*, possono utilizzare numerose risorse bibliografiche *pre-digested*
- Un'attitudine fondamentale per i professionisti è mantenere un "sano scetticismo" nei confronti della letteratura biomedica

Per saperne di più

Lecture introduttive

- Straus S, Haynes RB. Managing evidence-based knowledge: the need for reliable, relevant and readable resources. CMAJ 2009;180:942-5.
- Haynes RB. Of studies, syntheses, synopses, summaries and systems: the '5S' evolution of information services for evidence-based health care decisions. ACP J Club 2006;145:A8-9.
- Guyatt GH, Meade MO, Jaeschke RZ, et al. Practitioners of evidence based care. BMJ 2000; 320: 954-5.
- Haynes RB. Where's the meat in clinical journals? [Editorial]. ACP J Club 1993;119:A22-3.

Approfondimenti

- Glasziou P, Meats E, Heneghan C, et al. What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? BMJ 2008;336:1472-4.
- Guyatt GH, Rennie D, Meade MO, et al. Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice, Second Edition. Jama & Archives Journals, 2008.
- McKibbin KA, Wilczynski NL, Haynes RB. What do evidence-based secondary journals tell us about the publication of clinically important articles in primary healthcare journals? BMC Med. 2004 Sep 6;2:33.
- Dawes M, Sampson U. Knowledge management in clinical practice: a systematic review of information seeking behaviour in physicians. Int J Med Inform 2003;71:9-15.

Corsi

- GIMBE®. Evidence in Practice. Bologna, 24-25 novembre 2009