

# Metodologia della ricerca clinica

---

Sabattini Tania  
D'Alessandro Fabio  
[aprile 2015]

## PERCHÉ PARLARE DI RICERCA?

La conoscenza della Metodologia della Ricerca è diventata parte integrante del lavoro di ogni professionista.

Qual è il rapporto fra ricerca e assistenza? Fare ricerca aiuta a svolgere meglio le attività cliniche quotidiane? La ricerca può essere di aiuto al paziente? Queste sono le domande prioritarie che un professionista deve porsi prima di avvicinarsi a questo processo.

Agli infermieri, così come agli altri professionisti dell'assistenza, viene richiesto di offrire approcci creativi a problematiche sanitarie vecchie e nuove e di elaborare progetti nuovi, innovativi capaci di modificare in senso positivo le condizioni di salute delle persone. La ricerca offre una base di conoscenze, scientifiche e specialistiche, che consentono alle professioni dell'assistenza di prevenire e soddisfare le sempre mutevoli richieste e di preservare l'importanza di un rilevante ruolo all'interno della società.

Gli infermieri, gli ostetrici, i fisioterapisti e i tecnici sono impegnati a sviluppare un'entità unica e specifica del sapere, fondata scientificamente, da utilizzare nel fornire l'assistenza sanitaria ai pazienti. Questa entità, definita "corpus di conoscenze professionali",

costituisce di fatto uno degli aspetti che caratterizzano una professione ed è essenziale per promuovere un senso di dedizione e di responsabilità verso i pazienti.

L'attuale corpo di conoscenze scientifiche, può essere ulteriormente ampliato attraverso la ricerca, ma questo sviluppo non ha senso se rimane solamente patrimonio delle riviste specialistiche o della mente dei ricercatori. Esso deve essere parte integrante del repertorio di conoscenza del professionista e deve essere utilizzato da quanti sono direttamente impegnati nell'attività clinica. Si può dire che la ricerca unisce la formazione, la teoria e la pratica professionale.

Buckwalter nel 1992 dichiarava che:

"L'utilizzo della ricerca, quindi, può essere considerato come l'attuazione sistematica nel campo dell'assistenza di un'innovazione, scientificamente fondata e basata sulla ricerca, accompagnata da un processo di valutazione dei risultati conseguiti a seguito del cambiamento" (Attraverso gli sforzi compiuti per favorire l'utilizzo della ricerca, il sapere che da quest'ultima deriva si trasforma così in pratica clinica

fondata sull'evidenza scientifica o su prove di efficacia clinica).

Gli studi scientifici promuovono la responsabilità, che è la caratteristica di ogni professione ed è uno dei concetti fondamentali del codice deontologico.

Tutt'ora la ricerca viene vissuta come un'attività estranea, che appartiene ad altri e perciò non praticabile. Le motivazioni alla base di queste difficoltà sono molteplici come per esempio la mancanza di tempo, il non riconoscimento da parte delle altre professioni dell'utilità della ricerca assistenziale, la non conoscenza della metodologia della ricerca e conseguente esiguità di bibliografia specifica, specialmente in Italia.

L'infermiere, l'ostetrico, il fisioterapista e il tecnico deve essere un soggetto informato della metodologia della ricerca, deve essere in grado di approcciarsi criticamente alle ricerche prodotte per giudicare i punti di forza o le debolezze degli studi prima di applicarli alla clinica, tanto quanto di produrne lui stesso laddove l'attività pratica lo richieda.

## **DEFINIZIONE**

Tra le diverse definizioni presenti in letteratura la più chiara e sintetica è quella coniata da Hockey nel 1996 che definisce la ricerca una:

“....indagine sistematica intrapresa per scoprire fatti o relazioni e raggiungere conclusioni usando un metodo scientifico”

Il metodo scientifico è una procedura e una strategia generale che indica una sequenza ordinata di operazioni che il ricercatore deve eseguire per raggiungere una conoscenza; ovvero le caratteristiche indispensabili che una ricerca deve avere affinché possa essere detta scientifica. Si parla quindi di adeguatezza, precisione, rigore e sistematicità.

Fare ricerca non consiste solo nell'applicare tecniche più o meno sofisticate per raccogliere dei dati, ma soprattutto è saper cogliere problemi, la cui conoscenza può aumentare e modificarsi con la ricerca, e saper formulare domande.

L'aspetto più complesso nella formulazione della domanda è trovare il giusto equilibrio tra la domanda che ci si pone nella situazione specifica con il “mio paziente” e una domanda che consenta di uscire dal particolare

e avere rilevanza per un gruppo più ampio di pazienti. Questa dialettica fra generale e particolare è un equilibrio non sempre facile da raggiungere, per cui non esistono regole precise se non provare e confrontarsi.

I problemi del quotidiano sono il punto di partenza per fare ricerca, ma molte volte passare dal problema al quesito di ricerca è un passaggio difficile. Siamo spesso condizionati dalle domande di ricerca medica, da quello che diamo per scontato anche se non è stato mai verificato e a volte si ha l'impressione che su alcuni problemi non ci siano domande da porsi.

### **Fasi della ricerca**

Le fasi di svolgimento di una ricerca si possono dettagliare in otto passaggi sequenziali:

- 1) Definizione del problema e formulazione del quesito di ricerca
- 2) Revisione della letteratura
- 3) Il disegno della ricerca
- 4) Campionamento
- 5) Strumenti di raccolta dati
- 6) Analisi statistica dei dati
- 7) Risposta al quesito di ricerca e sua discussione
- 8) Redazione del rapporto finale e diffusione dei risultati.

### **1. Definizione del problema e formulazione del quesito di ricerca**

Nella pratica clinica si incontrano tantissimi problemi senza contare quelli che non vengono riconosciuti come tali, ci sono per esempio tutte quelle prestazioni che vengono erogate usualmente pensandole non problematiche, mentre non hanno nel loro razionale alcun supporto scientifico ma si fanno per tradizione, scontatezza o per autoritarismo.

A dimostrazione di quanto affermato viene riportato un elenco di prestazioni non supportate da evidenza scientifica che tanti infermieri continuano ad erogare, questo elenco è stato pubblicato nel 1998 sulla Rivista dell'Infermiere.

Pratiche non supportate da prova scientifica:

- > Tenere a digiuno dalla mezzanotte, anche dai liquidi, i pazienti che devono essere operati
- > Non posizionare la flebo sull'arto plegico del paziente con ictus
- > Tenere a riposo a letto i pazienti dopo puntura lombare
- > Sostituire i deflussori delle flebo, di routine, ogni 24 ore

- > Cambiare di routine, ogni 24 ore, la medicazione del CVC
- > Eseguire la ginnastica vescicale ai pazienti cateterizzati dopo intervento chirurgico
- > Eseguire i ponfi prima della somministrazione di antibiotici
- > Eseguire gli impacchi con disinfettante prima dell'esecuzione dell'emocoltura
- > Disinfettare la ferita chirurgica passando il batuffolo dall'interno all'esterno o viceversa
- > .....

La domanda o quesito di ricerca non può essere identificato se non si identifica e non si circoscrive accuratamente il problema, che deve essere rilevante per gli infermieri e per i pazienti. La ricerca, infatti, è un metodo di conoscenza che richiede tempo e energia per cui ciò che la muove deve portare a un risultato realmente utile per la pratica.

Ulteriori caratteristiche del problema sono che deve essere affrontabile e misurabile.

Non è sempre facile passare dal problema generale, che affligge o desta curiosità nella pratica, a uno specifico quesito. Infatti, all'interno di un problema si possono formulare più domande, questo comporta la difficoltà a identificare quella più rilevante e, inoltre, spesso si vorrebbe

includerne più di una, per trovare più risposte, rischiando genericità nell'impostazione dell'indagine.

La formulazione del quesito di ricerca è l'aspetto più difficile e meno standardizzabile dell'intero processo; è altresì il passaggio più importante, infatti un quesito chiaro e ben delineato permette lo sviluppo di tutti i passaggi successivi senza rischi di ambiguità. Un altro rischio è che si parta da ipotesi non verificate o non chiare, le ipotesi offrono infatti delle indicazioni sulla raccolta, sull'analisi e sull'interpretazione dei dati e la loro funzione è triplice.

Collegano teoria e realtà unificando le due sfere e sono un prezioso strumento per lo sviluppo della conoscenza, poiché permettono al ricercatore di penetrare in modo oggettivo in nuovi campi da scoprire ed infine offrono indicazioni utili per ogni lavoro di ricerca poiché identificano provvisoriamente il risultato previsto.

Quindi, come già accennato, il primo passaggio consiste nel formulare un quesito di ricerca partendo dal problema identificato. Bisogna tenere presente che da un singolo problema si possono estrarre innumerevoli quesiti di ricerca e che la metodologia della ricerca

risponde a una sola domanda per volta, per cui la scelta del quesito che si andrà a formulare, a questo punto, è di fondamentale importanza.

Prima di scegliere bisogna distinguere due grosse categorie di quesiti che si possono formulare:

- **quesito conoscitivo** (sono quelli in cui il ricercatore si pone l'obiettivo di verificare l'incidenza di un fenomeno e/o se determinati fattori possano influenzare o meno l'insorgenza dello stesso fenomeno)
- **quesito con ipotesi di soluzione** (sono quelli in cui il ricercatore si pone l'obiettivo di verificare se adottare un certo comportamento o eseguire un dato intervento assistenziale va a modificare l'entità del fenomeno)

Il ricercatore inizia lo studio del problema formulando un quesito conoscitivo quando ha poca conoscenza del problema stesso, mentre se conosce bene il problema può formulare un quesito con ipotesi di soluzione.

Conoscere il problema significa avere un dato oggettivo dell'incidenza del fenomeno che si vuole studiare e conoscere i

fattori predittivi, (perché studiati in altri studi, anche se reperiti dalla letteratura scientifica) che possono influenzare il fenomeno, siano essi positivi o negativi.

Formuliamo un esempio per capire meglio: ipotizziamo di avere un problema di insorgenza di lesioni da pressione al tallone in pazienti giovani portatori di stivaletto gessato.

Da questo problema possiamo formulare diversi quesiti:

- Qual è l'incidenza dei danni cutanei dopo un gesso?
- Quali sono i fattori di rischio di sviluppare un danno cutaneo per una persona che ha un gesso?
- Fare un gesso con materiale sintetico diminuisce l'incidenza di danni cutanei rispetto a farlo con gesso tradizionale?
- Mettere una maglia a contatto con la pelle diminuisce l'incidenza di danni cutanei rispetto a mettere solo cotone?
- Applicare schiuma di poliuretano al tallone diminuisce l'incidenza di decubiti al calcagno?
- ...

Di questi quesiti elencati, i primi due sono quesiti conoscitivi, mentre gli altri sono quesiti con ipotesi di soluzione. Dobbiamo

decidere qual è il quesito più importante da affrontare per poter arrivare alla soluzione del problema. Se conosciamo l'incidenza delle lesioni da pressione in questa popolazione e conosciamo quali sono i fattori che influenzano l'insorgenza delle stesse, possiamo formulare uno dei quesiti che ipotizzano una soluzione, ma in assenza di queste informazioni dobbiamo per forza di cose iniziare a studiare il problema dalla base e quindi dovremo formulare un quesito di tipo conoscitivo.

Questo per due motivi:

primo, senza una conoscenza dell'incidenza del fenomeno, (cioè senza sapere qual è in numero di pazienti giovani con stivaletto gessato che sviluppano una lesione da pressione al tallone) diventa più difficoltoso portare avanti uno studio che risponda ad un quesito con ipotesi di soluzione. Inoltre il problema potrebbe non essere così frequente da giustificare l'impegno di tempo e risorse per condurre uno studio. (ovvero i nostri "sensi" ci avevano ingannato o più semplicemente avevamo sovrastimato un fenomeno).

Secondo, non conoscendo quali siano i fattori che influenzano l'insorgenza del fenomeno, c'è il

rischio di pianificare e condurre uno studio che non risolve il problema da cui si era partiti.

Ipotizziamo di formulare a fronte del suddetto problema il seguente quesito:

Fare un gesso con materiale sintetico diminuisce l'incidenza di danni cutanei rispetto a farlo con gesso tradizionale?

Senza conoscere però quali siano i fattori che influenzano l'insorgenza delle lesioni da pressione, corriamo il rischio che il tipo di gesso non sia un fattore predittivo d'insorgenza della lesione e che alla fine dello studio non si riesca a trovare differenza tra i due tipi di gesso, non risolvendo quindi il nostro problema.

Per evitare ciò era sufficiente partire da un quesito di tipo conoscitivo che ci avrebbe fornito informazioni riguardo ai fattori che influenzano l'insorgenza del fenomeno e poi, proseguendo per gradi, passare ad un quesito con ipotesi di soluzione sul fattore che è provato avere un'influenza del fenomeno.

Quindi, poniamo il caso che nel primo studio troviamo che mettere una maglia a contatto con la pelle funge da fattore protettivo per le lesioni da pressione; in un secondo momento andiamo a confutare

questa ipotesi con un apposito studio.

Solo procedendo per gradi, senza saltare i diversi passaggi, il metodo scientifico ci permette di risolvere il nostro problema. (la metodologia della ricerca non si fa fregare dalle scorciatoie!)

Per concludere il discorso sulla scelta della tipologia del quesito da costruire precisiamo che nel momento in cui si formula un'ipotesi per poter poi portare avanti questa deve essere supportata da una teoria esistente o da un rationale che ne suggerisca la validità oppure deve essere basata su risultati di studi precedenti.

### **La costruzione del quesito**

Il quesito di ricerca deve essere specifico e deve riflettere la problematica che il ricercatore intende affrontare, quindi è essenziale che contenga al suo interno tutti gli elementi necessari che andremo ora ad esplorare.

Prima di andare a vedere questi aspetti sulla formulazione del quesito precisiamo che un quesito ben formulato è indispensabile per poter portare avanti tutti i passaggi successivi del metodo scientifico e per poter quindi condurre lo studio con la giusta

metodologia, arrivando così ad un risultato attendibile.

Torniamo alla formulazione del quesito, gli elementi indispensabili che devono essere presenti, sono quelli contenuti all'interno dell'acronimo P.I.C.O. che ora vediamo singolarmente.

La "P" sta per popolazione da studiare ed identifica un gruppo di pazienti con condizioni simili o con la stessa patologia o con la stessa fascia di età. (tenendo sempre ben presente che non necessariamente si parla di individui. La mia popolazione può essere formata anche da device, ad esempio.) Le caratteristiche specifiche della popolazione da studiare dipendono essenzialmente dalla scelta che il ricercatore fa al momento di formulare il quesito, è molto importante che sia ben specificata perché i risultati dello studio saranno poi applicabili solo ai pazienti che presentano le caratteristiche che definiscono la popolazione studiata. Per esempio se pianifichiamo uno studio sull'efficacia delle creme idratanti nella prevenzione delle lesioni da pressione, nei pazienti sottoposti ad intervento di protesi d'anca, che hanno un'età compresa tra 18 e 60 anni, i risultati saranno poi applicabili solo a questa fascia di

popolazione e non per esempio ai pazienti, sempre sottoposti ad intervento di protesi d'anca, con un età maggiore di 60 anni. A definire ulteriori specifiche della popolazione da studiare contribuiscono, comunque, i criteri d'inclusione ed esclusione che saranno affrontati meglio nel paragrafo riguardante il campionamento.

La "I" sta per intervento del ricercatore ed è tipico dei quesiti con ipotesi di soluzione, quindi nell'esempio appena citato rappresenta le pomate idratanti che sono la variabile che il ricercatore intenzionalmente intende valutare.

E' sempre la pratica, la manovra, la terapia, il comportamento "nuovo" che il ricercatore si attende di trovare più efficace, migliorativo rispetto a quello in uso nella pratica corrente della propria realtà.

E' sempre un'attesa di MIGLIORAMENTO.

La "C" indentifica invece il gruppo di confronto, cioè quell'intervento assistenziale che normalmente si esegue con lo stesso obiettivo dell'intervento in studio, nell'esempio delle creme idratanti potrebbe essere un'altra classe di prodotti topici oppure potrebbe

esserne semplicemente l'assistenza standard, in alcuni studi potrebbe essere un placebo. Dal punto di vista etico nel gruppo di confronto andrebbe sempre utilizzato il miglior trattamento conosciuto fino a quel momento al fine di verificare se il nuovo trattamento è più efficace rispetto al trattamento che al momento risulti essere il migliore.

Ed infine la "O" identifica l'outcome, l'esito, ovvero quella variabile che andiamo a misurare per confutare la nostra ipotesi, nel nostro esempio è rappresentato dalle lesioni da pressione.

Quindi, terminando l'esempio, quello che otterremo sarà schematicamente così rappresentato:

- P -- pazienti sottoposti ad intervento di protesi d'Anca con età compresa tra 18 e 60 anni
- I -- utilizzo delle creme idratanti
- C -- assistenza standard senza utilizzare le creme idratanti
- O -- lesioni da pressione

Il quesito che scaturisce da questo pico diventa:

Nei pazienti sottoposti ad intervento di protesi d'anca con età compresa tra i 18 ed 60 anni, l'utilizzo delle creme idratanti, rispetto alla sola assistenza standard, è più efficace nella riduzione delle lesioni da pressione?

L'acronimo P.I.C.O. è specifico per la costruzione del quesito con ipotesi di soluzione, laddove il quesito è di tipo conoscitivo ci sono delle varianti meno strutturate, ma comunque utili per poter portare avanti in modo corretto i passaggi successivi della metodologia della ricerca.

Se il ricercatore si chiede semplicemente quanto è frequente un dato fenomeno, dall'acronimo dobbiamo togliere sia la "I" che la "C" ed il quesito resta semplicemente composto da una popolazione ed un outcome.

Per esempio se vogliamo solo sapere quante lesioni da pressione abbiamo nella nostra popolazione il quesito diventa :

Qual è l'incidenza di lesioni da pressione nei pazienti sottoposti ad intervento di protesi d'anca con età compresa tra i 18 ed i 60 anni?

Lo schema sarà quindi:

- P -- pazienti sottoposti ad intervento di protesi d'Anca

con età compresa tra 18 e 60 anni

- O -- lesioni da pressione

Invece laddove il ricercatore vuole formulare un quesito, sempre di tipo conoscitivo, ma che oltre a chiedersi quanto sia frequente un dato fenomeno, voglia anche capire quali sono i fattori che vanno ad influire sull'insorgenza di quel fenomeno, l'acronimo diventa P.E.O.

La "P" e la "O" rappresentano sempre la popolazione in studio e l'outcome, mentre la "E" rappresenta tutti quei fattori che possono influenzare l'insorgenza del fenomeno e che vogliamo studiare per verificarne l'effettiva forza. Tali fattori sono più precisamente denominati **fattori predittivi** e possono essere sia positivi che negativi.

Parliamo di fattori predittivi positivi quando dallo studio emerge che hanno un effetto protettivo rispetto all'insorgenza del fenomeno, mentre parliamo di fattori predittivi negativi quando il loro effetto aumenta il rischio che insorga il fenomeno.

Essi sono costituiti da vari aspetti e possono essere legati al paziente come per esempio l'età, il sesso e le patologie concomitanti, altri possono essere legati all'assistenza, per esempio

l'esecuzione di specifiche manovre anziché altre o l'utilizzo di un certo presidio quale può essere un catetere vescicale. Infine altri fattori possono essere legati al setting assistenziale come per esempio le caratteristiche dell'unità operativa in cui è ricoverato il paziente.

In questo tipo di studi, la scelta dei fattori predittivi da studiare è l'aspetto più complesso perché da un lato c'è la tentazione di studiarne quanti più possibili per poter analizzare ogni aspetto, ma d'altro canto bisogna tenere conto di alcune criticità.

Innanzitutto raccogliere dati su variabili molto poco frequenti può essere controproducente in quanto aumentano il carico di lavoro necessario a portare avanti lo studio e poi, considerata la scarsa frequenza, non riusciamo a ottenere informazioni utili. Va inoltre considerato che ogni aspetto in più che vogliamo analizzare aumenta il numero di pazienti da studiare, ma decidere di non analizzare fattori importanti può far perdere di validità al nostro studio.

Quindi facendo un esempio di quanto detto il nostro quesito sarà:

Qual è l'incidenza di lesioni da pressione nei pazienti sottoposti

ad intervento di protesi d'anca con età compresa tra i 18 ed i 60 anni e quali sono i fattori prognostici?

Schematicamente diventa:

- P -- pazienti sottoposti ad intervento di protesi d'anca con età compresa tra i 18 ed i 60 anni
- E – Età, sesso, alimentazione, tipo materasso, utilizzo di creme idratanti, numero cambi postura, patologie concomitanti, durata dell'intervento chirurgico, tipo di anestesia, dolore, ecc...
- O – lesioni da pressione

in questa tipologia di domanda apparentemente manca un gruppo di confronto, ma in realtà tutti i pazienti che verranno arruolati nello studio possono presentare diverse combinazioni di fattori prognostici assenti o presenti. Otterremo così tanti piccoli gruppi che fungeranno l'uno da confronto all'altro. Avremo così il gruppo che ha patologie concomitanti rispetto a coloro che non le hanno, il gruppo che ha dolore rispetto a coloro che non hanno dolore, il gruppo che ha un materasso antidecubito rispetto al gruppo che non ce l'ha e così via

per ogni variabile che si decide di analizzare.

Infine abbiamo il caso in cui ci si chiede se l'esposizione ad un certo fattore di rischio sia in grado di far aumentare il rischio di una certa malattia. E' molto simile al P.I.C.O. ma differisce perché la "I" viene sostituita dalla "E" che significa esposizione. Il più classico degli esempi è: l'esposizione a fumo di sigaretta può aumentare il rischio di tumore al polmone?

quindi schematicamente:

- P -- persone
- E – fumatori
- C – non fumatori
- O – tumore al polmone

### **L'OUTCOME**

L'elemento più critico nella costruzione del quesito clinico è la scelta dell'outcome.

Esso può essere chiamato anche **END-POINT** oppure in italiano **ESITO**, questi tre termini sono da considerarsi sinonimi tra loro.

L'outcome è quella variabile che viene misurata per verificare se la nostra ipotesi è fondata, deve poter essere misurabile in modo oggettivo ed è molto importante perché è l'elemento su cui si valuta poi la rilevanza clinica del nostro studio e costituisce di fatti il "risultato" dello studio.

Quando si pianifica uno studio, raramente si valuta un solo esito, ma in genere all'interno dello stesso studio possono essere misurati più esiti clinici. Per esempio, in uno studio sulla gestione dei cateteri venosi periferici, possiamo valutare diversi outcome quali: la flebite, lo stravaso, la rimozione accidentale, le occlusioni...

Quando all'interno di uno stesso studio decidiamo di valutare più esiti, definiamo come outcome primario quello su cui è stata stimata la numerosità campionaria, mentre parliamo di outcome secondari per quegli esiti che vengono valutati come ancillari al primario e che non sono stati inseriti nella stima della numerosità campionaria. Questo ha un impatto molto importante nella qualità della ricerca, perché, come vedremo più avanti, la ricerca che andremo a fare è "tarata" sull'esito primario (ovvero in funzione di questi è stato stimato il numero di soggetti da studiare). Per cui i risultati che avremo rispetto agli esiti secondari saranno, in genere, solo delle indicazioni che andranno poi verificate con altri studi appositamente pianificati. Quindi alla luce di queste considerazioni si intuisce che quando si pianifica uno studio andrebbe sempre

utilizzato come outcome primario l'esito clinico più importante per quella patologia/condizione.

È comunque importante inserire più esiti all'interno di uno stesso studio perché servono a confutare la nostra ipotesi, facciamo un esempio:

se stiamo studiando dei sistemi di medicazione dei cateteri venosi periferici, utilizziamo come esito primario la flebite perché la riteniamo più importante e, come uno degli esiti secondari, la rimozione accidentale. Questo ci consente di verificare se la medicazione X rispetto alla medicazione Y oltre a ridurre le flebiti, non aumenti il numero di rimozioni accidentali. Potrebbe infatti succedere che in effetti riduca di molto le flebiti, ma che il collante presente sia così delicato che moltissimi cvp si sfilano accidentalmente al minimo trauma e questo causa comunque uno stress ai pazienti che si vedono continuamente costretti a subire l'inserzione di un nuovo catetere venoso periferico.

### **LA CLASSIFICAZIONE DEGLI ESITI**

esistono diversi metodi per classificare gli esiti.

Abbiamo una classificazione generale che li suddivide in tre

categorie: clinici, economici ed umanistici.

Abbiamo poi la classificazione degli esiti clinici e la classificazione statistica.

Vediamo ora la classificazione generale:

#### **END-POINT CLINICI:**

- la mortalità
- eventi clinici più o meno importanti (per esempio: l'infarto, lo stroke, la lesione da pressione, la flebite, l'infezione....)
- le misure metaboliche e/o fisiologiche (la colesterolemia, la pressione arteriosa, la contaminazione batterica di un presidio.....)

#### **END-POINT ECONOMICI (i costi)**

- diretti (l'ospedalizzazione, i costi per i test diagnostici o per l'acquisto di presidi....)
- indiretti ( la perdita di giornate lavorative, il tempo di lavoro dedicato ...)
- intangibili ( la sofferenza, lo stress psicosociale.....)

#### **END -POINT UMANISTICI**

- qualità della vita
- la soddisfazione del paziente
- ....
- .....

*(Epstein RS, et al. Ann Intern Med 1996 )*

## ESITI CLINICI VERI VS ESITI CLINICI SURROGATI

Come già accennato abbiamo poi la classificazione degli esiti clinici, questi si dividono in due grosse categorie: gli esiti clinici veri e gli esiti clinici surrogati.

- esiti clinici veri (per esempio: la mortalità, l'infarto, lo stroke, la lesione da pressione, la flebite, l'infezione....)
- surrogati (sono le misure fisiologiche o metaboliche come per esempio un valore plasmatico oppure un test di laboratorio)
  - validati
  - non validati

Gli esiti surrogati validati sono quelli di cui le evidenze hanno già dimostrato che al variare di essi variano in modo proporzionale anche gli esiti clinici veri, sono invece surrogati non validati quelli per cui non è dimostrata una diretta correlazione con l'esito clinico vero.

Esistono tre diversi livelli di validazione degli end-point surrogati:

- **livello 1**

evidenze derivanti da studi osservazionali che dimostrano una forte, indipendente e consistente correlazione tra il surrogato e l'esito clinico vero.

- **livello 2**

evidenze derivanti da trial randomizzati e controllati che in altre tipologie di interventi dimostrano che al miglioramento dell'esito surrogato corrisponde un miglioramento consistente dell'esito clinico vero

- **livello 3**

evidenze derivanti da trial randomizzati e controllati che nella stessa tipologia di intervento dimostrano che al miglioramento dell'esito surrogato corrisponde a un miglioramento consistente dell'esito clinico vero

L'esito che si sceglie di misurare nella ricerca dovrebbe essere sempre un esito clinico vero perché è quello di maggiore interesse per il bene del paziente, va tenuto conto che non è sempre vero che modificare un esito surrogato poi si traduca in un miglioramento degli esiti clinici sul paziente. Laddove si scelga di utilizzare un esito surrogato, si

faccia almeno attenzione a verificare se si tratta di un surrogato validato o meno. In passato, a causa dell'uso di trattamenti la cui efficacia era stata valutata rispetto ad outcome surrogati, si sono avute diverse problematiche di salute e talvolta si è arrivati in seguito a dimostrare che, non solo al miglioramento dell'outcome surrogato non corrispondeva un miglioramento dell'esito clinico vero, ma addirittura che quest'ultimo peggiorava.

Ma facciamo alcuni esempi di esiti surrogati ed esiti clinici: il più semplice da capire è di tipo farmacologico, se stiamo studiando una nuova statina viene istintivo pensare che per valutarne l'efficacia dovremmo misurare la colesterolemia. Facciamo un appunto: le statine vengono somministrate per ridurre il colesterolo perché è risaputo che un'elevata colesterolemia aumenta il rischio di eventi tromboembolici quali l'ictus ischemico o l'infarto del miocardio, quindi il fine ultimo per cui vengono somministrate le statine è la riduzione degli eventi tromboembolici. Quindi se questo è lo scopo di tale terapia, diventa chiaro che volendo misurarne l'efficacia devo valutare il numero di eventi tromboembolici e non i

livelli di colesterolemia. L'utilizzo del surrogato è stato in passato abusato perché presenta diversi vantaggi (tempi di follow-up molto più brevi ed un numero di pazienti da studiare molto inferiore). Pensate all'esempio delle statine appena descritto, per misurare i livelli di colesterolemia sarebbero sufficienti poche settimane di trattamento mentre per misurare l'esito clinico vero, ovvero gli eventi tromboembolici, sono necessari diversi anni.

Per fare un esempio di tipo infermieristico pensiamo alle complicanze dei cateteri venosi periferici, un esito clinicamente rilevante è la batteriemia catetere correlata, mentre un esito surrogato è la conta delle colonie batteriche sulla punta del catetere venoso periferico.

### **La classificazione statistica degli esiti dal punto di vista statistico**

abbiamo 4 diverse tipologie di esito:

- **dicotomici**: sono o non sono presenti, ad esempio la mortalità o l'insorgenza di un evento clinico come potrebbe essere la lesione da pressione e così via.
- **Continui**: esempio il peso corporeo oppure il dolore ...

- **Categorici:** identificano le classi di malattia, ad esempio lo stadio di un tumore
- **Count:** sono il conteggio di un dato evento in un arco di tempo, esempio numero di attacchi di emicrania in un mese

### **LE VARIABILI**

Andiamo ora a vedere le variabili che vengono inserite all'interno del quesito di ricerca. Ne esistono di due tipi: le variabili indipendenti e le variabili dipendenti.

Nel nostro tentativo di trovare RAPPORTI DI CAUSALITA', possiamo definirle come la CAUSA e l'EFFETTO in relazione all'esito che ci siamo posti.

Le variabili indipendenti sono quegli aspetti che vengono misurati all'interno di un quesito per verificare se al loro modificarsi (causa), si modificano le variabili dipendenti (effetto).

All'interno di un quesito conoscitivo sono variabili indipendenti i fattori prognostici che andremo a valutare, solo nel caso di un quesito epidemiologico la variabile indipendente può essere considerata la popolazione.

Mentre all'interno di un quesito con ipotesi, sono variabili indipendenti i due interventi che

mettiamo a confronto, sono le uniche cose che il ricercatore può manipolare, perché interviene modificando il normale andamento delle cose introducendo una metodica, una tecnica, un presidio, un comportamento, sul quale imposta la propria "scommessa" di miglioramento. Le variabili dipendenti coincidono sempre con l'outcome.

Quindi riprendendo alcuni degli esempi già utilizzati abbiamo:

Quesito: Nei pazienti sottoposti ad intervento di protesi d'anca con età compresa tra i 18 ed 60 anni l'utilizzo delle creme idratanti rispetto alla sola assistenza standard è più efficace nella riduzione delle lesioni da pressione?

- P -- pazienti sottoposti ad intervento di protesi d'Anca con età compresa tra 18 e 60 anni
- I -- utilizzo delle creme idratanti
- C -- assistenza standard senza utilizzare le creme idratanti
- O -- lesioni da pressione

Variabili indipendenti

- Utilizzo delle creme idratanti
- Non utilizzo delle creme idratanti

#### Variabile dipendente

- Lesione da pressione

Quesito: Qual è l'incidenza di lesioni da pressione nei pazienti sottoposti ad intervento di protesi d'anca con età compresa tra i 18 ed i 60 anni e quali sono i fattori prognostici?

- P -- pazienti sottoposti ad intervento di protesi d'anca con età compresa tra i 18 ed i 60 anni
- E – Età, sesso, alimentazione, tipo materasso, utilizzo di creme idratanti, numero cambi postura, patologie concomitanti, durata dell'intervento chirurgico, tipo di anestesia, dolore, ecc....
- O – lesioni da pressione

#### Variabili indipendenti

- Età, sesso, alimentazione, tipo materasso, utilizzo di creme idratanti, numero cambi postura, patologie concomitanti, durata dell'intervento chirurgico, tipo di anestesia, dolore, ecc....

#### Variabile dipendente

- Lesione da pressione

Qual è l'incidenza di lesioni da pressione nei pazienti sottoposti ad intervento di protesi d'anca con età compresa tra i 18 ed i 60 anni?

- P -- pazienti sottoposti ad intervento di protesi d'Anca con età compresa tra 18 e 60 anni
- O -- lesioni da pressione

#### Variabili indipendenti

- pazienti sottoposti ad intervento di protesi d'Anca con età compresa tra 18 e 60 anni

#### Variabile dipendente

- Lesione da pressione

ATTENZIONE come già detto in precedenza si può considerare variabile indipendente la popolazione solo nel caso in cui nel nostro quesito non abbiamo ne fattori di rischio da valutare ne interventi da mettere a confronto quindi solo nel caso in cui ci limitiamo a verificare quanto è frequente un certo evento in una data popolazione.

## 2. REVISIONE DELLA LETTERATURA

Definito il quesito della ricerca, prima di proseguire nelle successive fasi occorre verificare se esistono già studi condotti con la stessa ipotesi (o con lo stesso obiettivo), infatti altri ricercatori possono essersi già posti la domanda e aver condotto una ricerca che ha già identificato la risposta ricercata in modo scientificamente "robusto" e quindi applicabile nella clinica.

Rifare lo stesso studio sarebbe perciò spreco di tempo e di risorse, ma per poter verificare con successo se in letteratura esiste già una risposta al quesito che ci si è posti è necessario aver chiaro cosa si sta cercando, sapere dove cercare e saper valutare criticamente quello che si è trovato.

Le parole chiave necessarie per una mirata ricerca in letteratura, specialmente in Internet, sono: il problema/intervento, la popolazione, l'ipotesi. Queste tre parole spesso coincidono con quelle identificate nella formulazione del quesito.

Il primo requisito per non perdere tempo o incappare in fonti assolutamente inattendibili è conoscere banche dati controllate, anche il bibliotecario potrà fornire indicazioni mirate e anche su Internet, esistono siti infermieristici che hanno predisposto link/collegamenti con le banche dati più sicure.

Alcuni siti offrono un sistematico servizio di traduzione dei lavori più importanti dall'inglese all'italiano. Per esempio si veda il sito: [www.evidencebasednursing.it](http://www.evidencebasednursing.it) del centro EBN dell'ospedale S.Orsola-Malpighi di Bologna.

Se si trovano lavori attinenti, prima di accettare acriticamente le risposte rinvenute e applicarle nella propria pratica clinica, occorre verificare se tutte le fasi della ricerca sono state eseguite in modo corretto (...giusto disegno dello studio, campionamento adeguato, raccolta dati precisa e coerente con il quesito, corretta analisi statistica.....).

Se la ricerca è metodologicamente valida è indispensabile chiedersi se i risultati possono essere applicati alla propria realtà, cioè se la popolazione è sovrapponibile a quella su cui ci si era posto il quesito, infatti popolazioni con età diverse o condizioni cliniche diverse possono portare a differenti risultati.

Solo se non si trovano ricerche rispondenti al quesito si è eticamente autorizzati a implementare un proprio progetto di ricerca, comunque la revisione non sarà stata inutile. Da lavori sullo stesso argomento, ma non applicabili direttamente alla propria realtà, si possono trarre indicazioni sulla metodologia utilizzata per la ricerca (strumenti di raccolta dati, quale disegno di studio è stato scelto.....) e applicarli al proprio progetto.

Gli elementi necessari ad una buona ricerca della letteratura coincidono con le tematiche trattate nel corso di Evidence Best Practice.

### **3. DISEGNO DELLO STUDIO**

Il disegno dello studio può essere definito come “l’intelaitura metodologica” su cui poggia l’intero studio e definisce i metodi con cui verrà condotto lo studio. È un aspetto estremamente importante per la validità metodologica dello studio ed è molto importante scegliere il

disegno adeguato al nostro quesito.

Sbagliare la scelta del disegno di studio corrisponde ad investire tempo e risorse nella conduzione di un lavoro che porterà a risposte inattendibili.

La scelta del disegno di ricerca dipende essenzialmente dal tipo di quesito che ci siamo posti, infatti ogni quesito ben formulato ha sottinteso al suo interno già il giusto disegno, ora vedremo come estrapolare dal quesito questa informazione ma prima di entrare questi aspetti occorre definire in maniera più dettagliata le diverse tipologie di quesiti che ci possiamo porre.

QUESITO DI:

- EPIDEMIOLOGIA
- EZIOLOGIA
- PROGNOSE
- DIAGNOSI
- TERAPIA

sono quesiti di **epidemiologia** tutti quelli in cui il ricercatore si chiede quanto è frequente un dato fenomeno.

(esempio: Qual è l’incidenza di lesioni da pressione nei pazienti sottoposti ad intervento di protesi d’anca con età compresa tra i 18 ed i 60 anni?)

Sono quesiti di **eziologia** tutti quei quesiti in cui il ricercatore si chiede se l'esposizione ad un certo fattore di rischio può aumentare o meno il rischio d'insorgenza di una certa patologia. In genere sono condotti su popolazione sana ed il fattore di rischio analizzato è uno solo.

(Esempio: l'esposizione a fumo di sigaretta aumenta il rischio di cancro al polmone?)

Sono quesiti di **prognosi** quelli in cui il ricercatore vuole verificare l'effettiva influenza che hanno determinati fattori prognostici nel favorire o nel ridurre il rischio di un dato esito in una popolazione con la stessa condizione patologica di base. Sono quei quesiti che ad oggi in ambito assistenziale rivestono un'importanza cruciale per la qualità dell'assistenza che forniamo e sono quelli in cui abbiamo le più ampie arie grigie della letteratura. (esempio: Qual è l'incidenza di lesioni da pressione nei pazienti sottoposti ad intervento di protesi d'anca con età compresa tra i 18 ed i 60 anni e quali sono i fattori prognostici?)

Si definiscono quesiti di **diagnosi** tutti quelli in cui l'obiettivo del ricercatore è di verificare se un certo test diagnostico è accurato

nell'individuare una la presenza di una certa condizione o malattia. (esempio: l'accuratezza della risonanza magnetica nella diagnosi di lesione del legamento crociato anteriore rispetto all'artroscopia chirurgica nei pazienti con sospetto clinico di lesione)

Infine definiamo quesiti di **terapia** tutti quei quesiti in cui l'obiettivo del ricercatore è di valutare l'efficacia di un qualsiasi trattamento sia esso assistenziale, farmacologico, riabilitativo, palliativo, preventivo... (esempio: nei pazienti sottoposti ad intervento di protesi d'anca con età compresa tra i 18 ed 60 anni l'utilizzo delle creme idratanti rispetto alla sola assistenza standard è più efficace nella riduzione delle lesioni da pressione?)

Quindi, una volta identificata a quale tipologia di quesiti appartiene il nostro , possiamo inquadrare il giusto disegno di ricerca secondo il seguente schema

QUESITO	DISEGNO
Epidemiologia	Studi d'incidenza e prevalenza
Eziologia	Studio caso

	controllo Studio di coorte con coorte parallela
Prognosi	Studio di coorte a coorte singola
Diagnosi	Cross sectional study
terapia	Trial randomizzato e controllato

## L'ARCHITETTURA DELLA RICERCA CLINICA

Precisiamo il significato di alcuni dei termini di uso comune nella metodologia della ricerca:

**longitudinale:** s'intende longitudinale rispetto alla linea del tempo ed indica che lo studio parte da oggi e si prolungherà per un certo periodo di tempo.

**trasversale:** attraversa la linea del tempo e va a posizionarsi in un punto preciso.

**Retrospettivo:** lo studio si basa su dati disponibili dalla documentazione disponibile e va ad indagare nel passato.

**Prospettivo:** si dice di uno studio che inizia da un punto preciso della linea del tempo e prosegue in avanti per un periodo di tempo prestabilito.

Gli studi si possono dividere in due macro-categorie: studi sperimentali e studi osservazionali, questi ultimi a loro volta si dividono in osservazionali descrittivi ed osservazionali analitici.

La caratteristica principale che ci permette di distinguere gli studi sperimentali da quelli osservazionali è la presenza dell'intervento attivo da parte del ricercatore, per intervento attivo del ricercatore s'intende che questi intenzionalmente agisce su una delle variabili indipendenti e verifica poi come, in funzione di questa, si modifica la variabile dipendente. L'intervento attivo del ricercatore è tipico degli studi sperimentali mentre è assente negli osservazionali dove invece il ricercatore si limita ad osservare ed analizzare l'evoluzione naturale degli aspetti d'interesse senza intervenire, ovvero senza inserire nulla di diverso o d'innovativo rispetto a quella che è la pratica corrente.

Distigue invece gli osservazionali analitici dagli osservazionali descrittivi, la possibilità di utilizzare la statistica inferenziale al fine di analizzare le relazioni tra le varie variabili. La statistica inferenziale è sempre assente negli studi osservazionali descrittivi che per la metodologia

con cui sono condotti non consentono l'utilizzo di questo tipo di analisi, infatti negli studi osservazionali descrittivi ci si deve limitare all'uso di medie percentuali ed altre misure puramente descrittive.

Architettura di ricerca clinica:

- **Osservazionali**
  - Descrittivi
    - Case report
    - Serie di casi
    - Studi d'incidenza e prevalenza
  - Analitici
    - Studio caso controllo
    - Studio di coorte con coorte parallela
    - Studio di coorte con coorte singola
    - Cross sectional study
- **Sperimentali**
  - Trial non controllato
  - Trial controllato non randomizzato
  - Trial controllato quasi randomizzato
  - Trial randomizzato e controllato RCT

## **OSSERVAZIONALI DESCRITTIVI**

### **CASE REPORT**

È uno studio sempre retrospettivo in cui il ricercatore si limita a descrivere un caso che presenta degli aspetti anomali rispetto alla consuetudine.

Il ricercatore ha il fine di mettere la comunità scientifica al corrente di un caso straordinario o incredibilmente raro.

### **SERIE DI CASI**

È come il case report unica differenza che in questo tipo di studio i casi sono multipli. Non hanno un numero ben definito di casi descritti, possono andare da un numero molto basso di casi descritti fino a svariate centinaia. Sia i case report che le serie di casi sono sempre retrospettivi, sono caratterizzati dall'utilizzo di statistica puramente descrittiva (medie, mediane, percentuali...).

La loro funzione nell'ambito della ricerca è più importante di quanto si possa immaginare, essi infatti servono a:

- Individuare e descrivere nuove patologie;
- Rilevare nuovi effetti di farmaci (sia benefici che nocivi);
- Studiare e descrivere i meccanismi fisiopatologici delle malattie;
- Audit;

- Individuazione delle manifestazioni rare delle patologie.

## **PREVALENZA**

La prevalenza e la conta di quanti casi di una determinata malattia o condizione sono presenti in un dato momento della linea del tempo, è definita come la fotografia del fenomeno. Per esempio se volessi conoscere la prevalenza di lesioni da pressione di un dato ospedale in un unico giorno, devo controllare quanti pazienti hanno sviluppato una lesione da pressione tra tutti i pazienti ricoverati, quindi se sono ricoverati 100 pazienti e di questi 10 hanno una lesione da pressione avrò una prevalenza del 10%.

## **INCIDENZA**

L'incidenza esprime il numero di nuovi casi che si manifestano di una determinata condizione, malattia oppure di un determinato evento, inoltre a differenza della prevalenza questa non si limita a fotografare un dato momento ma si estende lungo la linea del tempo. Riprendendo l'esempio precedente, se volessi conoscere l'incidenza di lesioni da pressione di un dato ospedale, scelgo un giorno d'inizio e da quel giorno in poi conto quanti nuovi casi di

lesione da pressione si sviluppano nei pazienti che vengono ricoverati e lo faccio per un periodo di tempo prestabilito. Quindi, ipotizzando che io lo faccia per un mese, durante il quale ho ricoverato 1000 pazienti e di questi durante il ricovero 50 hanno sviluppato una lesione da pressione avrò un'incidenza del 5%.

## **OSSERVAZIONALI ANALITICI**

### **CASO CONTROLLO**

Sono il tipico disegno utilizzato nella ricerca per rispondere al quesito di eziologia in modo retrospettivo, essi infatti per definizione non possono mai essere prospettici ma sempre retrospettivi. In questo tipo di studi bisogna partire dai soggetti che hanno già avuto l'esito (casi) e verificare se sono stati in passato esposti al fattore di rischio d'interesse. Il confronto viene fatto con un gruppo di soggetti che non hanno presentato l'esito (controlli) e si va a verificare se in passato erano stati esposti al fattore di rischio. La difficoltà sta nel selezionare nel gruppo di coloro che non hanno presentato l'esito, soggetti con caratteristiche simili a coloro

che invece hanno sviluppato l'esito d'interesse.

Date le modalità con cui viene condotto lo studio il risultato che ne scaturisce è una misura del rischio indiretta chiamata Odds Ratio (OR), questo perché non si conosce l'incidenza dell'esito nelle due popolazioni che sono selezionate in modo artificiale dal ricercatore ma si può solo sapere la percentuale di soggetti esposti e non esposti nei due gruppi (casi e controlli).

Tra i vantaggi che offrono, possiamo annoverare la rapidità di conduzione dello studio, i costi limitati, la necessità di campioni non eccessivamente elevati, la mancanza di problematiche di tipo etico, la disponibilità di dati che in realtà è relativa, infatti questo vantaggio dipende dalla precisione con cui vengono registrati i dati nelle documentazioni (diventando al contrario uno svantaggio nella conduzione di questo tipo di studio nel caso in cui i dati di cui necessito non siano reperibili o non siano stati registrati in maniera sistematica).

Sono adeguati quando l'esito d'interesse è raro, quando l'esposizioni al fattore di rischio sono multiple e soprattutto quando il periodo di latenza tra l'esposizione al fattore di rischio e

la comparsa dell'esito è molto lungo.

Tra i limiti di questo studio abbiamo il selection bias, ovvero i due gruppi (casi e controlli) presentano delle caratteristiche differenti tra loro, nonostante gli sforzi fatti per reperire individui con caratteristiche più simili possibili.

Il recall bias, cioè la difficoltà di reperire i dati a distanza di molto tempo, soprattutto nei casi in cui questi debbano essere forniti dal paziente o dai familiari che possono non ricordare perfettamente le informazioni di cui necessitiamo, Il fatto che ci danno una misura di rischio indiretta, la difficoltà di determinare una corretta relazione temporale tra esposizione ed esito ed infine bisogna ricordare che sono inadeguati per le esposizioni rare.

## **STUDIO DI COORTE CON COORTE PARALLELA**

Anche questi si utilizzano per rispondere ai quesiti di eziologia, possono essere sia prospettici che retrospettivi, per varie problematiche la forma retrospettiva è utilizzata molto raramente. La stragrande maggioranza di studi di coorte con

coorte parallela pubblicati sono prospettici.

In questa tipologia di studi si parte creando due gruppi, due coorti, la prima composta da soggetti esposti al fattore di rischio e la seconda da soggetti non esposti al fattore di rischio.

Entrambi vengono seguiti per un periodo di tempo sufficientemente lungo e poi si verifica se l'esito si manifesta in percentuali diverse tra i due gruppi.

Bisogna essere certi, all'inizio dello studio, che tutti i soggetti arruolati non presentino già l'outcome d'interesse e bisogna prevedere un follow-up sufficientemente lungo a verificare l'insorgenza dell'esito.

Tra i vantaggi troviamo che forniscono una misura di rischio diretta chiamata rischio relativo (RR), sono adeguati per esposizioni rare, si ha una chiara relazione temporale tra esposizione ed esito ed in fine una minore probabilità di avere gruppi con caratteristiche diverse, anche se comunque presente il selection bias, rispetto allo studio caso controllo.

Tra i limiti abbiamo la necessità di campioni molto numerosi da seguire per un periodo di tempo relativamente lungo, il che fa aumentare i costi ed il rischio di

avere dei casi persi al follow-up (ovvero pazienti di cui alla fine dello studio non sappiamo se hanno sviluppato o meno l'esito d'interesse). Inoltre è difficile con questo tipo di studio valutare le esposizioni multiple e valutare il modificarsi dell'esposizione, in particolare è difficile valutare la dose, l'intensità e la durata dell'esposizione.

### **STUDIO LONGITUDINALE DI COORTE CON COORTE SINGOLA**

Sono il tipico disegno di ricerca utilizzato per rispondere ai quesiti prognostici, possono essere sia retrospettivi che prospettici.

Si parte definendo una coorte d'avvio ovvero la popolazione d'interesse e si segue per un periodo di tempo sufficientemente lungo a verificare la comparsa o meno dell'esito, durante questo periodo di tempo si devono registrare per ogni paziente tutti i dati relativi ai fattori prognostici d'interesse. Alla fine dello studio si analizzano i dati con l'ausilio dell'analisi multivariata e si riesce a capire quali tra tutti i fattori studiati influiscono in modo importante sull'esito. I fattori prognostici possono influire sia in modo positivo, prevenendo l'esito, che

in modo negativo ovvero favorendolo.

La principale difficoltà di questo tipo di studio sta nell'individuare tutti i fattori prognostici da tenere in considerazione nello studio perché perderne uno importante significherebbe arrivare ad una risposta inattendibile.

Quindi la scelta delle variabili indipendenti da analizzare non andrebbe mai fatta da un gruppo ristretto di professionisti ma dovrebbe essere fatta da un gruppo esteso che sia multidisciplinare e multiprofessionale, al fine di ridurre al minimo la probabilità di perdere aspetti importanti.

Va comunque considerato che raccogliere dati rispetto a variabili estremamente rare è controproducente in quanto aumenterebbero la mole di dati da raccogliere e data la rarità non si riuscirebbe comunque ad analizzarle ed a trarne informazioni affidabili.

### **Studi trasversali (cross sectional)**

Sono utilizzati per la valutazione dell'accuratezza diagnostica di un test.

Pazienti con livelli diversi di gravità devono essere sottoposti al tempo 0 al test oggetto di

studio ed al gold standard, in modo cieco ed indipendente. Ciò significa che chi sottopone il paziente al test effettuato per secondo non sa l'esito del primo e che il paziente deve essere sottoposto sempre anche al gold standard, che generalmente è più costoso ed invasivo, anche se l'esito del test oggetto di studio è negativo (altrimenti si perdono i falsi negativi). I pazienti devono avere diversi livelli di gravità perché se si sottoponessero al test solo quelli che hanno la patologia conclamata o a livelli avanzati la capacità diagnostica sarebbe sovrastimata.

Quando non esiste un gold standard, ma esistono diversi rilievi di riferimento, dei quali nessuno assolutamente affidabile, questi vengono considerati insieme a formare un unico gold standard. Abbiamo in questi casi gli studi combinati.

Negli studi diagnostici ci sono meno vincoli etici rispetto ai trial, perché generalmente non mettono in pericolo la sicurezza dei pazienti.

La definizione del loro campione non avviene come per i trial e se esso raggiunge le 120-150 unità, si determina un risultato robusto. Tuttavia modifiche rispetto alla numerosità del campione possono

scaturire dalla prevalenza della condizione.

L'outcome che viene valutato negli studi diagnostici è sempre l'accuratezza diagnostica.

## **STUDI SPERIMENTALI**

Negli studi sperimentali chiamati anche Trial viene manipolata la variabile indipendente (causa) ed osservata la variabile dipendente (effetto).

I trial hanno molte varianti di cui le tre principali sono le seguenti:

- Trial non controllato
- Trial controllato non randomizzato
- Trial controllato e randomizzato (RCT)

### **Trial non controllato**

In questa metodica si prende un gruppo di pazienti e si somministra l'intervento sperimentale a tutti e se verifica al termine dello studio quanti di questi hanno risposto in maniera positiva al trattamento e quanti invece hanno risposto in maniera negativa.

Hanno diversi bias che tendono a sovrastimare l'efficacia del trattamento, in particolare risentono notevolmente del miglioramento spontaneo che alcune condizioni o malattie

presentano, risentono delle aspettative ottimistiche del paziente e del ricercatore, risentono dell'effetto howthorne. L'uso di questo tipo di studio oggi è limitato alle seguenti condizioni:

- Malattie molto rare, per cui sarebbe impossibile condurre un RCT e quindi si accetta una risposta derivante da uno studio metodologicamente più debole.
- Negli studi di fase 2 della ricerca farmacologica, quando cioè si studia la potenziale efficacia del farmaco.
- In tutti quei casi in cui coesistono le seguenti condizioni:
  - malattia ad esito sfavorevole/fatale
  - drammatica efficacia del trattamento
  - effetti sfavorevoli accettabili
  - assenza di trattamenti alternativi
  - presupposti fisiopatologici convincenti

In passato l'applicazione di alcuni interventi sanitari è stata basata solo sui risultati derivati da trial non controllati, si pensi al defibrillatore nella fibrillazione

ventricolare, una volta vista la drammatica efficacia e l'esito fatale a cui si va in contro in assenza di trattamento diventa non etico condurre un trial randomizzato e controllato su questo intervento.

### **Trial controllato non randomizzato**

Sono caratterizzati dalla presenza di due gruppi di pazienti, ad un gruppo di pazienti viene eseguito il trattamento standard (controlli) ed il secondo gruppo che viene sottoposto al trattamento sperimentale (trattati). Questi studi soffrono pesantemente del bias di selezione secondario alla mancanza della randomizzazione. Questo fa sì che i due gruppi sono sbilanciati rispetto ai fattori prognostici e si è visto che nella stragrande maggioranza dei casi i pazienti con le condizioni cliniche peggiori finiscono nel gruppo dei controlli, il che fa lievitare verso l'alto l'efficacia del trattamento che risulta essere sovrastimata. Per questo motivo oggi non dovrebbero più essere utilizzati nel mondo della ricerca.

### **Trial randomizzati e controllati**

Sono il miglior disegno di ricerca per rispondere al quesito di

terapia grazie alla loro capacità di ridurre al minimo i possibili bias.

Questo soprattutto grazie alla randomizzazione che se eseguita in maniera adeguata annulla il bias di selezione, creando due gruppi in cui i fattori prognostici, sia quelli noti che quelli non noti, sono perfettamente bilanciati ed in cui l'unica differenza è l'intervento oggetto di studio.

Per eseguire la randomizzazione in modo corretto bisogna seguire i seguenti passaggi:

- lista di randomizzazione creata da un programma informatico;
- la lista di randomizzazione deve essere nascosta, il ricercatore, oppure colui che arruola i pazienti nello studio, non deve conoscere mai in quale gruppo sarà arruolato il prossimo paziente da arruolare. Deve scoprirlo solo al momento che lo arruola. Per garantire questo ci sono due metodi, il primo che adottano sempre più frequentemente le industrie biomediche che consiste nell'affidare la lista di randomizzazione ad un centro esterno da contattare di volta in volta che c'è un nuovo paziente da arruolare. Il secondo che consiste nel preparare delle buste chiuse,

opache e numerate in cui inserire il gruppo a cui dovrà essere assegnato al paziente, al momento dell'arruolamento si apre la busta e si scopre il gruppo a cui è stato assegnato il paziente.

- Infine la lista di randomizzazione non deve essere sovvertita.

Altra caratteristica importante di questo disegno di ricerca, è la possibilità di applicare la cecità, che serve a prevenire il bias di accertamento dell'esito, ovvero il rischio che si giudichi erroneamente la presenza o l'assenza dell'esito d'interesse.

La cecità consiste quindi nel mantenere all'oscuro i vari attori della ricerca del trattamento che il paziente ha ricevuto. Per molti anni si sono accettate le definizioni di singolo o doppio ceco, oggi queste diciture sono superate e nel protocollo di ricerca bisogna dichiarare esplicitamente chi è il soggetto all'oscuro del trattamento (paziente, ricercatore, somministratore, colui che verifica la presenza o l'assenza dell'esito, statistico....).

La cecità non sempre è applicabile dipende dalle caratteristiche del trattamento, oltretutto non sempre è indispensabile.

La necessità, o meno, di applicarla dipende soprattutto dall'oggettività del Outcome d'interesse, se l'outcome è estremamente oggettivo come per esempio la mortalità non è necessario garantire la cecità, nel caso in cui l'esito possa essere in qualche modo influenzabile dalla soggettività del paziente o del ricercatore diventa indispensabile, come per esempio la nausea o il dolore. Quando si decide di applicare la cecità i soggetti che sono maggiormente in grado di influenzare l'esito sono il paziente e colui che rileva la presenza o l'assenza dell'esito (outcome assessor).

Infine per ridurre al minimo il bias di violazione del protocollo, ovvero il rischio che le violazioni del protocollo (pazienti persi al follow up, che sospendono il trattamento in anticipo o che passano da un gruppo all'altro) possano influenzare il risultato dello studio bisogna eseguire l'intention to treat analysis, questa prevede che ogni paziente venga analizzato nel gruppo in cui originariamente era stato assegnato, indipendentemente se conosciamo o meno l'esito finale o del trattamento che effettivamente ha ricevuto.

## 4 CAMPIONAMENTO

Il campionamento è un processo che seleziona unità rappresentative di una popolazione da sottoporre a studio.

I ricercatori campionano parti di popolazione poiché raramente è possibile o necessario campionare intere popolazioni di interesse, al fine di ottenere informazioni accurate e significative.

Una popolazione è un insieme ben definito dotato di determinate proprietà. Essa può essere composta da persone, oggetti o eventi. Il ricercatore deve identificare la sua popolazione target, cioè l'intero insieme dei casi rispetto ai quali egli desidera effettuare generalizzazioni.

Per campione si intende un insieme di elementi che costituiscono la popolazione.

Determinare il numero di pazienti necessario per condurre una ricerca è uno degli aspetti fondamentali della pianificazione dello studio; non è etico, infatti, intraprendere uno studio senza un'adeguata dimensione campionaria, in quanto i risultati non sarebbero attendibili.

Il principale obiettivo di un campionamento è quello di raccogliere dati che consentiranno di generalizzare, con un certo

grado di certezza, all'intera popolazione le conclusioni ottenute dal campione (INFERENZA).

Un numero troppo basso potrebbe portare all'omissione di risultati importanti e non consentire allo studio di fornire informazioni tali da poter raggiungere una conclusione adeguata.

Viceversa, eseguire la ricerca su un numero di soggetti superiore al necessario comporta tempi lunghi di elaborazione e può risultare eccessivamente costoso.

La numerosità campionaria ottimale è il numero di soggetti necessario per riuscire a rispondere agli obiettivi della ricerca, quindi dipende dagli obiettivi dello studio.

Il campione deve essere rappresentativo della popolazione target, altrimenti i risultati ottenuti sul campione non sono generalizzabili su tutta la popolazione.

La dimensione del campione è in funzione del tipo di procedura di campionamento utilizzata, del grado di precisione necessario, del tipo di formula adottata per la valutazione del campione, dell'eterogeneità degli attributi dello studio, della relativa frequenza con cui si verifica il fenomeno in esame e dei costi.

Le modalità di campionamento varia a seconda che il disegno di studio sia sperimentale o osservazionale.

## 5 RACCOLTA DATI

I dati raccolti per poter contribuire alla ricerca devono essere obiettivi e sistematici intendendo per dati obiettivi quei dati non influenzabili dalla persona che li ha raccolti, mentre quando si parla di dati sistematici si fa riferimento a quei dati raccolti in maniera uniforme da ciascun operatore coinvolto nella procedura.

La scelta del metodo della raccolta dipende da considerazioni relative al problema in analisi, dalla natura dei soggetti e dai relativi costi/benefici di ciascuna metodologia utilizzata.

La fase della revisione della letteratura, come già detto in precedenza, è quella dove viene definito il metodo che si utilizzerà, infatti questo passaggio ha anche lo scopo di offrire indicazioni sugli strumenti usati da altri ricercatori che in precedenza avevano trattato problemi simili.

Sia che si usino metodi esistenti o che per ogni ricerca se ne costruiscano dei nuovi, una volta

definite operativamente le variabili in modo coerente con i propositi dello studio, con la popolazione da studiare e con l'ambiente, il ricercatore dovrà stabilire come effettuare la fase della raccolta dei dati e tale decisione si riferisce al modo in cui gli strumenti dovranno essere distribuiti ai soggetti.

La coerenza rappresenta il problema principale della fase in questione. Per coerenza si intende che i dati siano raccolti nello stesso modo da ogni soggetto dello studio.

I metodi di raccolta dati possono essere suddivisi nelle seguenti tipologie: fisiologici, d'osservazione, interviste, questionari, documenti o dati disponibili.

Fisiologici: in questi metodi vengono utilizzati strumenti tecnici per raccogliere dati sullo stato fisico, chimico, anatomico dei pazienti. Questi metodi sono efficaci per studiare l'efficacia dell'assistenza e migliorare le modalità di erogazione della stessa.

Caratteristiche positive di questo metodo sono l'obiettività, la precisione e la sensibilità.

Osservazione: questa modalità viene usata quando le variabili si riferiscono a eventi o comportamenti. Perché

l'osservazione possa essere scientifica deve soddisfare le seguenti condizioni:

1° le osservazioni devono essere coerenti con gli obiettivi specifici dello studio

2° deve essere rispettato un programma standardizzato e sistematico di osservazione e registrazione dei dati

3° le osservazioni devono essere controllate e verificate

4° le osservazioni devono riferirsi a concetti e teorie scientifiche.

Gli osservatori possono avere un ruolo passivo o attivo, e possono essere occulti o esposti.

Questionari e interviste: lo scopo di questi due metodi è quello di chiedere i dati direttamente ai soggetti e forniscono informazioni di tipo diretto (per es. l'età) o indiretto (per es. quando il ricercatore utilizza una combinazione di quesiti per valutare fino a che punto il soggetto posseda determinate caratteristiche). I questionari e le interviste devono essere formulati con domande chiare per il soggetto a cui sono rivolte e prive di suggerimenti impliciti. I vantaggi dei questionari sono legati al fatto che la loro compilazione richiede poco tempo, sono poco costosi e garantiscono l'anonimato.

Documenti e dati disponibili: l'uso di dati disponibili (cartella clinica, cartella infermieristica, banche dati.....) può far risparmiare tempo e denaro al ricercatore anche se spesso questi dati sono soggetti a problemi di disponibilità, autenticità e accuratezza.

Concludendo, la raccolta dei dati dovrà evidenziare l'adeguatezza, l'obiettività e la coerenza dei metodi utilizzati.

## 6. ANALISI STATISTICA

Dopo aver raccolto i dati il ricercatore deve organizzare le informazioni ricevute per chiarirne e interpretarne il significato avvalendosi di metodi/indici statistici.

Le procedure che consentono al ricercatore di descrivere e riassumere tutti i dati sono note con il nome di statistiche descrittive, mentre quelle che consentono di valutare il livello di affidabilità di previsione e di generalizzazione dei risultati basati sui dati su un campione sono definite statistiche inferenziali.

Le tecniche di statistica descrittiva riducono i dati a proporzioni maneggevoli attraverso la loro sintesi e

consentono di descrivere le varie caratteristiche dei dati in esame.

Le tecniche descrittive comprendono le misure della tendenza centrale (moda, mediana e media); le misure di variabilità (percentuale modale, campo di variazione e deviazione standard); e alcune tecniche di correlazione (diagramma a nube di punti o scatter).

Le misure di tendenza centrale descrivono l'indice medio di un campione, mentre le misure di variabilità descrivono quanta dispersione vi sia all'interno dello stesso campione rispetto ai valori medi.

La statistica descrittiva può essere presentata in molti modi differenti all'interno di un rapporto di ricerca; i dati possono essere riferiti a parole nel testo oppure riassunti in tabelle o grafici.

Le statistiche inferenziali rappresentano uno strumento per verificare ipotesi sulla popolazione attraverso dati campionari. Esse consentono ai ricercatori di stimare i parametri della popolazione e di verificare le ipotesi, consentendo di prendere decisioni obiettive sui risultati dello studio. Queste decisioni consistono nell'accettazione o nel rifiuto dell'ipotesi che nega la presenza di relazioni fra le

variabili. I metodi statistici più utilizzati sono i test per verificare le differenze tra campioni (per esempio: t test, chi-quadrato e test del segno...) e le tecniche per evidenziare una relazione tra variabili (per esempio: regressione.....).

Non è necessario che il ricercatore sappia effettuare lui stesso tali calcoli statistici, quanto, piuttosto, che ne conosca il significato, l'utilizzo e i limiti. Per il lavoro tecnico ci si rivolge all'esperto di statistica presente nella maggior parte dei presidi sanitari.

## **7. RISPOSTA AL QUESITO**

Rispondere al quesito di ricerca è qualcosa di più e di diverso che raccogliere e elaborare i dati, infatti questo qualcosa di più è rappresentato dall'esame critico dei dati raccolti, dalla riflessione sulla loro pertinenza rispetto al quesito di ricerca, dalla messa in luce degli elementi che ne definiscono da un lato la validità dall'altro i limiti.

Per fare questo è indispensabile per il ricercatore avere una buona conoscenza dello stato dell'arte relativo al tema di cui si è occupato, deve conoscere i contributi bibliografici essenziali e

aggiornati, ed infine deve essere aperto al confronto tra il proprio lavoro e quello degli altri.

Se le fasi della ricerca sono state seguite in modo rigoroso, dall'analisi dei dati si troverà sempre la risposta al quesito posta all'inizio del percorso di ricerca. Risposta che potrà sconfessare l'ipotesi di partenza, ma non per questo sarà "meno" risposta.

## 8 DIFFUSIONE DEI RISULTATI

La comunicazione dei risultati di uno studio è un dovere etico da parte dei ricercatori e può avvenire attraverso un articolo, un poster o la presentazione orale del lavoro. Non esiste un metodo migliore di un altro, dipende dal contesto e dalla natura dei risultati conseguiti. L'importante è che, innanzitutto, tutte le persone che sono state in qualche modo coinvolte nel lavoro di ricerca vengano a conoscenza di ciò che è stato trovato e che chiunque in futuro abbia un problema simile possa, durante la fase della ricerca bibliografica, trovare anche quanto trovato con il presente processo.

## ETICA E RICERCA

Generalmente gli studi di ricerca vengono effettuati sugli uomini, questa è la condizione necessaria per il progresso della medicina e pertanto è una attività alla quale non è possibile rinunciare.

Raramente violazioni ai principi etici sono dovuti a crudeltà o immoralità ma spesso nascono dalla convinzione che la conoscenza è importante anche se questa può essere in conflitto con i diritti del soggetto.

Per esempio:

Problema di ricerca:

Qual è la percezione e i meccanismi di adattamento dei genitori di bambini con malattia terminale?

Dilemma etico:

Per saper pienamente rispondere a questa domanda occorre indagare sugli aspetti psicologici di genitori in periodo altamente drammatico che può aumentare in

loro il dolore e il trauma, ma conoscere i meccanismi di adattamento può aiutare a identificare migliori strategie di supporto al dolore e alla rabbia.

Vari avvenimenti successi in questi ultimi anni portano a riflessioni sulla correlazione che esiste tra etica e ricerca.

*Nel 1997 il New England Journal of Medicine scatena la polemica sulle sperimentazioni di un farmaco anti Aids, l'AZT, in corso in Sudafrica e in Thailandia. Migliaia di donne incinte e sieropositive partecipano agli esperimenti volti a dimostrare la capacità dell'AZT di impedire la trasmissione del virus dalla madre al neonato. L'efficacia del farmaco è confrontata con quella del placebo. L'accusa: l'uso del placebo nelle donne infette, in luogo di un trattamento vero, significa condannare centinaia di bambini.*

*Nel 1999 finisce sotto accusa una terapia antitumorale sviluppata dalla Johns Hopkins University (USA). Il preparato, chiamato M4N, è testato per la prima volta su 26 pazienti nel centro tumori regionale in India, senza prove d'efficacia nella sperimentazione animale e senza fornire informazioni trasparenti ai partecipanti. La sperimentazione*

*viene interrotta in seguito agli effetti tossici provocati dal farmaco.*

*Nel 2001 la Discovery Laboratories della Pennsylvania chiede alla FDA l'approvazione per la sperimentazione in America Latina su 325 neonati affetti da un grave sindrome da distress respiratorio di un farmaco, Surfaxina, confrontato con acqua salata. La giustificazione del placebo, considerata accettabile dall'ente federale, è l'insufficienza di risorse degli ospedali coinvolti nello studio, che non potrebbero comunque offrire ai piccoli trattamenti alternativi di provata efficacia.*

Le tematiche che affrontano aspetti etici sono sempre più oggetto di discussione non solo in ambienti prettamente sanitari, ma anche di interesse e coinvolgimento dell'opinione pubblica.

Proprio per questo in medicina ci si è posti il problema di dover gestire un "rapporto" complicato tra varie componenti, ovvero quella sociale, quella giuridica e quella etica, mediando questa relazione attraverso la produzione di un documento completo come il CONSENSO INFORMATO. Viene definito genericamente come "una procedura autonoma in cui il paziente autorizza il medico ad avviare un programma diagnostico-terapeutico", nel caso di ricerche

sperimentali, parleremo di “....*autorizza il ricercatore ad avviare....ecc ecc*”.

Il percorso che ha portato alla strutturazione del consenso informato ha visto momenti storici molto diversi tra loro, ma che come chiave di volta decisiva, ha avuto il processo di Norimberga, in conseguenza agli orribili eventi dei campi di concentramento della Germania nazista.

Da questa complessa serie di processi nacque un decalogo etico che, da quel momento in poi, sarebbe dovuto essere applicato ad ogni sperimentazione clinica, oltre ovviamente alle sentenze per medici e amministrativi coinvolti in questi crimini contro l'umanità.

Il primo criterio di questo decalogo, che è anche il più importante, stabilisce che il consenso volontario del soggetto umano è assolutamente essenziale perché risulti eticamente accettabile qualsiasi sperimentazione sull'uomo. Questo ha ispirato diverse leggi nazionali e documenti internazionali volti a prevenire abusi della sperimentazione umana e a promuovere la dottrina del consenso informato. Si è così arrivati alla scrittura di vari documenti regolatori, come la Dichiarazione di Ginevra, che ad esempio impegna il medico a non utilizzare, neppure se costretto, le sue conoscenze contro le leggi dell'umanità, o la **Dichiarazione di Helsinki**, (ad oggi la più nota e influente linea guida etica sulla ricerca medica) dove viene esplicitato che solo il consenso esplicito

può giustificare moralmente la ricerca sui soggetti umani e che "*nella ricerca medica gli interessi della scienza e quelli della società non devono mai prevalere sul benessere del soggetto*". Questi due documenti prevedono periodici aggiornamenti, che garantiscono una solidità del documento stesso e una sua attualità rispetto a tematiche che si modificano con la società stessa.

Ogni associazione ha sviluppato un proprio codice come quello dell'American Nurses' Association del 1975 “ Human Right Guidelines for Nurses in Clinical and Other Research”; ogni codice comunque è fondato su principi tratti dai codici sopra detti con approfondimenti sugli specifici professionali.

Uno dei maggiori codici di riferimento è il Belmont Report (1978)

Nel codice vengono enunciati i 3 principi chiave sui quali devono basarsi gli standard delle ricerche.

#### **Principi chiave:**

- 1. Principio di beneficenza :**  
**massimizzare i benefici per il progetto di ricerca, minimizzando i rischi ai quali possono essere esposti i soggetti in studio**
- 2. Rispetto della dignità umana :**
  - **principio di autonomia: trattare con rispetto ogni individuo, riconoscerne**

**l'autonomia (anche con la possibilità di uscire dallo studio).**

- **Massima e piena informazione**
- **Proteggere maggiormente chi ha una diminuzione di questa autonomia (malattie mentali x es.)**

**I punti descritti sono la base del consenso informato.**

### **3. Giustizia**

- **Diritto a un giusto trattamento (selezione non discriminatoria, uguale trattamento se rifiuta, onorare gli impegni presi, poter sempre chiarire dubbi. assistenza se danno, rispetto e cortesia).**
  - **Diritto alla riservatezza (Privacy).**

Gli studi clinici quindi devono venire condotti in conformità a quei principi che traggono origine dai codici etici da cui deriva la Good Clinical Practice (Buona Pratica Clinica).

Good Clinical Practice è uno standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgono persone. L'aderenza a questi standard garantisce la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che

partecipano allo studio.

Per quanto riguarda l'Italia queste linee guida vengono recepite con il decreto legisl. 24 del giugno del 2003 .

Coinvolgere persone in sperimentazioni/ricerche richiede quindi che queste siano informate e consenzienti. Quello che viene richiesto è quindi che il soggetto dia il suo consenso informato che viene definito:

- ***una procedura mediante la quale un soggetto accetta volontariamente di partecipare ad uno studio clinico, dopo essere stato informato su tutti gli aspetti della sperimentazione pertinenti alla sua decisione. Le norme di Buona Pratica Clinica alle quali tutte le sperimentazioni cliniche devono attenersi affermano chiaramente che il soggetto che vi partecipa deve aver preliminarmente rilasciato il suo consenso in forma scritta. Il consenso informato scritto è documentato mediante un apposito modulo firmato e datato personalmente dal soggetto e dal medico sperimentatore che ha personalmente fornito le relative informazioni.***

***Nel consenso informato debbono essere chiaramente descritti tutti i dettagli dello studio e i pazienti non devono avere alcuna preclusione a trattamenti medici alternativi***

### **La normativa per la sperimentazione farmacologica**

Tutta la Sperimentazione clinica è normata per legge:

- D.M. 15 Luglio 1997: Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali
- D. Lgs n. 211 del 24 Giugno 2003: Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico
- D.M. 17 Dicembre 2004: Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria
- D. Lgs n. 200 del 6 Novembre 2007: Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali

- D.M. 21 Dicembre 2007: Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico

Linee guida per gli studi osservazionali

- Circolare Ministeriale n. 6 del 2 Settembre 2002: Attività dei comitati etici istituiti ai sensi del decreto ministeriale 18 marzo 1998
- Determinazione AIFA 20 Marzo 2008: Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci

### **Il comitato etico**

E' un organismo indipendente, composto da personale sanitario e non, che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela, esprimendo il parere sul protocollo, sull'idoneità degli sperimentatori, sulla adeguatezza delle strutture e sui metodi e documenti che verranno impiegati per informare i soggetti e per

ottenerne il consenso informato. Quando si termina di scrivere un protocollo, prima di iniziare lo studio, è obbligatorio inviarlo al Comitato Etico(CE) di riferimento e si può iniziare solo se esso rilascia parere positivo. Questa prassi è obbligatoria per le sperimentazioni mentre per gli studi osservazionale, laddove non riguardano farmaci, si può procedere anche in assenza di parere del Comitato. (situazione questa in via di cambiamento, sempre più spesso viene richiesta l'approvazione anche per studi osservazionali).

#### *Composizione del CE:*

- A) Due clinici
- B) Un MMG e/o un Pediatra LS
- C) Un biostatistico
- D) Un farmacologo
- E) Un farmacista "ex officio" del Serv. Farmaceutico della struttura
- F) Il Direttore Sanitario "ex officio" o per gli I.R.C.C.S. il Direttore Scientifico
- G) Un esperto in materia giuridica e assicurativa o un medico legale
- H) Un esperto in bioetica
- I) Un rappresentante del settore infermieristico
- L) Un rappresentante del volontariato per l'assistenza e/o associazionismo di tutela dei pazienti

## Ruolo del CE

- valutazione etica, scientifica e metodologica degli studi clinici che ha come riferimento il D.Lgs n. 211/2003, la Dichiarazione di Helsinki ultima versione (59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008), la Convenzione di Oviedo del 04.04.1997 (Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nell'applicazione della biologia e della medicina) e successivo Protocollo addizionale del 12 gennaio 1998, n. 168, sul divieto di clonazione di esseri umani (ratificati con Legge 28 marzo 2001, n. 145) e le linee guida aggiornate dell'Agenzia Europea per la valutazione dei medicinali in tema di valutazione di efficacia delle sperimentazioni cliniche
- viene inoltre valutata la fattibilità dello studio in esame in termini di risorse umane e di tempo. Per questo motivo vengono coinvolti i direttori delle unità operative partecipanti (quando lo studio è condotto su paz ricoverati per

esempio), che dovranno valutare l'impatto sul personale e sull'organizzazione del lavoro in quella struttura.

Prima del parere occorre verificare:

- la pertinenza e la rilevanza dello studio e del suo disegno
- la valutazione accurata dei benefici e dei rischi, come previsto dall'art. 3, comma 1, lett.a)
- il protocollo
- l'idoneità dello sperimentatore e dei suoi collaboratori
- il dossier per lo sperimentatore
- l'adeguatezza della struttura sanitaria
- l'adeguatezza e la completezza delle informazioni scritte per il Paziente e la procedura da seguire per sottoporre allo stesso il consenso informato, nonché la giustificazione per la ricerca su persone che non sono in grado di dare il loro consenso informato
- le disposizioni previste in materia di risarcimento in caso di danni o di decesso imputabili allo studio

- le disposizioni in materia di assicurazione relative al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione, a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e del promotore dello studio
- gli importi e le eventuali modalità di retribuzione o di compenso o di emolumenti

di qualsiasi natura da corrispondersi agli sperimentatori e l'eventuale indennità dei Pazienti e gli elementi rilevanti del contratto;

- le modalità di arruolamento dei soggetti e le procedure informative per diffondere la conoscenza dello studio nel rispetto delle GCP

### **bibliografia**

1. B. Seymour, S. Kinn, N. Sutherland "Valuing both critical and creative thinking in clinical practice: narrowing the research-practice gap?" J Adv Nurs. 2003 May; 42(3): 288-96.
2. G. Nebuloni. "Introduzione alla ricerca infermieristica". Edizioni Sorbona Milano 1995.
3. A. Bertelli et All. "Formazione alla ricerca: un'esperienza collaborativa del Collegio IPASVI di Firenze". Assistenza Infermieristica e Ricerca 2000, 19,1.
4. PD. Davies et All "An evaluation of student nurses experiences of being a researcher in a mental health research project." Nurse Educ Today. 2002 Oct; 22(7): 518-26.

5. L. Ellis, S. Davies, S. Laker

"Attempting to set up a randomised controlled trial." Nurs Stand. 2000 Feb 9-15; 14(21): 32-6.

6. Rivista dell'Infermiere "Infermiere e Ricerca: contenuti e metodo" Vol 17, n°1n 1998

7. G. Lo Biondo-Wood, J. Haber "Metodologia della Ricerca Infermieristica". Mc Graw-Hill III edizione

8. D. Monsivais A.

Reynolds "Developing and evaluating patient education materials".

J Contin Educ Nurs. 2003 Jul-Aug; 34(4): 172-6.

10. DC Messecar, C. Van Son, K. O'Meara "Reading statistics in nursing research: a self-study CD-ROM module". J Nurs Educ. 2003 May; 42(5): 220-6.

11. M. Haith-M. Cooper "An exploration of tutors' experiences

of facilitating problem-based learning. Part 1--an educational research methodology combining innovation and philosophical tradition." Nurse Educ Today. 2003 Jan; 23(1): 58-64

12. A. Fain " La rierca infermieristica, leggerla, comprenderla e applicarla" Mc Graw-Hill II Edizione. 2004