

- La maggior parte delle decisioni cliniche si basano su studi e ricerche precedentemente pubblicati
- Non tutte le ricerche cliniche sono condotte con metodologia scientifica rigorosa ma possono influenzare in modo significativo l'assistenza
- Spesso un singolo articolo può cambiare profondamente e per lungo tempo il comportamento degli operatori e può occorrere una grande quantità di tempo e di sforzi per confutare i risultati di studi condotti male

- È necessario realizzare ricerche di sempre maggiore qualità
- Qualità non è solo nella conduzione della ricerca ma inizia dalla sua pianificazione
- Il primo passo della pianificazione è la scrittura del protocollo



Tappe per lo sviluppo di un protocollo di ricerca clinica

Problema/idea

Analisi del problema → razionale,
definizione del quesito,
formulazione di obiettivi e ipotesi

Revisione della
letteratura

Metodologia della ricerca

- Tipo di studio
- Variabili
- Campione
- Numerosità
- Piano di raccolta,
gestione, analisi dati
- Aspetti etici

Piano di lavoro

- Risorse umane
- Tempistica

Budget/aspetti amministrativi

Piano di utilizzazione dei risultati

Analisi del problema → È una buona idea?

Qual è il problema?

È un problema rilevante (grave/frequente)?

Presupposti scientifici

cosa si sa già sull'argomento?

quali sono le evidenze della letteratura?

qualcuno ha già risposto (o sta rispondendo) al quesito?

Quindi, **cosa giustifica lo studio?**

Ha ricadute pratiche (posso fare qualcosa)?

Ha ricadute assistenziali?

Aggiunge qualcosa a quello che già si sa?

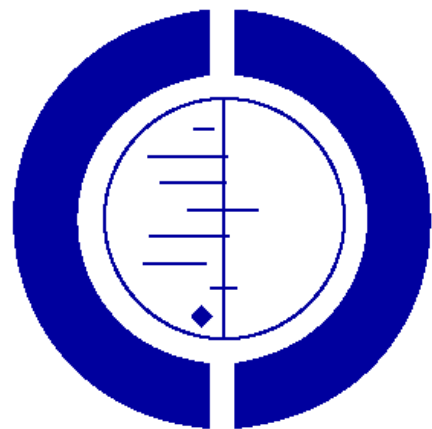
Revisione critica della letteratura

1) Esistono **revisioni sistematiche** sull'argomento? Cosa concludono?
Quali sono le aree di ricerca che rimangono scoperte?

Banche dati
letteratura
secondaria
(Cochrane library).
PubMed

Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents (Review)

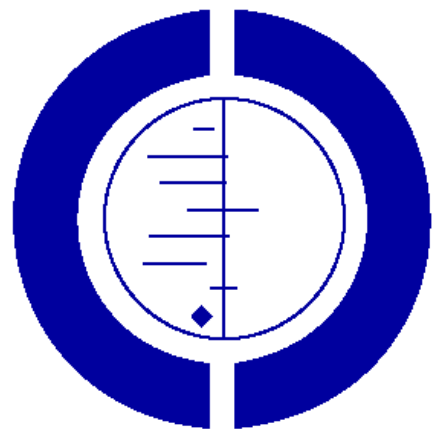
Alhashimi D, Alhashimi H, Fedorowicz Z



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

Authors' conclusions

The **small number** of included trials provided some, albeit **weak and unreliable**, evidence which appeared to favor the use of ondansetron and metoclopramide over placebo to reduce the number of episodes of vomiting due to gastroenteritis in children.



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

Implications for research

In view of the likelihood of a higher incidence of gastroenteritis in developing countries the importance of further research into the effectiveness and cost effectiveness of antiemetics cannot be underestimated, particularly if this may lead to a reduction in the frequency with which costly intravenous fluids and hospitalisation are required.

Future research should also focus on outcomes that are of relevance to patients and thus the time to cessation of vomiting rather than a reduction in the number of episodes of vomiting as outcomes would appear to be more appropriate.

Revisione critica della letteratura

1) Esistono **revisioni sistematiche** sull'argomento? Cosa concludono?
Quali sono le aree di ricerca che rimangono scoperte?

Banche dati
letteratura
secondaria
(Cochrane library)

PubMed

2) Ci sono trial clinici sull'argomento?
Cosa suggeriscono?

PubMed

3) Ci sono studi osservazionali sull'argomento? Cosa suggeriscono?

4) Ci sono studi in corso?

Registri di studi

È una buona idea?

Fattibilità

La ricerca può essere realizzata e completata?

Sono in grado di reclutare il numero di soggetti necessario/previsto nel periodo di tempo?

Nella mia struttura c'è tutto quello che serve (equipaggiamenti, forniture)?

I ricercatori coinvolti hanno le competenze necessarie?

Devo fare un'assicurazione specifica?

Ci sono i soldi?

È una buona idea?

Aspetti etici

C'è qualche motivo per cui la ricerca non dovrebbe essere considerata dall'inizio?

farmaco vs placebo

sicurezza farmaco/dispositivo in studio

sperimentazione di trattamento in popolazioni per cui questo non sarà disponibile

conflitti con valori morali, religiosi, culturali, legali della società

SI



PUO'

FARE!

È una buona idea!

Siamo pronti a formulare le ipotesi dello studio e i suoi obiettivi

SMART

Specific

Measurable

Achievable

Resourced

and Time bound

Specifici

Misurabili

Raggiungibili

Con le risorse disponibili

Nei tempi previsti

Per definire in modo preciso il quesito di ricerca

Popolazione/Patologia di interesse

Intervento (ev. controllo) o l'esposizione che si vuole valutare

Esiti che si vogliono misurare

Background/razionale dello studio

1. Descrizione adeguata del problema (perché si vuole fare lo studio, quali gap nelle conoscenze saranno colmati dallo studio, quali sono i benefici attesi o il rapporto costi/benefici attesi)
2. Revisione della letteratura sulle conoscenze scientifiche o tecniche adeguata, pertinente e aggiornata (cosa si sa già sull'argomento e perché è necessario condurre ulteriori ricerche)
3. Descrizione delle ipotesi dello studio?
4. Definire chiaramente obiettivi SMART?
(es: schema PICO)

Gli obiettivi dovrebbero essere logicamente conseguenti al background dello studio

Problema/idea

Analisi del problema → razionale,
definizione del quesito,
formulazione di obiettivi e ipotesi

Revisione della
letteratura

Metodologia della ricerca

- Tipo di studio
- Popolazione
- Variabili
- Numerosità
- Piano di raccolta,
gestione, analisi dati
- Aspetti etici

Piano di lavoro

- Risorse umane
- Tempistica

Budget/aspetti amministrativi

Piano di utilizzazione dei risultati

Metodi dello studio

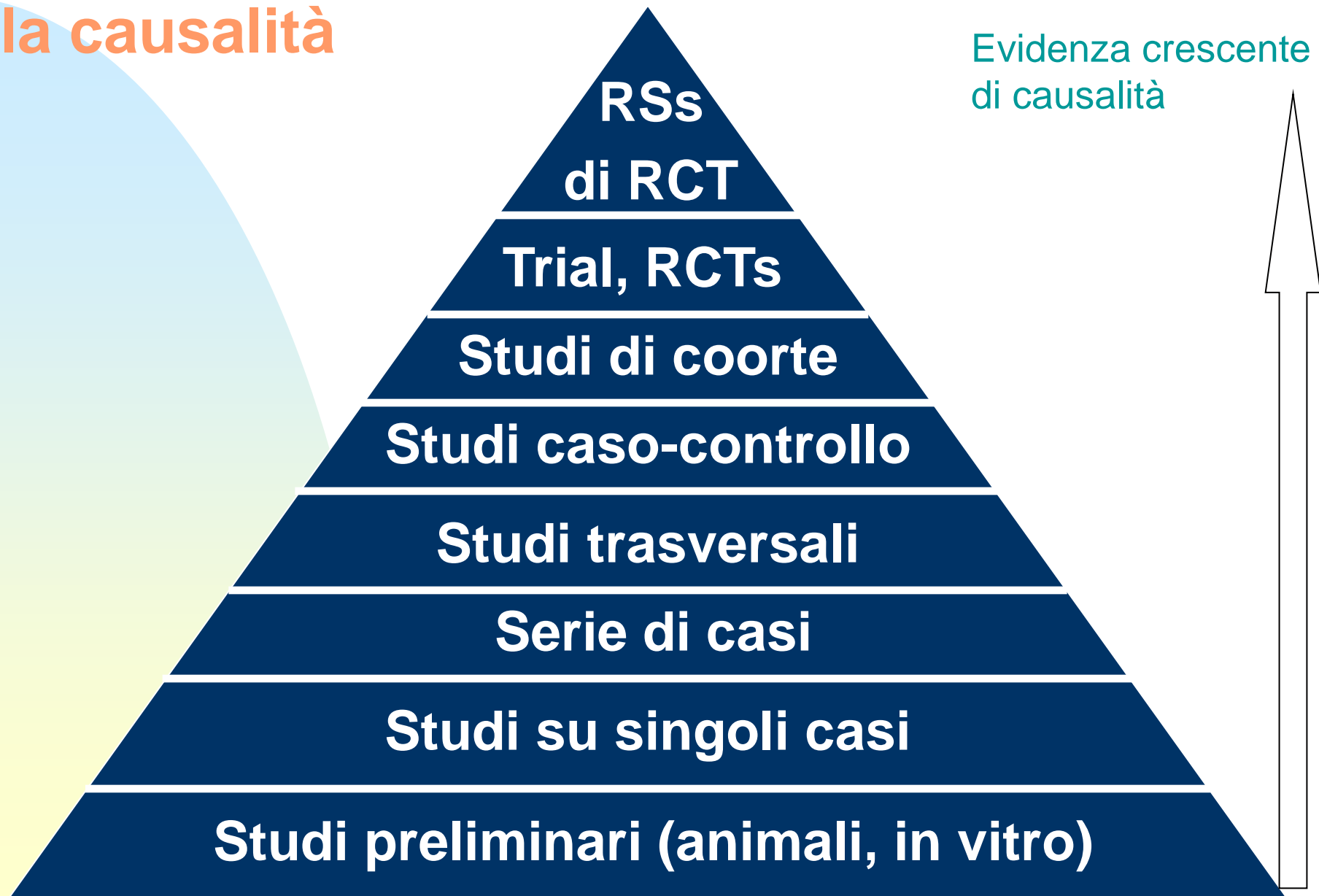
1. Disegno dello studio

La scelta del disegno dipende da:

- 1) Tipo di domanda a cui vogliamo rispondere
 - determinare il livello di malattia in una popolazione
 - identificare cause di malattia o sottogruppi a maggior rischio di malattia
 - descrivere la storia naturale di malattia
 - prevenire una malattia
 - intervenire nel corso di una malattia
- 2) (dalle risorse di cui disponiamo)

Tipo di domanda	Migliore disegno
Efficacia di un intervento/ terapia Prevenzione	Trial clinico (RCT)
Eziologia o fattori di rischio/protezione	Coorte Caso-controllo (outcomes rari)
Diagnosi	Trasversale Caso-controllo
Storia naturale di malattia/prognosi	Coorte
Stimare una prevalenza	Trasversale

Gerarchia degli studi nel definire la causalità



Metodi dello studio

2. Popolazione

La ricerca clinica viene quasi sempre condotta su un **campione di soggetti** selezionati da una popolazione più ampia → è necessario prendere una serie di decisioni rispetto alla **selezione dei soggetti** da studiare

Chi recluto?

→ **Popolazione di interesse**

Come recluto?

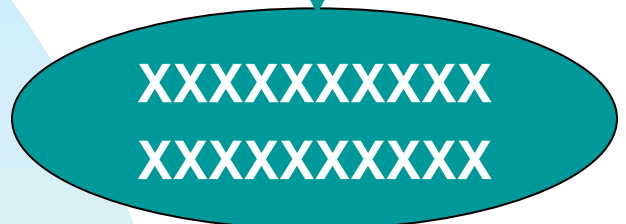
→ **Campionamento**

Quanti recluto?

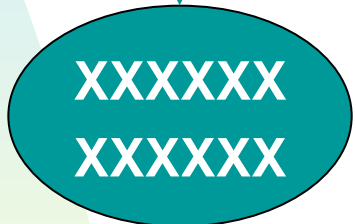
→ **Numerosità necessaria**



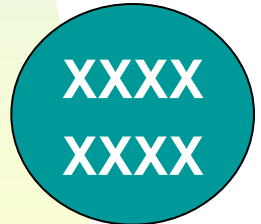
**Popolazione
TARGET**



**Popolazione
sperimentale**



**Popolazione eleggibile
(criteri inclusione
esclusione)**



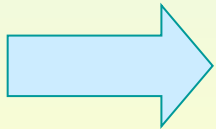
**Soggetti consenzienti
(consenso informato)**

Popolazione TARGET → il gruppo ampio di soggetti a cui si intende generalizzare i risultati (*tutti gli adolescenti con asma*)

Popolazione sperimentale (o accessibile) → il sottogruppo della popolazione TARGET disponibile per la realizzazione dello studio, definito da caratteristiche geografiche e temporali (*adolescenti con asma che vivono a Trieste nell'anno 2009*)

Popolazione reclutata → il sottogruppo della popolazione sperimentale che partecipa effettivamente allo studio → risponde ai criteri di inclusione/esclusione (**soggetti eleggibili**) e fornisce il consenso

Uno dei principali obiettivi di uno studio clinico è quello poter trasferire le conclusioni/risultati ottenuti a partire dal campione studiato su una popolazione più ampia → il campione deve essere rappresentativo della popolazione più ampia dalla quale è stato selezionato



Generalizzabilità dei risultati

Generalizzabilità → validità esterna

- Trasferibilità e applicabilità dei risultati a una popolazione più ampia di quella che ha partecipato allo studio sulla base dell'assunzione che popolazioni simili presentino effetti/associazioni/risposte simili
- Quanto maggiore è la somiglianza tra campione studiato e pazienti cui vanno applicati i risultati dello studio, tanto maggiore è la validità esterna dello studio.

Selezione dei soggetti da studiare

1) Chi recluto?

Quali criteri di selezione definiscono la popolazione che sarà studiata → standards che determinano a quali soggetti sarà consentito entrare nello studio

→ criteri di inclusione e di esclusione

I criteri di inclusione

- La prima tappa è quella di identificare con precisione la popolazione target definendo i **criteri di inclusione**

→ i criteri di inclusione descrivono le principali caratteristiche della popolazione target → su cui si vogliono trasferire i risultati della ricerca

Criteri di inclusione: definire le principali caratteristiche:

Definiscono la popolazione target

- demografiche (età, sesso, razza, ecc)
- cliniche (tipo e stadio di malattia)
- geografiche (area/e in cui si recluterà)
- temporali (il periodo di tempo in cui si recluterà)

Definiscono la popolazione accessibile (rappresentano un bilancio tra esigenze scientifiche e pratiche)

Criteri di inclusione

- essere PRECISI (definire!)
- essere ben collegati al quesito

I criteri di esclusione

- Servono a delimitare il campione definito dai criteri di inclusione, prevenendo l'arruolamento di soggetti che potrebbero interferire/disturbare/confondere la qualità dei dati/dello studio
- Migliorano la fattibilità dello studio a scapito della generalizzabilità dei risultati

- Esclusione di sottogruppi di individui che rispondono ai criteri di eleggibilità ma la cui inclusione nello studio potrebbe interferire con:
 - la realizzazione del trattamento
 - il successo del follow up
 - la qualità dei dati
 - la loro interpretazione

- Esclusi di soggetti che:
 - sono messi ad alto rischio dal ricevere l'intervento → sicurezza dei partecipanti
 - presentano condizioni sottostanti che possono interferire con la valutazione o confondere i risultati

Sottogruppi da considerare per esclusione:

- Alto rischio di per sé (condizioni cliniche/ comorbidity preesistenti)
- Alto rischio se arruolamento nello studio (es: eventi avversi)
- Alto rischio di non risposta (rifiuto a partecipare, impossibilità di fornire dati)
- Alto rischio di perdita al follow up
- Alto rischio di confondere i risultati (es: stanno già assumendo trattamenti)



Criteri di esclusione
→ **essere PARSIMONIOSI**

- Al momento della scrittura del protocollo i ricercatori devono cercare di prevedere il possibile impatto dei criteri di esclusione sulla generalizzabilità dei risultati → se sono eccessivi la generalizzabilità viene compromessa

Esempio

RCT GINEXMAL

Valutare efficacia e sicurezza dell'induzione del parto a termine (38 settimane) vs atteggiamento di attesa nelle donne con diabete gestazionale

Criteri di inclusione

Caratteristiche da definire	Esempio
Demografiche	Donne in gravidanza Età > 18 anni
Cliniche	Presenza di diabete gestazionale Gravidanza singola e presentazione di vertice Età gestazionale tra 38 e 39 settimane
Geografiche	Donne afferenti all'IRCCS Burlo Garofolo
Temporali	1° gennaio 2010; 31 dicembre 2013

Criteri di esclusione

Sottogruppi da considerare per esclusione	Esempio
Alto rischio	Diabete pregestazionale Valutazione del benessere fetale non rassicurante Malattia materna complicante la gravidanza (es: preeclampsia)
Alto rischio se arruolamento in studio	Precedente taglio cesareo Peso fetale stimato > 4250g al reclutamento

Sottogruppi da considerare per esclusione	Esempio
Alto rischio di non risposta	(barriere linguistiche....)
Alto rischio di perdita al follow up	(Donne non residenti nella zona di studio) Bishop score >7 al reclutamento
Alto rischio di confondere i risultati	Diabete pregestazionale Malattia materna complicante la gravidanza (es: preeclampsia) Precedente taglio cesareo Anomalia fetale conosciuta

Metodi dello studio

3. Esiti

Misure che utilizziamo per rispondere ai quesiti di ricerca

Primario

- Di solito è uno
- È l'esito più importante e clinicamente rilevante
- È direttamente collegato all'obiettivo primario dello studio
- È l'esito su cui si stima la numerosità campionaria necessaria per realizzare lo studio → è l'unico su cui si possono trarre conclusioni certe dai risultati

Secondari

- Anche più d'uno
- Valutano aspetti aggiuntivi e meno rilevanti
- Non utilizzati per la valutazione della numerosità campionaria → spesso non è possibile trarre conclusioni robuste su questi esiti

La scelta è determinante per il successo dello studio

Devono essere misurabili → vanno adeguatamente definiti e va chiarito nel protocollo come, quando e da chi saranno misurati

Se uso strumenti di misurazione (scale, test) → validati (riportare referenze)

Una volta definiti nel protocollo non vanno modificati in corso di realizzazione dello studio o di analisi (esiti secondari → primari...)

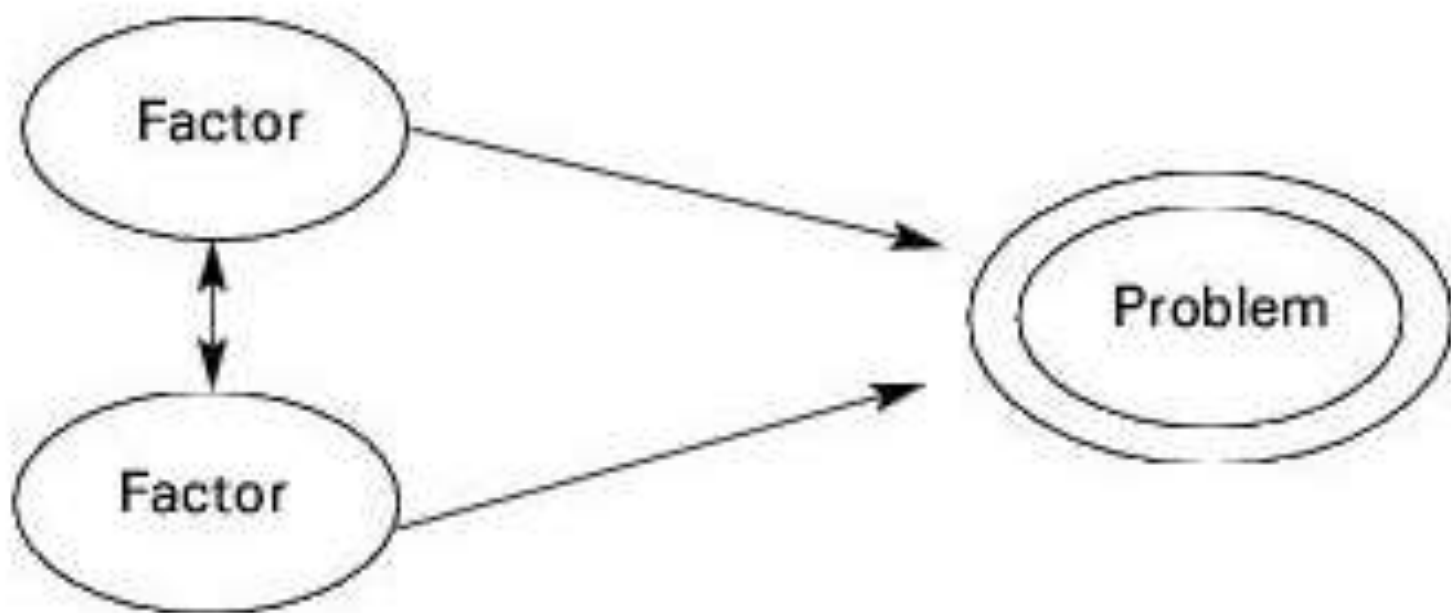
→ Importanza di avere protocolli pubblicati su registri

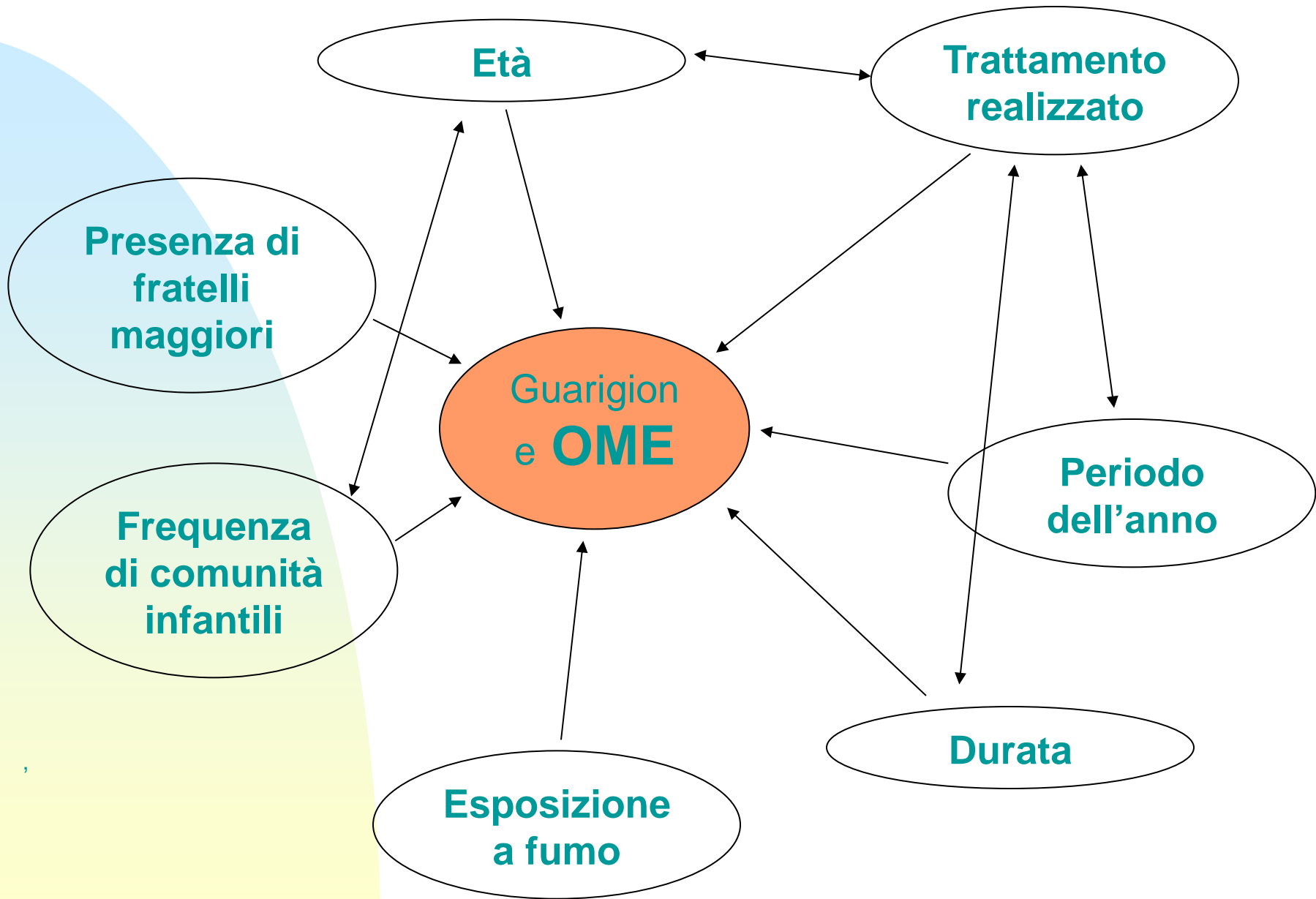
Metodi dello studio

4. Identificare l'insieme dei fattori che possono contribuire al problema

È necessario pianificare in fase di scrittura del protocollo:

- Quali sono le variabili necessarie a descrivere la popolazione
- Quali sono i fattori che possono contribuire al problema (agendo ad esempio da confondente o da modificatore di effetto)
- Quali sono le relazioni tra il problema e i fattori che vi contribuiscono





SERVICE FACTORS

- Poor support services**
- Inappropriate guidelines on TB management
 - Incomplete integrating of TB and general services
 - Insufficient training in TB management
 - Irregular supply of drugs, registration forms etc

DISEASE- AND TREATMENT RELATED FACTORS

Seriousness of condition at onset of treatment: not high

Response to treatment (+ or -)

- Poor quality of services provided**
- Poor reception
 - Poor registration
 - Inadequate counselling
 - Irregular availability of drugs
 - Inadequate follow-up of defaulters

HIGH DEFAULTER RATE OF TB PATIENTS

SOCIO-CULTURAL AND ECONOMIC FACTORS

Availability of alternative treatment possibilities

Patient's preference for alternative treatments

Conflicting perceptions of signs, causes and consequences of TB

High travel cost (in time or money)

No travel allowances provided

Low accessibility of services

Long home- clinic distance

Long waiting times

Poor patient understanding/ appreciation of modern treatment

Inadequate social support from relatives

Inadequate understanding and support from employer

Religion

Age

Sex

Education

Composition of family (incomplete)

Poverty

Mobility

Occupation

Metodi dello studio. Altri aspetti da considerare

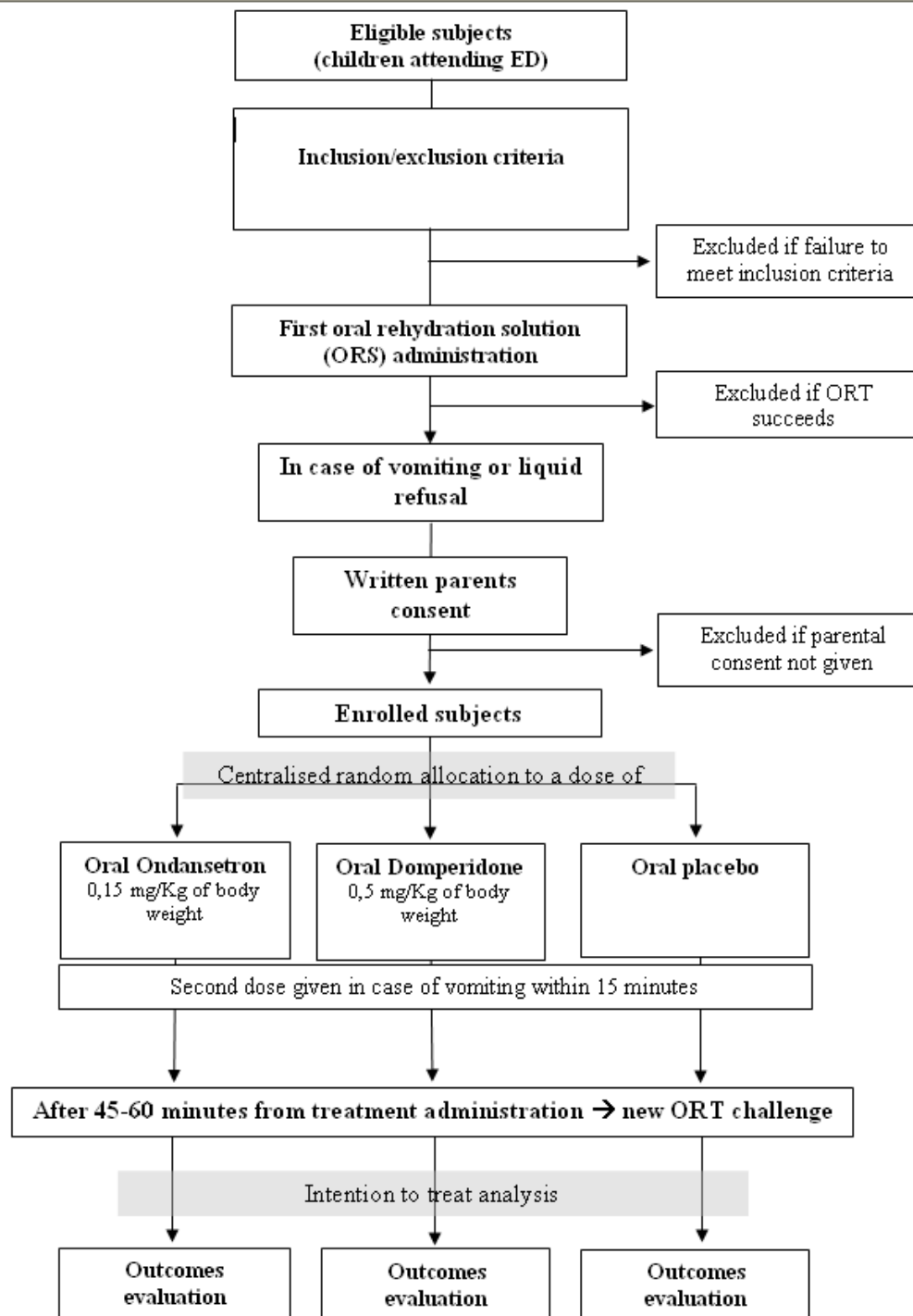
- Setting dello studio (quali centri, quanti e quali reparti)
- Metodologia e procedure specifiche relative al disegno
- Metodi di raccolta dati (interviste, questionari, misure di laboratorio, estrazioni da record clinici...); dove, come, da chi, quando saranno raccolti
- Durata del follow up

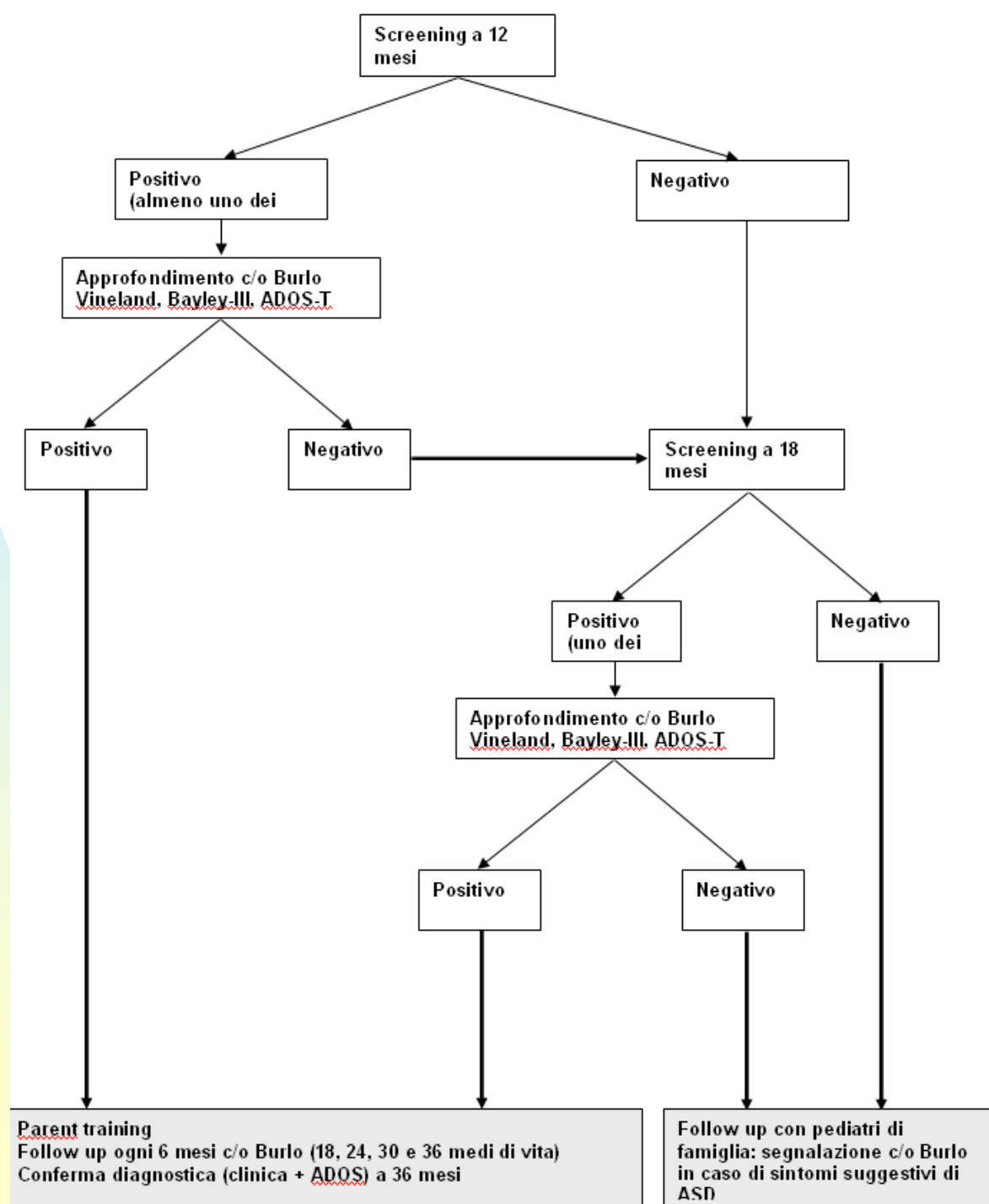
Metodi dello studio. Altri aspetti da considerare

- Numerosità campionaria
- Piano di analisi
- Etica
- Competenze e complementarietà dei ricercatori
- Responsabilità
- Tempistica
- Budget

Fattibilità → deve essere chiaro che lo studio è realizzabile nel setting previsto

Flow chart





Analisi del problema → È una buona idea?

Interesse/novità/rilevanza

Qual è il problema?

È un problema rilevante (grave/frequente)?

Cosa aggiunge la ricerca a quello che già si sa?

Quali sono le possibili ricadute dei risultati?

Permettono di

definire meglio le pratiche assistenziali?

migliorare le conoscenze generali?

influenzare il trattamento clinico?

influenzare le politiche sanitarie?

generare ipotesi di ricerca future?

Le linee guida WHO sul trattamento della polmonite non severa raccomandano nel bambino l'uso di amoxicillina orale

Recentemente notiamo un aumento di fallimento nel trattamento che potrebbe essere legato ad un aumento delle resistenze (aumento della concentrazione minima inibente di *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* per l'amoxicillina)

Dati microbiologici suggeriscono che questa resistenza potrebbe essere superata da un aumento del dosaggio di amoxicillina.

P	Popolazione/ Patologia	Bambini 2-59 mesi con tosse e difficoltà respiratoria che rientrano nella definizione polmonite non severa OMS*.
I	Intervento	Dose doppia amoxicillina (90 mg/kg/die)
C	Controllo	Dose standard di amoxicillina (45 mg/kg/die)
O	Outcome (esito/esiti)	Fallimento del trattamento al giorno 5, definito dalla persistenza o dal peggioramento dei sintomi

* Freq. respiratoria >50 tra 2 e 11 mesi e >40 tra 12 e 59 mesi; no rientramenti sottocostali.

Un quesito così definito:

- è un passo fondamentale per lo sviluppo del progetto di ricerca
- rende più semplice la ricerca di informazioni in letteratura
- rende esplicito ciò che si vuole ottenere dai risultati dello studio

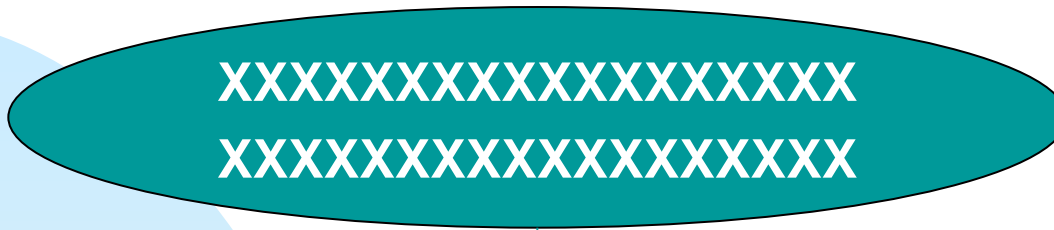
Criteri di inclusione/esclusione

Problemi:

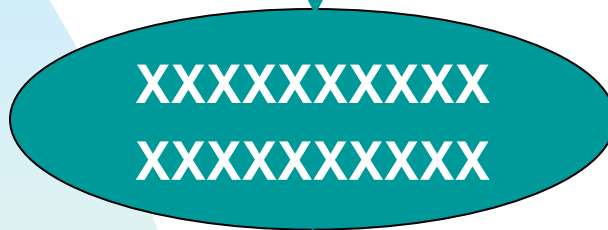
- La scelta dei criteri comporta un certo grado di soggettività e un difficile giudizio su quali siano quelli da considerare in relazione agli obiettivi e come definirli

- Spesso sono una mediazione tra necessità di rappresentatività del campione/validità dello studio e necessità pratiche/fattibilità (tempo, risorse)
- Le popolazioni arruolate negli studi sono spesso **TIPICHE** e **CONVENIENTI** per lo studio

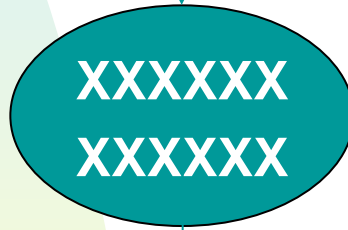
GENERALIZZABILITÀ



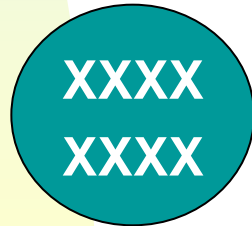
**Popolazione
TARGET**



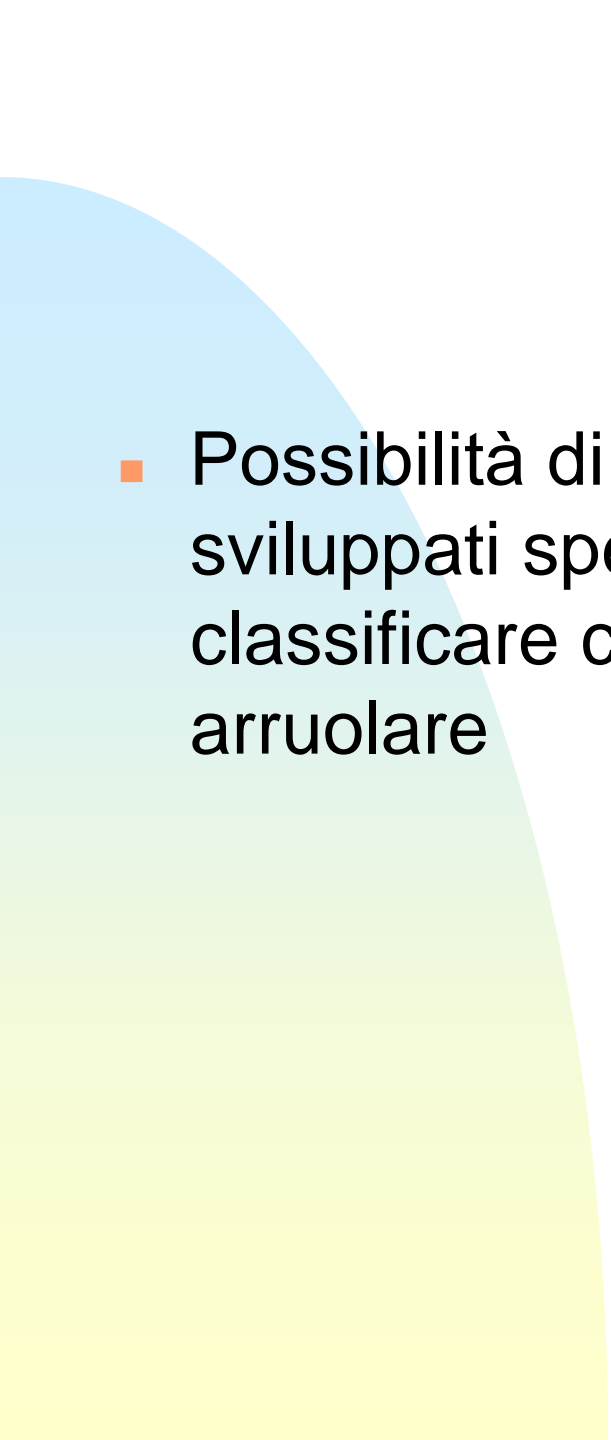
**Popolazione
sperimentale**



**Popolazione eleggibile
(criteri inclusione
esclusione)**



**Soggetti consenzienti
(consenso informato)**

- 
- Possibilità di errori nell'arruolamento → vanno sviluppati specifici criteri di screening per classificare correttamente gli individui da arruolare

TECNICHE DI ANALGESIA NEL NEONATO A TERMINE

Scopo della ricerca. Valutare l'effetto di diverse tecniche analgesiche durante l'esecuzione della puntura da tallone nel neonato a termine sano.

Criteri di inclusione	si	no
37-42 settimane di età gestazionale?		
Peso nascita 2500-4500g ?		
Assenza di malformazioni?		
Ha fatto almeno 1 pasto al seno?		
La mamma dà il consenso?		

Se tutto SI, utilizzare il seguente tipo di analgesia:

GINEXMAL: A Randomized controlled trial on efficacy of induction of labour versus expectant management in women with diagnosed gestational diabetes."

Verify the presence/absence of inclusion/exclusion criteria before performing randomization procedure!

Inclusion Criteria:

MATERNAL AGE \geq 18 years	YES	NO
SINGLETON PREGNANCY	YES	NO
VERTEX PRESENTATION	YES	NO
GESTATIONAL AGE 38-39 weeks	YES	NO
DIAGNOSIS of GESTATIONAL DIABETES	YES	NO

→ Exclude the women from the study if any NO is selected

Exclusion Criteria:

PRE-GESTATIONAL DIABETES	YES	NO
PRIOR C-SECTION	YES	NO
ESTIMATED FETAL WEIGHT $>$ 4250 gr	YES	NO
BISHOP SCORE $>$ 7	YES	NO
UNCERTAIN GESTATIONAL AGE	YES	NO
CONTRINDICATIONS for VAGINAL DELIVERY	YES	NO
NON-REASSURING FOETAL WELLBEING	YES	NO
MATERNAL DISEASE	YES	NO
FETAL ANOMALY	YES	NO

→ Exclude the women from the study if any YES is selected



Alcuni esempi di problemi nella generalizzazione dei risultati di studi clinici

Rischio di convulsione non febbrile dopo convulsione febbrile semplice; 15 studi pubblicati; bambini tra 7 mesi e 7 anni → varia dall' 1,5% al 58%

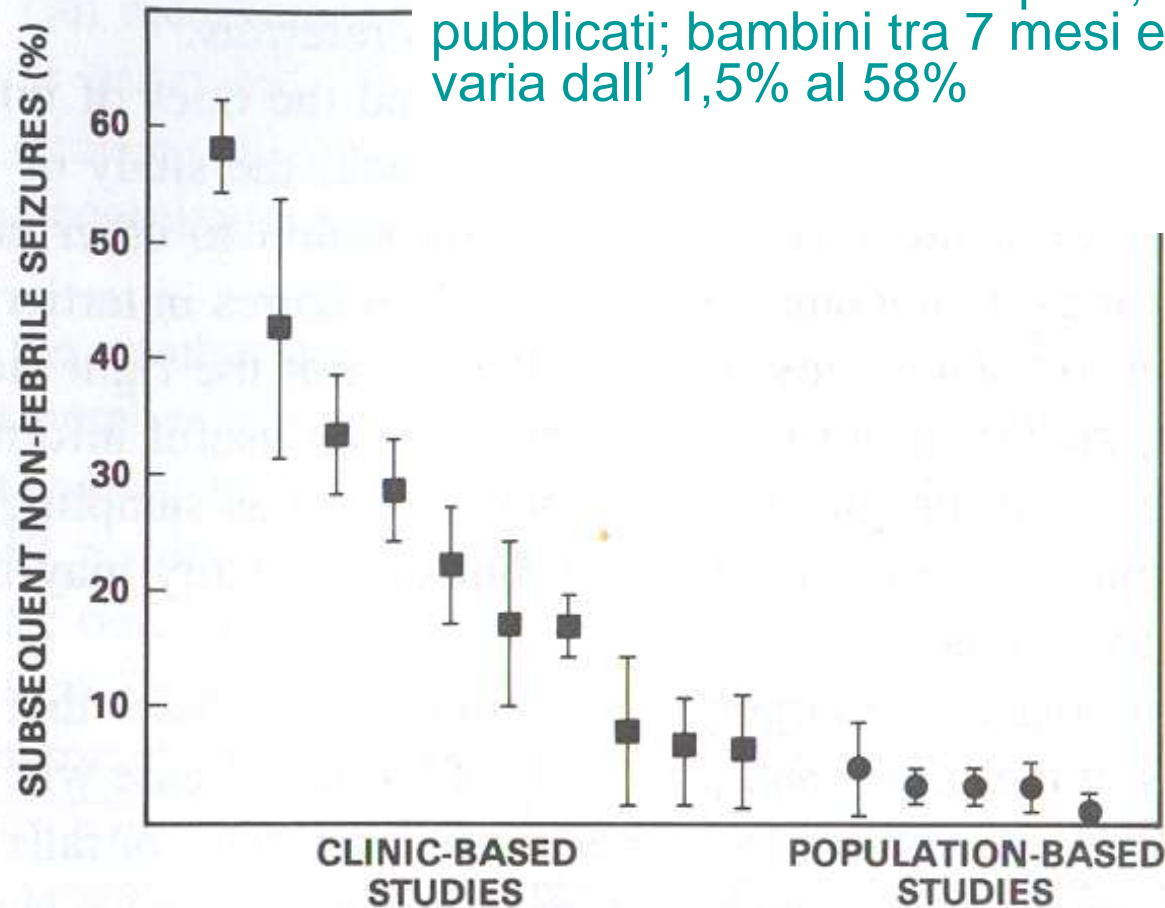


Figure 6-1. The risk of nonfebrile seizures following febrile convulsions. ■ = studies from specialty clinics and hospitals; ● = studies from general populations. (Adapted from J. H. Ellenberg and K. B. Nelson. Sample selection and the natural history of disease. Studies of febrile seizures. *J.A.M.A.* 243:1337, 1980.)

Heiat 2002: revisione della letteratura e analisi delle caratteristiche cliniche di soggetti arruolati in 59 trials su scompenso cardiaco

I pazienti dei trials erano

- più giovani
- più spesso di sesso maschile vs femminile
- più spesso bianchi vs altre etnie

vs quelli “del mondo reale”

→ trials focalizzati su un segmento relativamente piccolo della popolazione con scompenso cardiaco

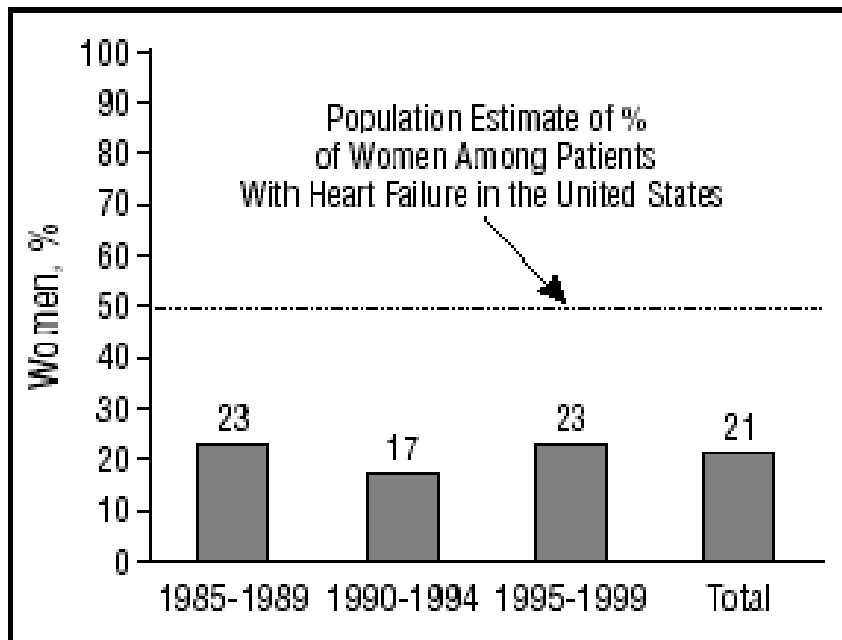


Figure 1. Enrollment of women in heart failure randomized controlled trials.

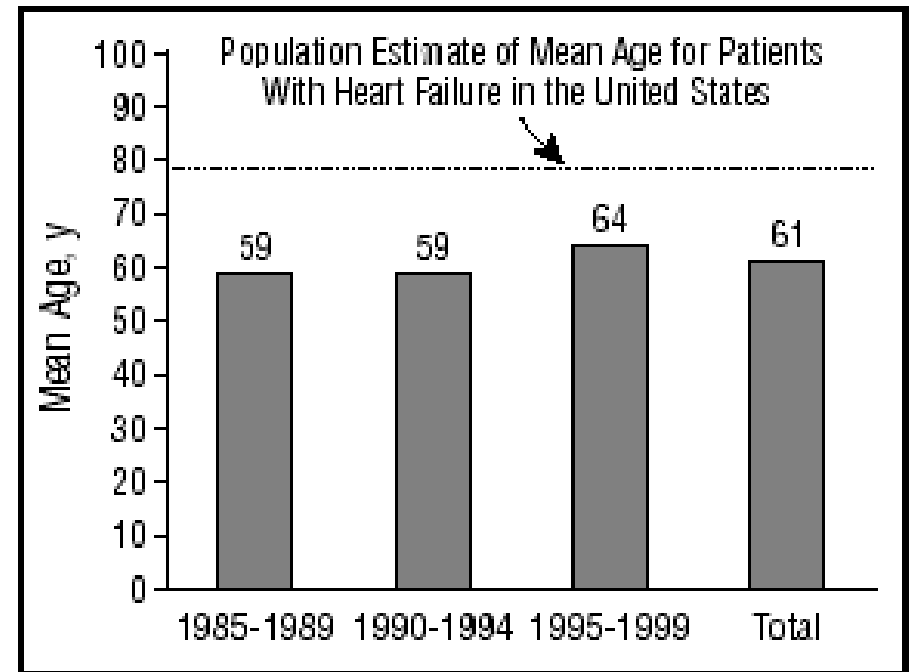


Figure 4. Mean age of patients enrolled in heart failure randomized controlled trials.

Bandyopadhyay 2001: analisi di 19 trials su statine:

- 15 trials su prevenzione secondaria → età media 58 anni, non arruolati soggetti >75 anni; solo 23% donne
- 4 trial su prevenzione primaria: età media 57 anni; solo 10% donne
- Conclusioni: studi condotti su popolazione maschile di mezza età → bias di genere e di età → risultati non estrapolabili a persone anziane e donne?