

PILLOLE DI METODOLOGIA DELLA RICERCA

Architettura della ricerca clinica

Come scegliere il disegno di studio appropriato?

Nel 1985 David Sackett et coll. con il libro “*Clinical Epidemiology: a basic science for clinical medicine*”, gettava le basi del *critical appraisal*, strumento chiave dell’*Evidence-based Medicine*, di fatto figlia legittima dell’epidemiologia clinica. Le regole del *critical appraisal* e la metodologia della ricerca clinica sono infatti strettamente condizionate dalle regole dell’epidemiologia clinica che ispirano i due obiettivi della pillola:

- classificare i disegni di studio che appartengono alla ricerca primaria quantitativa, senza approfondire le numerose varianti;
- definire per quali quesiti di ricerca possono essere utilizzati i vari disegni di studio, abbandonando definitivamente l’immagine di una gerarchia delle evidenze identica per tutti i quesiti clinici.

Definizioni

Ricerca (clinica) primaria. Comprende tutti gli studi, osservazionali e sperimentali, condotti sul genere umano: dal *case-report* al *mega-trial*.

Ricerca secondaria. Ha l’obiettivo di integrare i risultati degli studi primari attraverso la loro ricerca, valutazione critica, selezione e sintesi. Comprendono le revisioni sistematiche (con o senza meta-analisi), le linee guida, i report di *health technology assessment*, le analisi economiche, le analisi decisionali.

Ricerca quantitativa. Studia e misura l’entità dei fenomeni attraverso gli studi osservazionali e sperimentali.

Ricerca qualitativa. Studia il perchè accadono i fenomeni, utilizzando questionari e interviste strutturate.

Nella figura (modificata da Grimes DA, et al. *Lancet* 2002), sono schematizzati gli studi analizzati dalla pillola, che appartengono alla ricerca primaria quantitativa.

I quesiti di ricerca

Uno studio clinico può rispondere ad una delle seguenti categorie di *research questions*, ciascuna delle quali ha specifici obiettivi:

- **Eziologia:** valutare la responsabilità eziologica dei fattori di rischio di malattia.
- **Diagnosi:** valutare l’accuratezza dei test diagnostici.
- **Prognosi:** valutare la storia naturale di malattia e la potenza dei fattori prognostici.
- **Terapia:** valutare l’efficacia degli interventi sanitari preventivi, terapeutici, assistenziali, educazionali, riabilitativi, palliativi, etc.

1. Studi osservazionali

Sono caratterizzati dall’assenza di intervento attivo da parte dei ricercatori, che si limitano a osservare i fenomeni.

1.1. Studi descrittivi

I ricercatori osservano e descrivono, senza effettuare analisi statistiche: classicamente comprendono i **case reports** e le **serie di casi** (*case series*); in realtà anche alcuni **studi trasversali** di prevalenza appartengono a questa categoria. Anche se collocati nella parte inferiore della gerarchia delle evidenze, gli studi descrittivi rivestono un ruolo importante nel riconoscimento di nuove malattie e di presentazioni insolite in malattie frequenti, oltre che per l’identificazione di nuovi fattori di rischio, inclusi gli effetti avversi dei farmaci e di altri interventi sanitari. Un frequente errore nella loro interpretazione è sovrastimarne l’importanza dei risultati; in realtà, le ipotesi generate dagli studi descrittivi dovrebbero essere testate, prima di generalizzarne i risultati, mediante studi analitici.

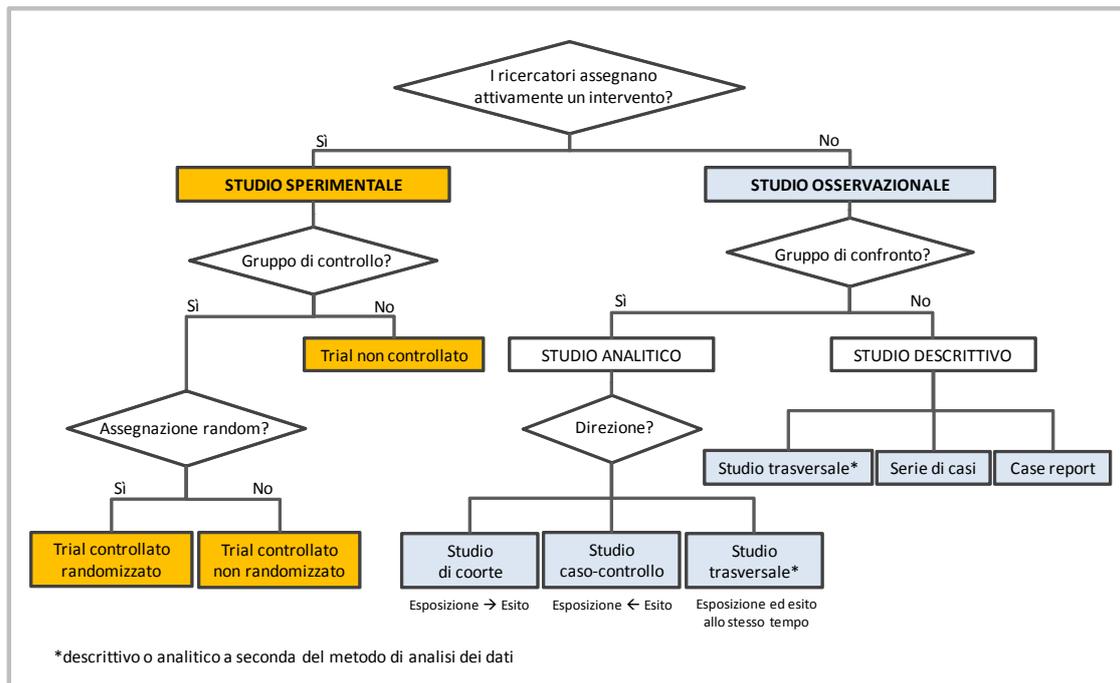
1.2. Studi analitici

In questi studi i ricercatori non si limitano a osservare e descrivere, ma analizzano i dati delle osservazioni. Formalmente tali studi prevedono un gruppo di confronto/controllo (figura), ma in realtà alcuni di essi vengono condotti su un solo gruppo di pazienti, per cui gli studi analitici, rispetto a quelli descrittivi, si caratterizzano per l’impiego di analisi statistiche.

Studi di coorte. Sono divisi in due categorie:

- **Con coorte parallela.** Possono essere utilizzati sia per valutare l’efficacia degli interventi sanitari (quando i trial non sono fattibili per ragioni etiche e/o organizzative), sia per rispondere a quesiti di eziologia/rischio. In entrambi i casi, accanto alla coorte di soggetti esposti al trattamento o al fattore di rischio viene osservata una coorte parallela di soggetti non esposti (*concurrent cohort*). Generalmente sono prospettici, ma talora possono essere retrospettivi.

- **Senza coorte parallela.** Vengono generalmente utilizzati per rispondere a quesiti di prognosi, arruolando pazienti allo stesso stadio di malattia in una “coorte di partenza” (*inception cohort*). I pazienti vengono seguiti prospetticamente sia per misurare l’incidenza degli esiti nella storia naturale della malattia, sia per identificare il “peso” dei fattori prognostici, per lo sviluppo successivo di modelli predittivi. Gli studi di prognosi possono anche essere retrospettivi, ma loro validità interna diminuisce notevolmente.



Studi caso-controllo. Studi retrospettivi che confrontano due gruppi idealmente identici per caratteristiche cliniche, demografiche, socio-economiche: i “casi” che presentano uno specifico esito d’interesse e i “controlli” che non presentano tale esito. In entrambi i gruppi i ricercatori indagano - con questionari, analisi della documentazione clinica e di altri fonti - l’esposizione pregressa a specifici fattori di rischio potenzialmente correlati con l’esito d’interesse. Gli studi caso-controllo sono ideali per la ricerca eziologica, in particolare quando l’outcome è raro e l’esposizione può essere facilmente misurata. Rispetto agli studi di coorte prospettici con coorte parallela producono evidenze eziologiche meno robuste.

Studi trasversali. In ambito clinico vengono utilizzati per valutare l’accuratezza diagnostica dei test. Infatti, il gold-standard della ricerca diagnostica è uno studio trasversale (*cross-sectional*) dove un gruppo di pazienti con sospetto di malattia viene sottoposto, in maniera cieca e indipendente, al test diagnostico in studio e al gold-standard diagnostico di riferimento. Gli studi trasversali sono “puntuali” perchè esposizioni ed esiti vengono misurati contestualmente.

2. Studi sperimentali

Definiti anche trial o sperimentazioni cliniche sono caratterizzati dall’intervento attivo dello sperimentatore e sono sempre prospettici. Tali studi comprendono tre varianti:

Trial non controllati. Il trattamento sperimentale viene assegnato a tutti i pazienti eleggibili consecutivamente osservati. In assenza del gruppo di controllo, l’efficacia del trattamento sperimentale viene riportata come beneficio assoluto (ad es. il 95% dei pazienti è guarito).

Trial controllati non randomizzati. Sono caratterizzati dalla presenza di un gruppo di controllo, i cui esiti vengono confrontati con quelli del gruppo dei pazienti trattati. L’assegnazione dei pazienti non è casuale.

Trial controllati randomizzati. Oltre che dalla presenza di un gruppo di controllo sono caratterizzati dall’assegnazione casuale dei pazienti attraverso le procedure di randomizzazione. Questa assicura che tutti i fattori prognostici - sia noti che sconosciuti - si distribuiscano equamente nei due gruppi di pazienti. Costituiscono il gold-standard della sperimentazione clinica per valutare l’efficacia degli interventi sanitari.

Nino Cartabellotta

Direttore Scientifico GIMBE

Per saperne di più

Lettere introduttive

- Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet* 2002;359:57-61.
- Sackett DL, Wennberg JE. Choosing the best research design for each question. *BMJ* 1997;315:1636.

Approfondimenti

- Vandenbroucke JP. In defense of case reports and case series. *Ann Intern Med* 2001;134:330-4.
- Grimes DA, Schulz KF. Descriptive studies: what they can and cannot do. *Lancet* 2002;359:145-9.
- Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet* 2002;359:341-5.
- Schulz KF, Grimes DA. Case-control studies: research in reverse. *Lancet* 2002;359:431-4.
- Sackett DL, Haynes RB. The architecture of diagnostic research. *BMJ* 2002;324:539-41.