

METODOLOGIA DELLA RICERCA CLINICA

2. *Revisione della letteratura*
3. *Scelta del disegno dello studio*

F. D'ALESSANDRO

1

La ricerca: *passaggi metodologici*

1. *Definizione del problema e formulazione del quesito di ricerca*
2. *Revisione della letteratura*
3. *Scelta del disegno dello studio*
4. *Campionamento*
5. *Scelta e utilizzo di strumenti di raccolta dati*
6. *Analisi statistica dei dati raccolti*
7. *Risposta al quesito*
8. *Diffusione dei risultati*

2

La ricerca: *passaggi metodologici*

1. *Definizione del problema e formulazione del quesito di ricerca*
2. **Revisione della letteratura**
3. *Scelta del disegno dello studio*
4. *Campionamento*
5. *Scelta e utilizzo di strumenti di raccolta dati*
6. *Analisi statistica dei dati raccolti*
7. *Risposta al quesito*
8. *Diffusione dei risultati*

3

La revisione della letteratura:

Il problema può essere già stato studiato e quindi potrebbero esserci già risposte: sarebbe spreco di tempo e risorse continuare ad indagare

A) ricercare se ci sono già studi

B) valutare criticamente quanto trovato:

- *La ricerca era fatta in modo corretto?*

- *I risultati sono applicabili alla mia realtà?*

4

Se la risposta ad A) e B) è SI':
si è concluso il percorso (inizia l'EBP)

Se la risposta è NO
valuti comunque come sono stati impostati studi simili per
trarre spunto per fare i passaggi successivi (tipo di
disegno, strumenti di raccolta dati.....)

5

Differenza fra Ricerca e EBP

Terminologia

- **Ricerca** - indagine sistematica intrapresa per scoprire fatti o relazioni e raggiungere conclusioni usando un metodo scientifico (hockey, 1996).
- **Ricerca della letteratura** - l'identificazione ed il recupero sistematico della letteratura su uno specifico tema o per uno specifico obiettivo.
- **EBP** – utilizzare nella pratica clinica i risultati “provati” con la ricerca

6

Problemi:

- **Aver chiaro cosa si sta cercando**
(problema e quesito)
- **Saper trovare le pubblicazioni**
- **Tradurle!**
- **Approccio critico**

7

La ricerca: *passaggi metodologici*

1. *Definizione del problema e formulazione del quesito di ricerca*
2. *Revisione della letteratura*
3. **Scelta del disegno dello studio**
4. *Campionamento*
5. *Scelta e utilizzo di strumenti di raccolta dati*
6. *Analisi statistica dei dati raccolti*
7. *Risposta al quesito*
8. *Diffusione dei risultati*

8

Disegno dello studio

È un insieme di linee guida attraverso cui ottenere le risposte ai quesiti di ricerca,

sono regole che vanno rispettate e servono per:

Descrivere le variabili

Testare le ipotesi

Analizzare le correlazioni fra variabili

9

DISEGNI DI RICERCA

- Case report
- Case series
- Studio di coorte con coorte singola
- Studio di coorte con coorte parallela
- Studi caso-controllo
- *cross-sectional*
- Trial randomizzato e controllato
- Trial quasi randomizzato controllato
- Trial controllato non randomizzato
- Trial non controllato

10

Dipende:

✦ Conoscenza del fenomeno

✦ Dagli obiettivi dello studio



dal tipo di quesito che si è formulato

11

Tipologie di quesiti:

- **di epidemiologia** (es quale prevalenza/incidenza)
- **di eziologia** (fattori di rischio di malattia, in genere uno, si studia su soggetti sani).
- **di prognosi** (es decorso della malattia/condizione e la potenza dei fattori prognostici).
- **di diagnosi** (l'accuratezza dei test diagnostici).
- **di terapia** (l'efficacia dei trattamenti: terapeutici, assistenziali, riabilitativi, palliativi).

12

dal quesito al disegno di ricerca

Tipologia di quesito	Disegno più appropriato
eziologia	caso controllo
	studio di coorte parallela
diagnosi	cross-sectional study
prognosi	studio di coorte senza coorte parallela
terapia	trial randomizzato controllato

13

disegni di ricerca

classificazione

14

DISEGNI DI RICERCA classificazione

Osservazionali:

- **descrittivi**
 - Case report
 - Case series
- **analitici**
 - Studio di coorte con coorte singola
 - Studio di coorte con coorte parallela
 - Studi caso-controllo
 - *cross-sectional*

Sperimentali:

- Trial randomizzato e controllato
- ~~Trial quasi-randomizzato controllato~~
- ~~Trial controllato non randomizzato~~
- Trial non controllato

15

OSSERVAZIONALI VS SPERIMENTALI

- **Osservazionali:** il ricercatore si limita ad osservare ed analizzare le variabili. **Non c'è intervento attivo da parte del ricercatore.**
- **Sperimentali:** il ricercatore **interviene attivamente** per modificare la variabile indipendente e verifica l'effetto che questo ha sulla variabile dipendente.

16

Osservazionali: descrittivi vs analitici

STUDI OSSERVAZIONALI DESCRITTIVI

- I ricercatori osservano e descrivono le variabili, si usa solo statistica descrittiva

STUDI OSSERVAZIONALI ANALITICI

- I ricercatori analizzano i dati delle osservazioni.
- Si eseguono analisi statistiche per individuare le correlazioni tra le variabili

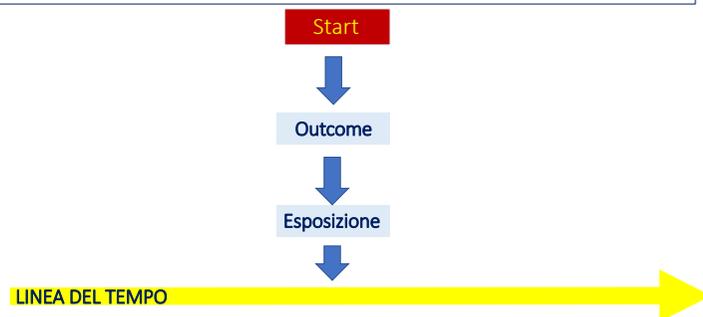
17

terminologia relativa al tempo:

- Trasversali - puntuali
- Longitudinali:
 - retrospettivi
 - prospettici

18

studi trasversali



19

Studi prospettici



20



21

dal quesito al disegno di ricerca

quesito	Disegno più appropriato	tempo
eziologia	caso controllo	retrospettivo
	studio di coorte parallela	prospettivo
diagnosi	cross-sectional study	trasversale
prognosi	studio di coorte senza coorte parallela	prospettivo – retrospettivo
terapia	trial randomizzato controllato	prospettivo

22

DISEGNI DI RICERCA

Osservazionali descrittivi:

- Case report
- Case series

23

CASE REPORT

- Descrizione di un singolo caso, relativamente al quadro clinico, storia naturale, effetto di un trattamento;
- solitamente si riferiscono a quadri insoliti o rari;
- Sempre retrospettivi.

24

SERIE di CASI

- Descrizione di un certo numero di casi clinici, relativamente al quadro clinico, storia naturale, effetto di un trattamento; solitamente si riferiscono a quadri insoliti.
- Strumento utile per generare ipotesi sulle cause di una malattia, sulla sua evoluzione o anche sull'effetto di un trattamento
- Sempre retrospettivi

25

RUOLO DELLE SERIE DI CASI E DEI CASE REPORT

- Individuazione e descrizione di nuove patologie
- Rilevazione di nuovi effetti di farmaci (sia benefici che nocivi)
- Studiare e descrivere i meccanismi fisiopatologici delle malattie
- Audit
- Individuazione di manifestazioni rare delle malattie

26

Prevalenza vs incidenza

Prevalenza:

- Indica, di un data malattia/condizione, il numero di casi presenti in un dato momento;
- È una "fotografia"
- Trasversale

Incidenza:

- indica il numero di nuovi casi che si verificano in un determinato periodo di tempo;
- Longitudinale
- È un "film"

27

DISEGNI DI RICERCA

Osservazionali analitici

- Studio di coorte con coorte singola
- Studio di coorte con corte parallela
- Studi caso-controllo
- *cross-sectional*

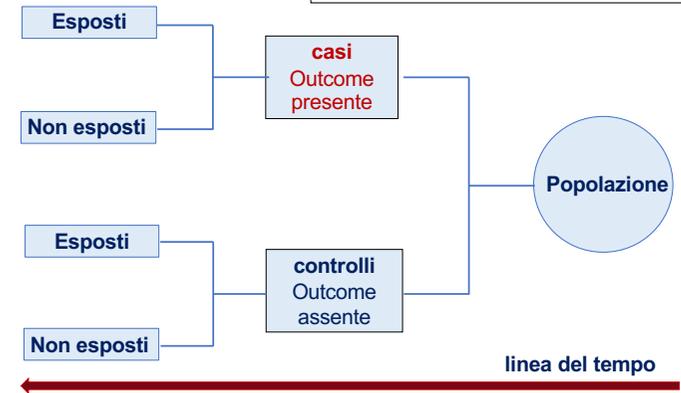
28

dal quesito al disegno di ricerca

quesito	disegno	tempo
eziologia	caso controllo studio di coorte parallela	retrospettivo prospettico
diagnosi	cross-sectional study	trasversale
prognosi	studio di coorte senza coorte parallela	prospettico – retrospettivo
terapia	trial randomizzato controllato	prospettico

29

Studio caso controllo



30

Studio caso-controllo

- si parte da soggetti/pazienti che hanno presentato l'outcome d'interesse (**CASI**)
- si seleziona un gruppo di soggetti che non hanno presentato l'outcome d'interesse (**CONTROLLI**) ma che presentano caratteristiche clinico-demografiche simili a quelle del gruppo casi.
- si verifica in passato l'esposizione al fattore di rischio in entrambi i gruppi
- si confrontano le percentuali di esposizione nei due gruppi
- i risultati sono espressi in (**ODDS RATIO**)

31

Interpretazione dell'Odds Ratio

OR = 1

Nessuna associazione tra esposizione ed esito

OR > 1

Associazione positiva tra esposizione ed esito (fattore di rischio)

OR < 1

Associazione negativa tra esposizione ed esito (fattore protettivo)

32

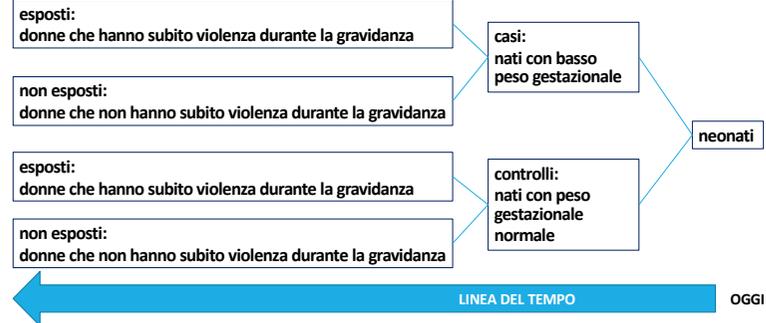
ESEMPIO....

QUESITO:

nelle donne incinte essere vittima di violenza durante la gravidanza aumenta il rischio di basso peso gestazionale alla nascita del neonato?

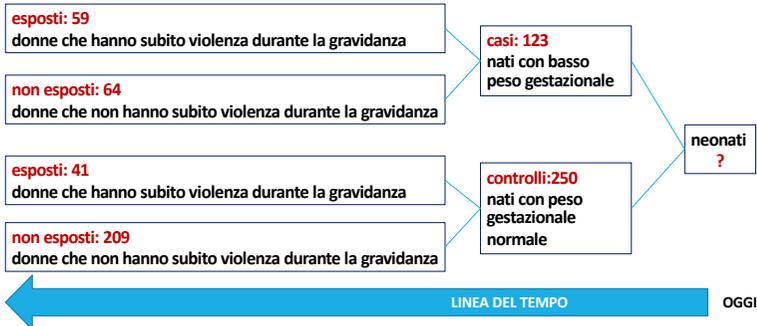
33

...ESEMPIO....



34

...ESEMPIO...



35

tabella 2 x 2

	casi basso peso gestazionale	controlli peso gestazionale normale
esposti (hanno subito violenza)	A	B
non esposti (non hanno subito violenza)	C	D

$$\text{ODDS RATIO (OR)} = (A/B)/(C/D)$$

$$\text{OR} = (59/41) / (64/209) = 4,7$$

Che significa???

ci basta???

intervallo di confidenza (IC)

IC = 2,89 – 7,65

P < 0,001

36

come si legge e cosa ci dice: OR

è una misura di rischio indiretta:

se **OR = 1** i casi ed i controlli hanno la stessa probabilità di essere stati esposti al fattore

se **OR < 1** i casi hanno meno probabilità di essere stati esposti al fattore

se **OR > 1** i casi hanno maggiore probabilità di essere stati esposti al fattore

quindi OR = 4,7 significa che i casi hanno un rischio di essere stati esposti al fattore di 4,7 volte superiore ai controlli

ovvero che i neonati con basso peso gestazionale alla nascita hanno un rischio 4,7 volte superiore che la madre abbia subito delle violenze durante la gravidanza rispetto ai neonati con peso gestazionale normale alla nascita

37

lo zampino del caso

- ogni volta che si fa una ricerca bisogna sempre tenere presente che le eventuali differenze osservate potrebbero essere frutto dell'effetto del caso.
- per sapere se le differenze osservate sono frutto del caso o meno ci aiuta la statistica
- la misura che ci da questa informazione è chiamata **P value**

38

La differenza statistica: P value

- Se **P > 0,05** tra i due gruppi non c'è differenza statisticamente significativa, l'eventuale differenza osservata è dovuta esclusivamente al caso
- Se **P < 0,05** la differenza osservata tra i due gruppi non è dovuta al caso ma è reale ed è **statisticamente significativa**

39

La misura della precisione

INTERVALLO DI CONFIDENZA (IC)

Ci da la precisione del valore che abbiamo ottenuto

Sono due valori uno minimo ed uno massimo

Ci dice che se ripetessimo lo studio 100 volte per 95 volte il valore puntuale cadrà tra il valore massimo ed il valore minimo

Più L'IC è stretto più la misura è precisa

è fortemente influenzato dalla numerosità del campione

40

quindi:

	casi basso peso gestazionale	controlli peso gestazionale normale
esposti (hanno subito violenza)	59 A	41 B
non esposti (non hanno subito violenza)	64 C	209 D

OR= 4,7
IC= 2,89 - 7,65
P < 0,001

- i neonati con basso peso gestazionale alla nascita hanno un rischio 3,7 volte superiore che la madre abbia subito delle violenze durante la gravidanza rispetto ai neonati con peso gestazionale normale alla nascita
- OR varia da un minimo di 2,89 ad un massimo di 7,65
- la differenza osservata è statisticamente significativa

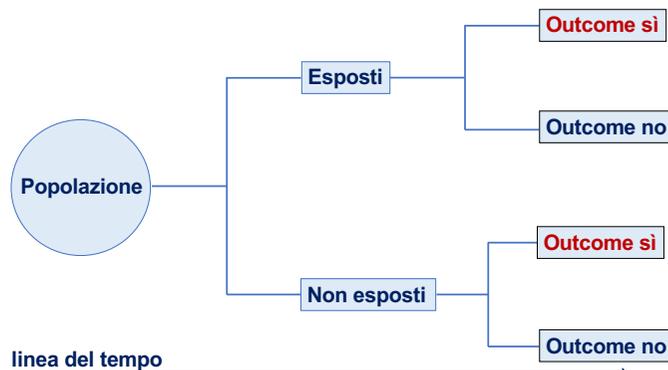
41

dal quesito al disegno di ricerca

quesito	disegno	tempo
eziologia	caso controllo	retrospettivo
	studio di coorte parallela	prospettico
diagnosi	cross-sectional study	trasversale
prognosi	studio di coorte senza coorte parallela	prospettico – retrospettivo
terapia	trial randomizzato controllato	prospettico

42

Studi di coorte con coorte parallela



43

coorte parallela

- caratterizzato dalla presenza di due gruppi di soggetti (**esposti e non esposti**) che vengono seguiti per il tempo prestabilito, al termine del quale si verifica e si confronta l'incidenza dell'outcome nei due gruppi.
- popolazione: accertarsi al momento dell'arruolamento che il soggetto non presenti già l'outcome d'interesse.
- risultati si esprimono con il **Rischio Relativo (RR)**

44

Interpretazione del Rischio Relativo

RR= 1

Nessuna associazione tra esposizione ed esito

RR > 1

Associazione positiva tra esposizione ed esito (fattore di rischio)

RR < 1

Associazione negativa tra esposizione ed esito (fattore protettivo)

45

ESEMPIO....

QUESITO:

nelle donne incinte essere vittima di violenza durante la gravidanza aumenta il rischio di basso peso gestazionale alla nascita del neonato?

46

COORTE PARALLELA



47

COORTE PARALLELA



48

quindi:

	esito presente basso peso gestazionale	esito assente peso gestazionale normale
esposti (hanno subito violenza)	A	B
non esposti (non hanno subito violenza)	C	D

OR = 6,5

si può in questo caso calcolare il **RISCHIO RELATIVO (RR)** = incidenza dell'esito nel gruppo degli esposti/incidenza dell'esito nel gruppo dei non esposti

$$RR = [A/(A+B)]/[C/(C+D)] = (25/50)/(20/150) = 3,75$$

IC = 2,28 – 6,14

P < 0,001

**QUINDI? COSA CI
DICONO QUESTI
NUMERI?**

49

come si legge e cosa ci dice: RR

è una misura di rischio diretta

se **RR= 1** gli esposti ed i non esposti hanno lo stesse probabilità di sviluppare l'esito

se **RR > 1** gli esposti hanno maggiore probabilità di sviluppare l'esito rispetto ai non esposti

se **RR < 1** gli esposti hanno un rischio minore di sviluppare l'esito rispetto ai non esposti

nulla cambia per l'interpretazione di P value e IC

50

quindi:

	esito presente basso peso gestazionale	esito assente peso gestazionale normale
esposti (hanno subito violenza)	25 A	25 B
non esposti (non hanno subito violenza)	20 C	130 D

RR = 3,75

IC = 2,28 – 6,14

P < 0,001

le donne che subiscono violenza durante la gravidanza hanno un rischio di 2,75 volte superiore alle donne che non subiscono violenza durante la gravidanza di partorire un neonato con basso peso gestazionale.

51

PER CONCLUDERE

- Quando si ha un quesito eziologico si può scegliere se utilizzare il disegno caso controllo oppure lo studio di coorte con coorte parallela
- nella scelta bisogna tenere conto dei pro e dei contro di ognuno dei due disegni di ricerca
- spesso è accaduto che in un primo momento si scelto di fare un caso controllo e poi in base ai risultati si è intrapreso uno studio di coorte con coorte parallela

52

dal quesito al disegno di ricerca

quesito	disegno	tempo
eziologia	caso controllo	retrospettivo
	studio di coorte parallela	
diagnosi	cross-sectional study	trasversale
prognosi	studio di coorte senza coorte parallela	prospettico – retrospettivo
terapia	trial randomizzato controllato	prospettico

53

Cross sectional study - studio trasversale

Confronto **cieco** e **indipendente** del test in studio con il test standard diagnostico di riferimento, in una popolazione appropriata di pazienti consecutivi

54

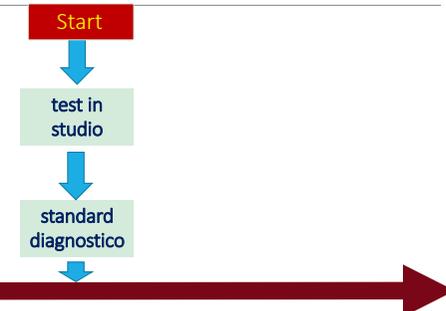
Studio Cross-sectional

- **cieco**: colui che analizza il risultato del test di riferimento non conosce il risultato del test in studio, e viceversa
- **Indipendente**: tutti i soggetti arruolati devono essere sottoposti ad entrambi i test indipendentemente dal risultato dell'uno o dell'altro test
- **popolazione appropriata**: devono essere arruolati soggetti con sospetto di essere affetti dalla patologia basso, medio ed alto, (Ampio spettro).
- **pazienti consecutivi**: devono essere arruolati in maniera consecutiva tutti i soggetti che potrebbero essere affetti dalla patologia di riferimento.

55

Cross sectional study - studio trasversale

Trasversale: I pazienti arruolati vengono sottoposti sia al test in studio che al test standard diagnostico di riferimento, nello stesso momento



56

Cross sectional study

al termine dello studio si verifica se c'è coerenza tra i risultati scaturiti dal test in studio ed i risultati scaturiti dallo standard diagnostico di riferimento

Se non esiste uno standard diagnostico di riferimento si fa uno studio longitudinale

57

dal quesito al disegno di ricerca

quesito	disegno	tempo
eziologia	caso controllo studio di coorte parallela	retrospettivo
diagnosi	cross-sectional study	trasversale
prognosi	studio di coorte senza coorte parallela	prospettico – retrospettivo
terapia	trial randomizzato controllato	prospettico

58

Studio longitudinale di coorte a coorte singola (senza coorte parallela)



59

Per poter pianificare in modo adeguato uno studio di coorte con coorte singola dobbiamo individuare:

- Popolazione rappresentativa ben definita ed allo stesso punto della malattia/condizione
- Analizzare tutti i fattori prognostici che possono influenzare l'insorgenza dell'esito
- Evitare di perdere fattori prognostici importanti
- Prevedere un periodo di follow-up sufficientemente lungo
- Prevedere metodi oggettivi per misurare ogni variabile dipendente ed indipendente

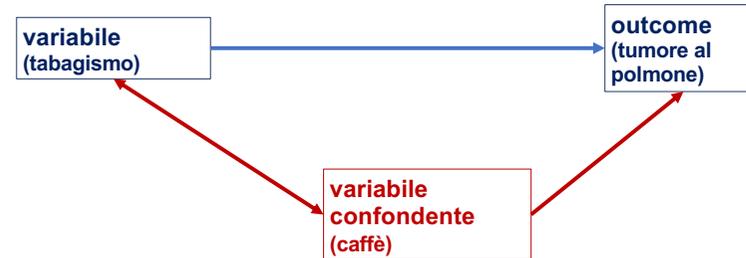
60

studio longitudinale di coorte a coorte singola

- al termine dello studio si analizzano tutte le variabili indipendenti raccolte
- grazie a speciali test statistici (analisi multivariata) si può capire quale di essi è in grado di favorire o viceversa l'insorgenza dell'outcome, a parità di altri fattori

61

variabili confondenti



62

variabili confondenti



in assenza della vera variabile in grado di influenzare l'esito la responsabilità viene attribuita alla variabile confondente

63

ESEMPIO:

QUESITO:

qual è l'incidenza delle flebiti CVP correlate nei pazienti con patologia ortopedica e quali sono i relativi fattori prognostici?

64

attraverso diverse riunioni e sulla base della letteratura identifichiamo le variabili indipendenti da analizzare:

- Età;
- Sesso;
- Calibro del cvp;
- Sede;
- Giorni di permanenza;
- Numero di accessi;
- Uso di bastoni antibrachiali;
- Antisettico;
- Esecuzione di prelievi;
- Eparina o NaCl 0.9% dopo l'uso;
- Uso di prolunga;
- Medicazione;
- Emotrasfusioni;
- "cravatta";
-

65

altre variabili indipendenti individuate dal gruppo:

-
- Inserimento in s.o., in p.s. o in reparto;
- Terapie irritanti;
- Terapia a.t.e.;
- Paziente diabetico;
- Pz con artrite reumatoide;
- Pz infetto;
- Cvp in arto dominante o meno;
- Lato del posizionamento;
- N° di accessi per sede;
- Pz tossicodipendente.

66

Variabili dipendenti:

outcome primario:

- **N° delle flebiti e loro grado;**

outcome secondari:

- N° delle occlusioni;
- N° delle rimozioni accidentali;
- N° infiltrazioni (fuori vena);
- N° di cvp rimossi perché non più necessari;
- N° di cvp rimossi perché non tollerati dal paziente

67

a questo punto ci occupiamo del campionamento, quindi:

- definiamo i criteri d'inclusione ed esclusione per poter discriminare quali pazienti/cvp arruolare e quali non arruolare
- ci rivolgiamo ad uno statistico per la determinazione della numerosità del campione d'arruolare

68

CRITERI:

INCLUSIONE:

- Tutti i pazienti ricoverati all' Istituto Ortopedico Rizzoli che posizionavano un cvp;
- qualsiasi età;

ESCLUSIONE :

- pazienti in Day Surgery;
- Pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali;
- Pazienti con emofilia o con trombofilia accertata;
- Pazienti con piastrinopenia;
- CVP posizionati in altri ospedali.

69

Campione necessario:

Campione minimo 480 cvp.

70

metodi:

- Ogni reparto un ricercatore coadiuvato da uno o più colleghi;
- Per ogni cvp messo si compilava un apposita scheda di raccolta dati;
- Ogni 24 ore controllo di tutti i cvp da parte del ricercatore o di un collega appositamente istruito;

71

a questo punto:

- predisponiamo una scheda di raccolta dati
- facciamo una settimana di prova per verificare la fattibilità dello studio e se la scheda di raccolta dati è completa
- iniziamo l'arruolamento dei pazienti
- per ogni cvp inserito si compila una scheda di raccolta dati
- ogni cvp viene controllato tutti i giorni fino alla rimozione

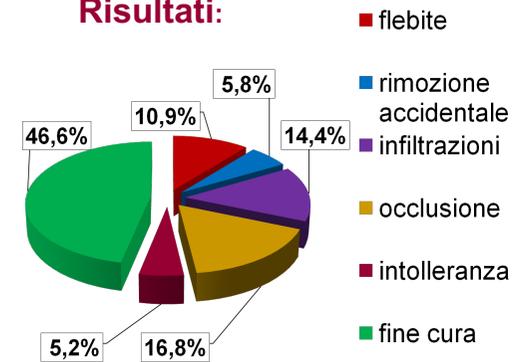
72

al raggiungimento del numero necessario:

- fermiamo l'arruolamento
- trascriviamo tutti i dati in data base appositamente strutturato (foglio exelle)
- con lo statistico procediamo all'analisi dei dati
 - analisi multivariata
 - lo statistico potrebbe dare i risultati sia in OR che in RR

73

Risultati:



74

Risultati: 873 pazienti; 1397 cvp

- Flebiti: 10,9%
- Rimozione accidentali: 5,8%
- Infiltrazioni: 14,4%
- Occlusioni: 16,8%
- Rimossi per intolleranza del paziente: 5,2%
- Rimossi perché non più necessari 46,6%

All'analisi multivariata:

Evento	variabile	P	OR	I.C.
Flebite	1. età anziana	0.024	1.01	1.01-1.02
	2. emotrasfusioni attraverso il CVP	0.010	1.63	1.12-2.37
	3. terapia irritante attraverso il CVP	0.010	1.66	1.09-2.54
	4. >3 accessi al CVP nelle 24 ore	0.030	8.96	1.17-68.72

75

dal quesito al disegno di ricerca

quesito	disegno	tempo
eziologia	caso controllo	retrospettivo
	studio di coorte parallela	
diagnosi	cross-sectional study	trasversale
prognosi	studio di coorte senza coorte parallela	prospettico – retrospettivo
terapia	trial randomizzato controllato	prospettivo

76

Cross sectional study - studio trasversale

Confronto cieco e indipendente del test in studio con il test standard diagnostico di riferimento, in una popolazione appropriata di pazienti consecutivi

77

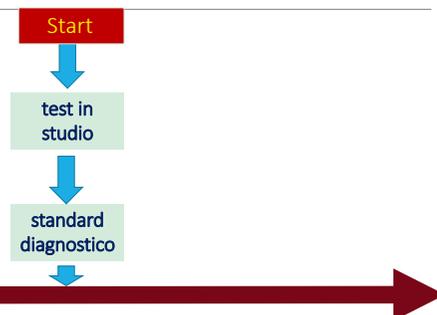
Studio Cross-sectional

- **cieco**: colui che analizza il risultato del test di riferimento non conosce il risultato del test in studio, e viceversa
- **Indipendente**: tutti i soggetti arruolati devono essere sottoposti ad entrambi i test indipendentemente dal risultato dell'uno o dell'altro test
- **popolazione appropriata**: devono essere arruolati soggetti con sospetto di essere affetti dalla patologia basso, medio ed alto, (Ampio spettro).
- **pazienti consecutivi**: devono essere arruolati in maniera consecutiva tutti i soggetti che potrebbero essere affetti dalla patologia di riferimento.

78

Cross sectional study - studio trasversale

Trasversale: I pazienti arruolati vengono sottoposti sia al test in studio che al test standard diagnostico di riferimento, nello stesso momento



79

Cross sectional study

al termine dello studio si verifica se c'è coerenza tra i risultati scaturiti dal test in studio ed i risultati scaturiti dallo standard diagnostico di riferimento

Se non esiste uno standard diagnostico di riferimento si fa uno studio longitudinale

80

DISEGNI DI RICERCA

Sperimentali:

- Trial randomizzato e controllato
- Trial quasi randomizzato controllato
- Trial controllato non randomizzato
- Trial non controllato

81

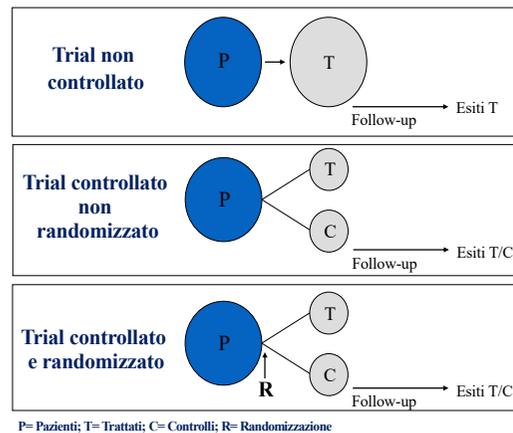
dal quesito al disegno di ricerca

quesito	disegno	tempo
eziologia	caso controllo studio di coorte parallela	retrospettivo
diagnosi	cross-sectional study	trasversale
prognosi	studio di coorte senza coorte parallela	prospettico – retrospettivo
terapia	trial randomizzato controllato	prospettico

82

studi sperimentali:

- ✓ Trial non controllato
- ✓ Trial controllato non randomizzato
- ✓ Trial randomizzato e controllato



© GIMBE

83

TRIAL NON CONTROLLATI



- tutti i partecipanti vengono trattati con l'intervento in studio
- vengono seguiti per il tempo necessario alla verifica dell'insorgenza dell'esito, tempo stabilito in fase di pianificazione
- al termine dello studio si verifica quanti partecipanti hanno presentato l'esito e quanti non lo hanno presentato
- risultati espressi in percentuale

84

Esempio:

- **Quesito:** nell'antisepsi cutanea prima dell'inserzione di un cvp utilizzare ipoclorito di sodio riduce il rischio d'infezioni sistemiche cvp relate rispetto all'uso di clorexidina?
- le poche evidenze disponibili non sono sufficienti a giustificare la necessità di condurre un trial randomizzato e controllato
- prima dobbiamo provare che il razionale sia valido
- quindi decidiamo di condurre **trial non controllato**
- **Quindi quesito:** qual è l'incidenza di colonizzazione batterica utilizzando ipoclorito di sodio per l'antisepsi cutanea preliminare al posizionamento di un catetere venoso periferico?

85

....esempio...



86

solo dopo il parere favorevole del comitato etico

- iniziamo lo studio
- all'inserimento di ogni cvp eseguiamo la disinfezione della cute con ipoclorito di sodio
- all'atto della rimozione preleviamo la punta del cvp con tecnica asettica e la inviamo in laboratorio di microbiologia

87

analisi dei dati:

- arruolati 42 cvp
- 7 cvp risultano contaminati (16,7%)
- descrizione delle caratteristiche della popolazione studiata

Che cosa si può concludere con questi dati?

che l'ipoclorito di sodio è potenzialmente efficace nella prevenzione della colonizzazione batterica dei cvp
tuttavia per poterlo utilizzare nella pratica quotidiana sono necessari ulteriori studi

88

Le principali fonti di bias dei trial non controllati sono:

- variabilità prognostica e di decorso delle malattie
- effetto placebo
- aspettative ottimistiche

89

Il ruolo dei trial non controllati oggi è limitato a:

- Patologie rare
- Studi di fase II, che valutano la sicurezza dei farmaci (dose ranging - potenziale efficacia);
- In presenza di una patologia il cui esito è altamente sfavorevole o letale
 - Il trattamento è di drammatica efficacia
 - Non ci sono trattamenti alternativi

90

TRIAL CONTROLLATI NON RANDOMIZZATI



91

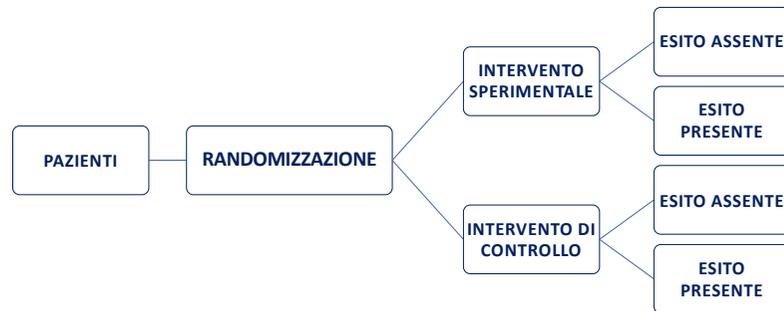
I limiti dei trial non randomizzato sono:

- lo sbilanciamento dei fattori prognostici tra i due gruppi di pazienti
- la tendenza ad assegnare al trattamento sperimentale i pazienti a prognosi più favorevole
- la sovrastima dell'efficacia del trattamento sperimentale

non dovrebbero più occupare alcun ruolo nella moderna ricerca clinica così come i trial quasi randomizzati che soffrono degli stessi limiti

92

Trial randomizzati e controllati RCT



93

RCT (trial randomizzato controllato)

- **Gold standard** per misurare l'efficacia dei trattamenti (terapeutici, assistenziali, preventivi, educazionali, riabilitativi, paliative ecc..)
- **Minimo rischio di bias** (errori sistematici)
- Soggetti in studio assegnati al gruppo d'intervento o al gruppo di controllo attraverso la **randomizzazione**
- **Fattori prognostici** noti e non noti **equamente distribuiti** all'interno dei due gruppi
- **Unica differenza fra i due gruppi è l'intervento in studio**

94

Principali bias degli rct

- **Bias di assegnazione:** si creano due gruppi in cui le variabili prognostiche non sono equamente distribuite. Si previene con la **randomizzazione**
- **Bias di accertamento dell'esito:** l'accertamento dell'esito viene influenzato dalla suggestione del paziente o del ricercatore, dovuta alla conoscenza del gruppo a cui si è assegnati. Si corregge con la **cecità**
- **Bias di violazione del protocollo.** Persi al follow-up, sospendono il trattamento, passano all'altro gruppo. Si corregge con l'**intention-to-treat analysis**

95

RANDOMIZZAZIONE (per evitare bias di assegnazione)

metodo utilizzato per assegnare in modo del tutto casuale i pazienti al gruppo di controllo o al gruppo dei trattati

- ~~Pseudo-randomizzazione (gg., pari/dispari etc.)~~
- ~~Testa o croce~~
- ~~Tavole dei numeri casuali~~
- **Lista di randomizzazione generata da un software (unico metodo accettato)**

96

Randomizzazione (metodo)

- Attraverso un apposito programma si genera una lista di randomizzazione
- La lista deve essere nascosta (il ricercatore non deve mai sapere a priori in quale gruppo finirà il prossimo paziente)
- Non deve mai essere sovvertita
- Può essere gestita da un centro esterno da contattare di volta in volta che si arruola un nuovo paziente
- Si può gestire attraverso l'uso di buste chiuse, opache e numerate.

97

CECITA' (bias di accertamento dell'esito)

- **Nessuna cecità: studio in aperto**
Sia lo sperimentatore che il paziente conoscono il trattamento assegnato [possibile suggestione del paziente e "bias" dell'osservatore nella valutazione]
- **Singola cecità: studio in cieco**
Lo sperimentatore (o il paziente) non conosce il trattamento assegnato
- **Doppia cecità: studio in doppio cieco**
Nessuno conosce il trattamento assegnato, che è conservato in buste chiuse sigillate per i soli casi di emergenza e di evento avverso grave.

98

Cecità

- Oggi non basta più dichiarare se lo studio è singolo cieco o doppio cieco.
- Considerato che gli "attori" sono molti (pazienti, ricercatori, statistici, data management, sponsor, professionisti che somministrano il trattamento...)
- **Bisogna scrivere nel protocollo e nell'articolo quali di questi sono all'oscuro del trattamento somministrato al paziente.**

99

cecità

- Assolutamente indispensabile quando l'esito è soggettivo (es: dolore, nausea....)
- meno importante quando l'esito è estremamente oggettivo (es: mortalità, lesione da pressione dal 2° stadio in poi,)

100

Intention- to-treat analysis

tutti i pazienti arruolati devono essere analizzati nel braccio a cui erano stati assegnati al momento dell'arruolamento

Anche se:

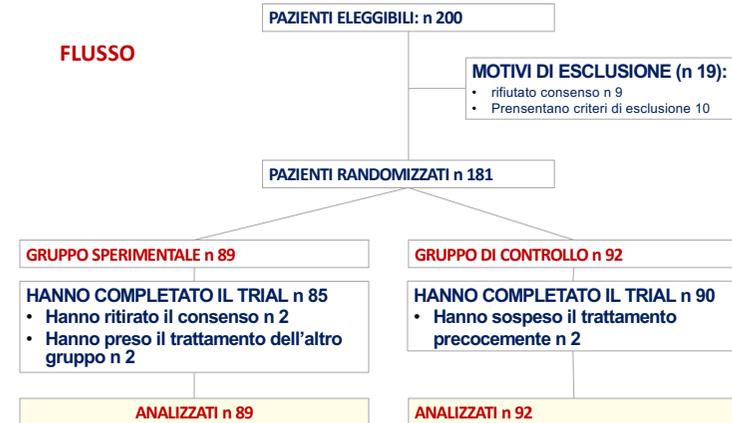
sono usciti dallo studio precocemente;

non assunto il trattamento secondo le modalità previste dal protocollo dello studio;

Assumono il trattamento diverso da quello previsto dalla randomizzazione

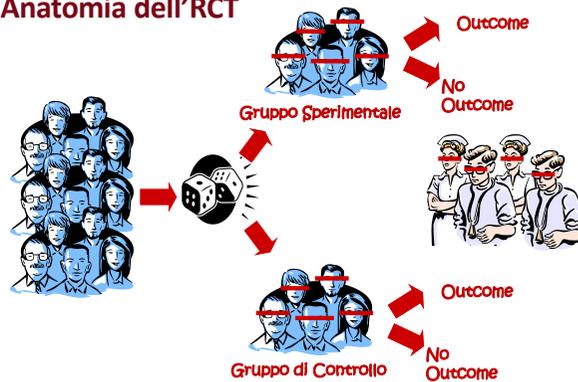
101

FLUSSO



102

Anatomia dell'RCT



103

Misure di efficacia

1. Esiti dicotomici

- OR
- RR
- RRA
- RRR
- NNT/NNH

Intervalli di
confidenza

2. Esiti continui

- Differenza media/mediana

P value -
significatività
statistica

104

Misure di efficacia, esiti dicotomici

La tabella 2 x 2

	Evento		Incidenza dell'evento
	Presente	Assente	
Trattati	A	B	$EER = A/(A+B)$
Controlli	C	D	$CER = C/(C+D)$

EER = experimental event rate
Incidenza dell'evento nel gruppo sperimentale

CER = control event rate
Incidenza dell'evento nel gruppo di controllo

Misure di associazione, esiti dicotomici

Rischio relativo	RR = EER/CER
Riduzione del rischio relativo	RRR = (CER-EER)/CER x 100
Odds ratio	OR = (A/B)/(C/D)
Riduzione del rischio assoluto	RRA = CER-EER
Numero necessario da trattare	NNT = 1/RRA

	EVENTO			RR= 0,5
	PRESENTE	ASSENTE		
G. SPERIMENTALE	1	999	EER = 0,001	RRR= 50 %
G. CONTROLLO	2	998	CER =0,002	OR= 0,50
				RRA= 0,001

	EVENTO			RR= 0,5
	PRESENTE	ASSENTE		
G. SPERIMENTALE	10	990	EER =0,01	RRR= 50 %
G. CONTROLLO	20	980	CER =0,02	OR= 0,49
				RRA= 0,01

	EVENTO			RR= 0,5
	PRESENTE	ASSENTE		
G. SPERIMENTALE	100	900	EER =0,1	RRR= 50 %
G. CONTROLLO	200	800	CER =0,2	OR= 0,44
				RRA= 0,1

	EVENTO			RR= 0,5	RRR= 50 %	NNT 1000
	PRESENTE	ASSENTE				
G. SPERIMENTALE	1	999	EER = 0,001	OR= 0,50		
G. CONTROLLO	2	998	CER =0,002	RRA= 0,001		

	EVENTO			RR= 0,5	RRR= 50 %	NNT 100
	PRESENTE	ASSENTE				
G. SPERIMENTALE	10	990	EER =0,01	OR= 0,49		
G. CONTROLLO	20	980	CER =0,02	RRA= 0,01		

	EVENTO			RR= 0,5	RRR= 50 %	NNT 10
	PRESENTE	ASSENTE				
G. SPERIMENTALE	100	900	EER =0,1	OR= 0,44		
G. CONTROLLO	200	800	CER =0,2	RRA= 0,1		

NUMBER NEEDED TO TREAT (NNT)

E' il numero di pazienti da trattare per ottenere un beneficio terapeutico

