

**LE DIVERSE TIPOLOGIE DEI DISEGNI DI STUDIO
PER LE DIVERSE DOMANDE
NELLA RICERCA QUANTITATIVA**

Laurea magistrale delle Professioni Sanitarie

Michela Bozzolan a.acc. 2017-18

IN QUESTA PRESENTAZIONE...

Ricerca quantitativa:

- *Domande di terapia, diagnosi, prognosi ed eziologia*

Diversi disegni di studio per diverse domande

- *Sperimentali*
 - *RTC, NRCT, NCCT*
- *Osservazionali*
 - *Coorte (con singola coorte o con coorte parallela) prospettivi, retrospettivi o trasversali*
 - *Case study e case series*

5 STEP PER PRATICARE L'EBPH

Trasformare il bisogno di informazioni in un quesito “rispondibile”

Reperire le migliori prove di efficacia disponibili per rispondere alla domanda

Valutare criticamente la letteratura reperita circa la sua validità, impatto ed applicabilità

Integrare le prove di efficacia con l'esperienza clinica e con i valori e le caratteristiche dello specifico paziente

Valutare efficacia ed efficienza degli step da 1 a 4 e trovare il modo di migliorarli la volta successiva

Sackett et al., 2000

CI OCCUPEREMO DI RICERCA QUANTITATIVA



© Can Stock Photo - csp11801714

«Quanto» è un fenomeno?

RICERCA QUANTITATIVA

➔ Quali diversi tipi di quesiti ci interessano usualmente (derivano dalla clinica)?

A voi la parola...





I 4 PRINCIPALI QUESITI DELLA RICERCA CLINICA

Eziologia (Etiology / Harm)

Valutare i fattori di rischio di malattia/problema/condizione

Prognosi (Prognosis)

Valutare la storia naturale di malattia/problema e la potenza dei fattori prognostici

Diagnosi (Diagnosis)

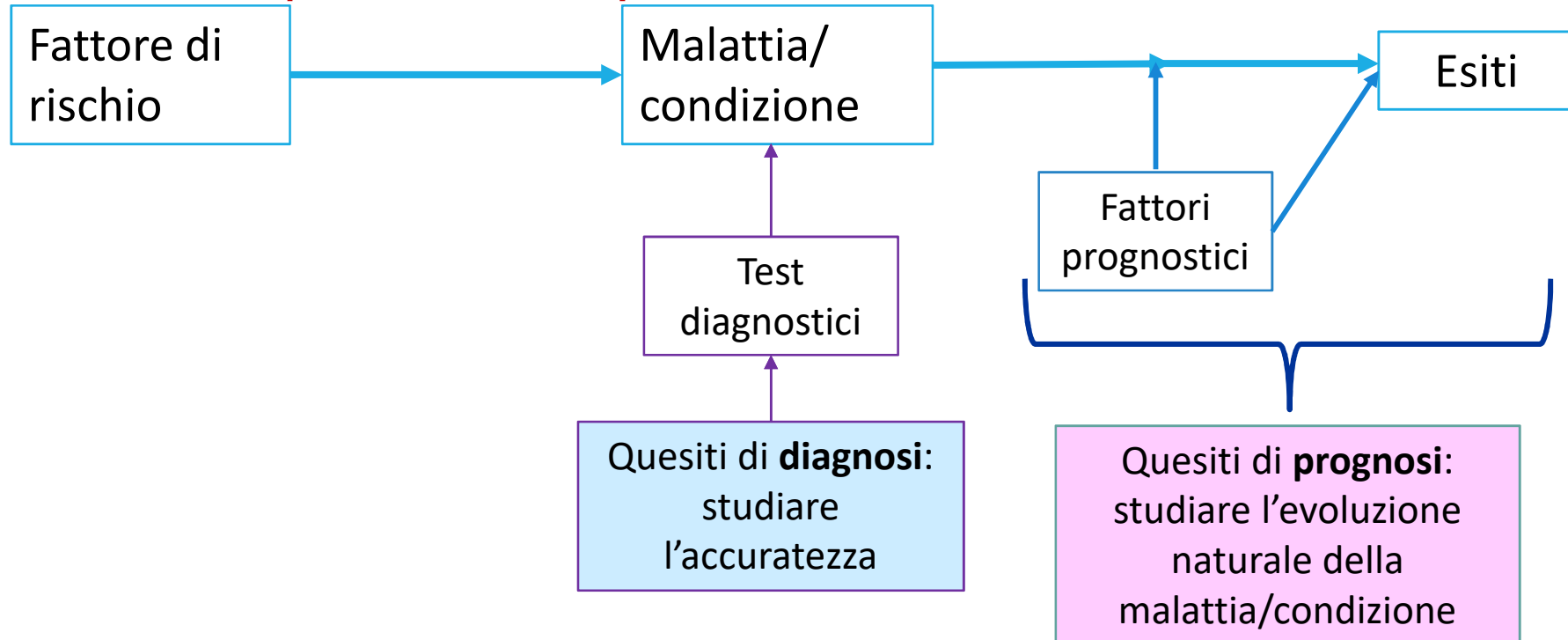
Valutare l'accuratezza dei test diagnostici

Trattamento (Therapy)

Valutare l'efficacia degli interventi sanitari: preventivi, terapeutici, assistenziali, educazionali, riabilitativi, etc

Quesiti di **trattamento**: studiare l'efficacia di qualsiasi tipo d'intervento

Quesiti di **eziologia**:
studiare le cause di
malattia/condizione



PER RISPONDERE A QUESTE DOMANDE, QUALI STUDI POSSO TROVARE?

Studi **PRIMARI** → condotti direttamente sui
pazienti/persona

- La loro struttura (cioè come sono “fatti”) cambia
però a seconda del quesito di ricerca

Studi **SECONDARI** o **INTEGRATIVI** → esempio:
revisioni sistematiche della letteratura (raccolgono
gli studi primari presenti in letteratura)

QUALI DISEGNI DI STUDIO A SECONDA DELLA DOMANDA?

DOMANDA

STUDI PRIMARI

S.INTEGRATIVI

Quale test o strategia diagnostica è più accurata nell'identificare il problema?
DIAGNOSI

Studio **TRASVERSALE**
(CROSS-SECTIONAL)

Quali possono essere le cause del problema?
EZIOLOGIA

Studio di **COORTE** (con coorte concorrente) oppure **CASO-CONTROLLO**

Quale potrà essere l'evoluzione del problema?
PROGNOSI

Studio di **COORTE** (senza coorte concorrente)

Quale sarà l'intervento più efficace per quel problema?
INTERVENTO

Studio **RANDOMIZZATO CONTROLLATO (RCT)**

S
I
S
T
E
M
A
T
I
C
H
E
R
E
V
I
S
I
O
N
I

QUINDI IL PICO DIVENTERÀ.....

P patient


I/E intervention/ exposition

C comparison

O outcome

M Metodologia dello studio

Tipologie di quesiti:

Quesito	Disegno dello studio
 Epidemiologia	Studi trasversali (prevalenza) o longitudinali (incidenza)
Eziologia	Coorte Caso-controllo
Prognosi	Studi longitudinali di Coorte a coorte singola
Diagnosi	Studi trasversali (cross sectional) con confronto indipendente e cieco con il gold standard diagnostico
Terapia	RCT



Per ogni domanda un disegno

TIPOLOGIE DI STUDI DI RICERCA

RICERCA PRIMARIA: studi che descrivono nel dettaglio le singole ricerche.

- Hanno come soggetto gli **individui** studiati
- Ne fanno parte gli studi **OSSERVAZIONALI** e quelli **SPERIMENTALI**

2 TIPOLOGIE FONDAMENTALI DI DISEGNI DI RICERCA PRIMARIA:

- 1) **SPERIMENTALI**: studi in cui vi è una **manipolazione controllata di una variabile(i)** (*variabile indipendente*) da parte degli sperimentatori, il cui effetto può essere osservato o misurato su altre variabili(e) (*variabili dipendenti*)

Domanda da porsi per capire se si è di fronte a uno studio sperimentale: nello studio viene **appositamente introdotto dai ricercatori un fattore=variabile indipendente** (di solito un intervento ma in alcuni casi un test diagnostico) che, in conseguenza diretta della sua introduzione, ha la potenzialità di **modificare un esito/outcome** (di salute)=**variabile dipendente?**

2 TIPOLOGIE FONDAMENTALI DI DISEGNI DI RICERCA PRIMARIA:

2. NON SPERIMENTALI

- non manipolazione di variabili (e)
- non presunzione di un rapporto causa-effetto
- possono solo supportare tendenze, correlazioni tra variabili ma non predire outcome o dedurre inferenze di causa-effetto tra variabili
- non identificazioni di variabili dipendenti e indipendenti

Osservazione per capire se si è di fronte a uno studio osservazionale: (indicativamente) ciò che i ricercatori fanno (test, misurazioni..) non può direttamente modificare un esito di quei pazienti; se viene somministrato un intervento non è erogato dai ricercatori e inoltre la tipologia e l'entità, oltre che i destinatari, non viene deciso dal ricercatore...

Definizioni

STUDI OSSERVAZIONALI

- Studi caratterizzati dall'assenza di intervento attivo da parte dei ricercatori, che si limitano a osservare i fenomeni
- Prospettici o retrospettivi

STUDI SPERIMENTALI

- Studi caratterizzati dall'intervento attivo dei ricercatori
- Sempre prospettici
- Sinonimi: trial, sperimentazioni cliniche, studi interventistici (o di intervento)

ARCHITETTURA DELLA RICERCA CLINICA QUANTITATIVA (STUDI PRIMARI)

Studi osservazionali

Descrittivi

- case report
- serie di casi

Analitici

- studi caso controllo
- studi di coorte
- studi cross sectional

Studi sperimentali

Trial

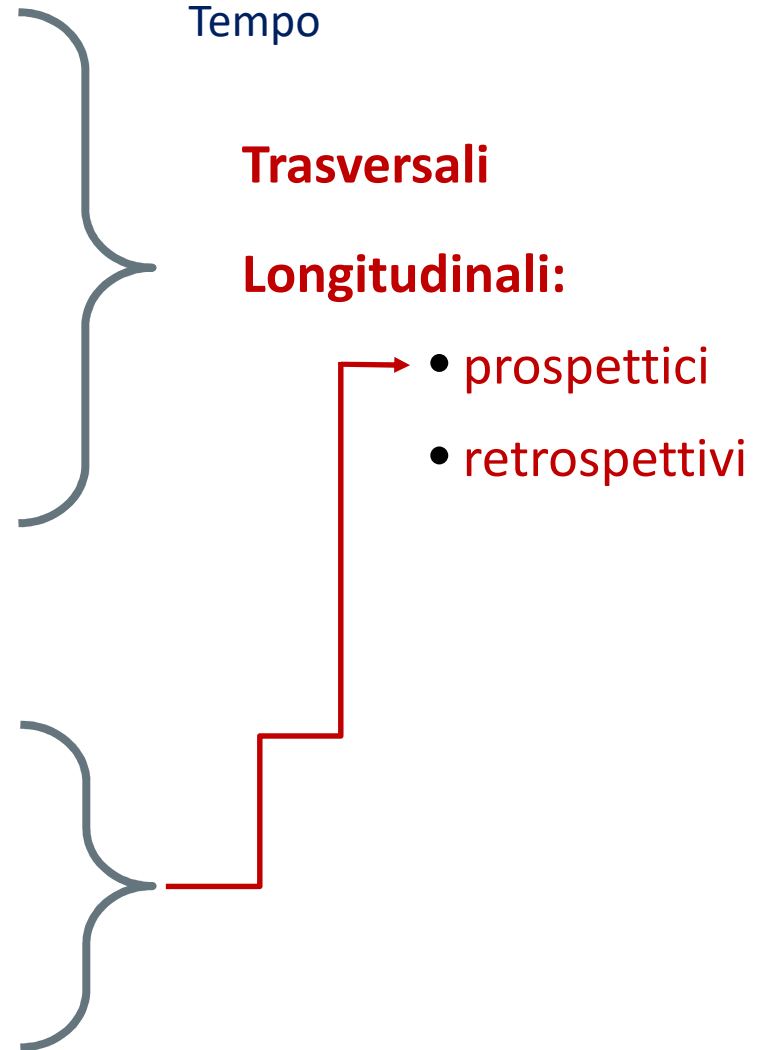
- Trial randomizzato e controllato
- Trial quasi randomizzato controllato
- Trial controllato non randomizzato
- Trial non controllato

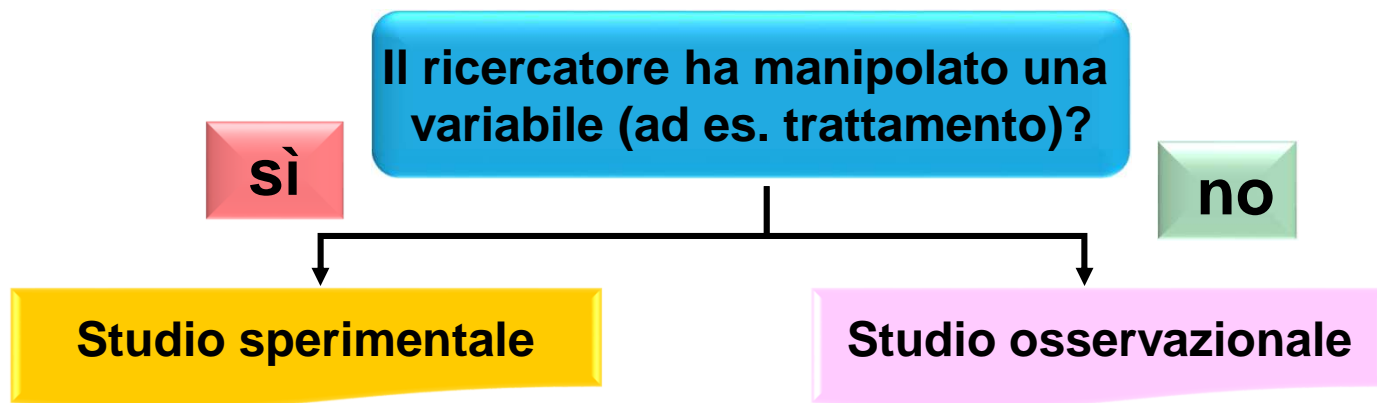
Tempo

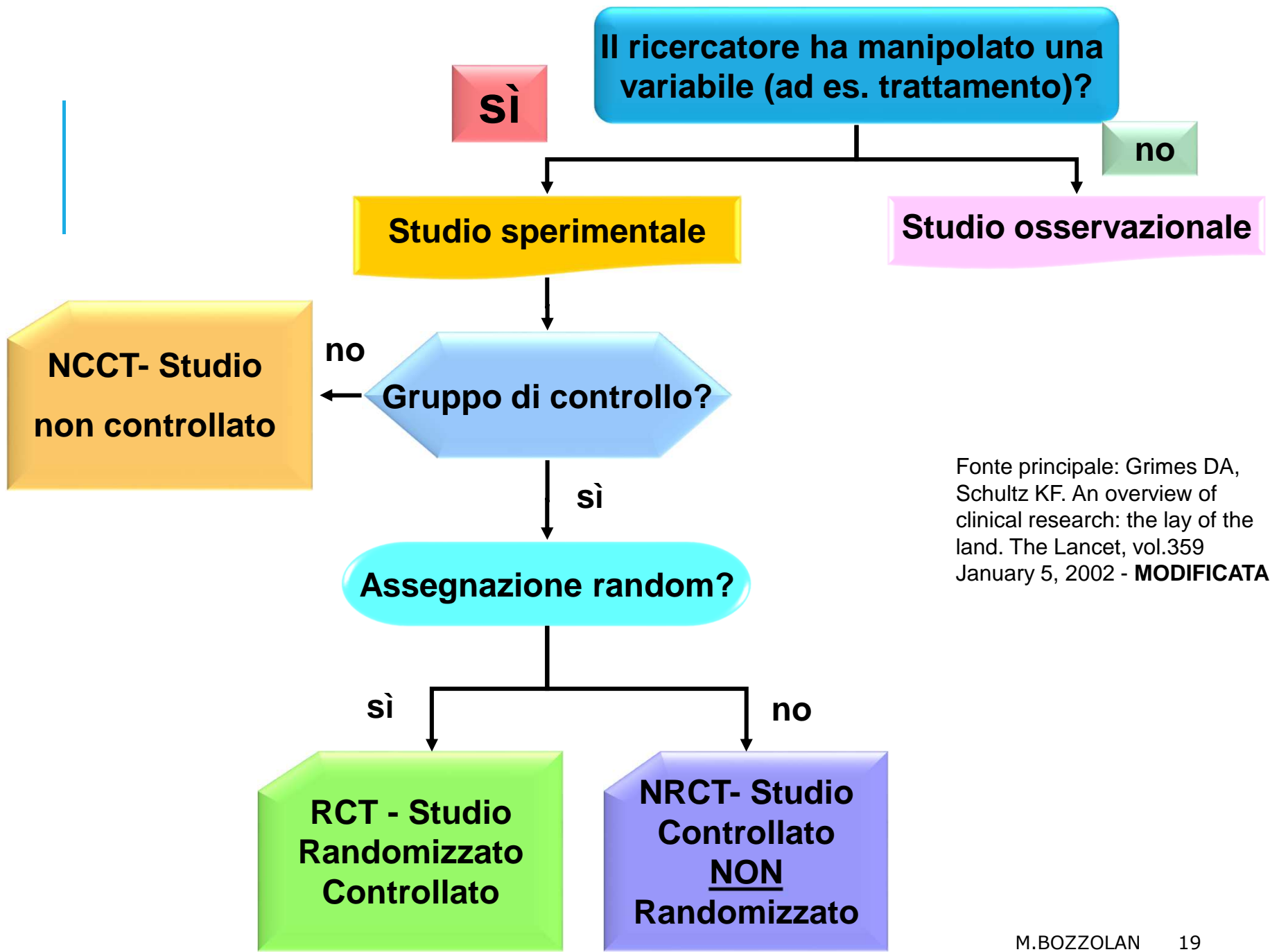
Trasversali

Longitudinali:

- prospettici
- retrospettivi







Fonte principale: Grimes DA, Schultz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. The Lancet, vol.359 January 5, 2002 - **MODIFICATA**

(NCCT → TRIAL NON CONTROLLATI)

Ad un gruppo di pazienti consecutivi elegibili (con un determinato problema) viene appositamente (e come deciso dagli sperimentatori) effettuato il **trattamento sperimentale**: vengono valutati al **tempo 0** (prima inizio trattamento) e al **termine del trattamento** (ed eventuale/i **follow up**), per valutare i cambiamenti rispetto ad uno o più **outcome predefinito/i**.

Problemi?

- variabilità prognostica e di decorso della malattia
- effetto placebo
- aspettative ottimistiche del medico e del paziente

Quando può andare bene?

- trattamenti di drammatica efficacia
- quando non è etico fare diversamente (trapianto fegato nell'epatite acuta fulminante) (malattie ad esito sfavorevole/fatale, assenza di trattamenti alternativi..)
- malattie rare

RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL (RCT -STUDIO CLINICO RANDOMIZZATO CONTROLLATO-)

Costituisce il “**gold standard**” (ovvero lo standard migliore) della ricerca sperimentale

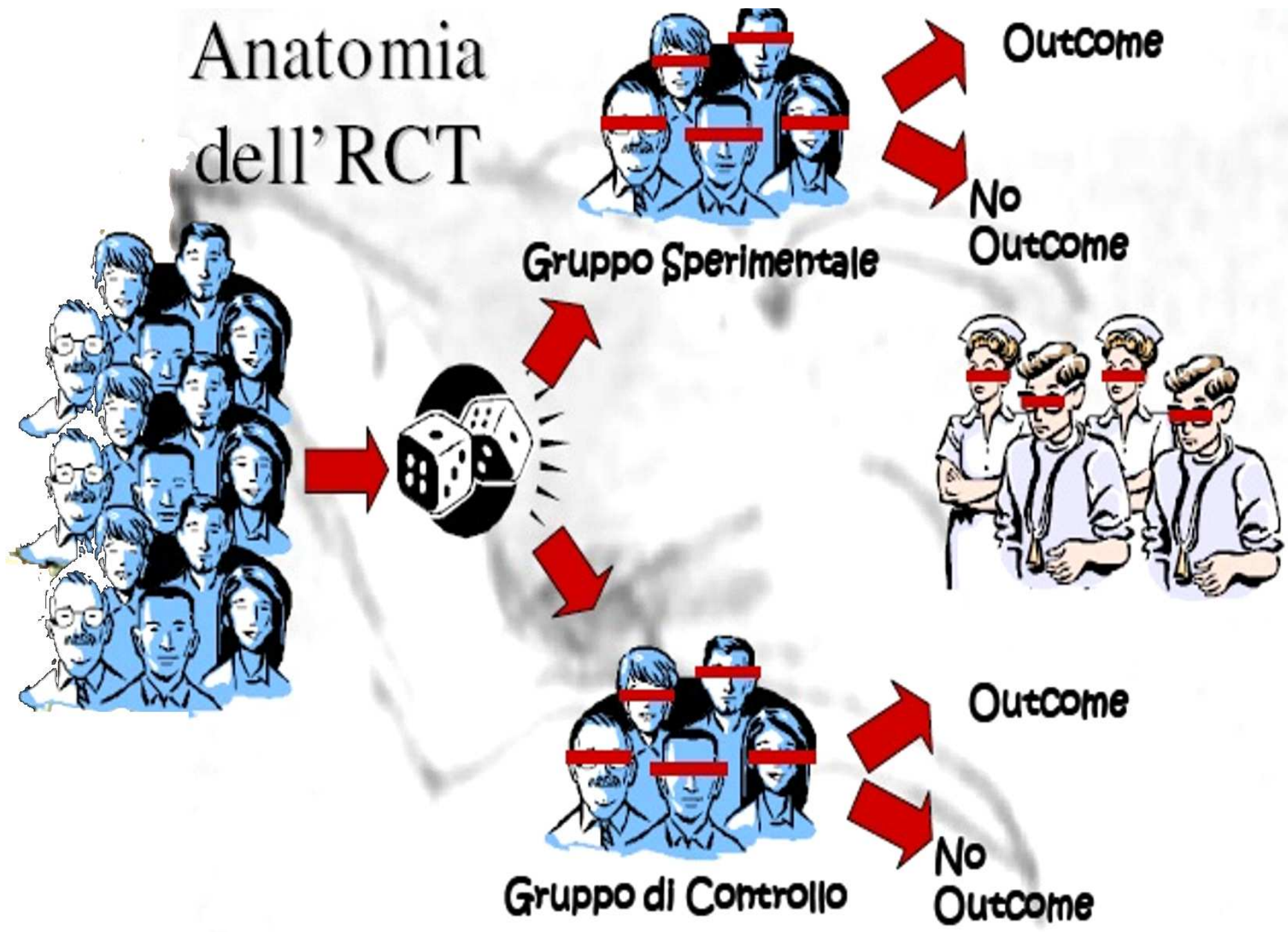
- **Esperimento con almeno due gruppi** di pazienti, di cui uno funge da **controllo**
- L'attribuzione dei pazienti ai due gruppi avviene in **modo random**, cioè “casuale” (per es. utilizzando tabelle apposite o numeri generati da computer)

La randomizzazione riduce la presenza di fattori confondenti/distorsioni (**bias**) (disomogeneità dei gruppi rispetto a sesso, età, altre malattie presenti etc)

I **bias** vengono ulteriormente ridotti se:

- I valutatori sono “in cieco” (blinded)
- I pazienti sono in cieco (ma per gli interventi non farmacologici diventa spesso impossibile)
- Coloro che trattano sono in cieco (ma per gli interventi non farmacologici diventa spesso impossibile)

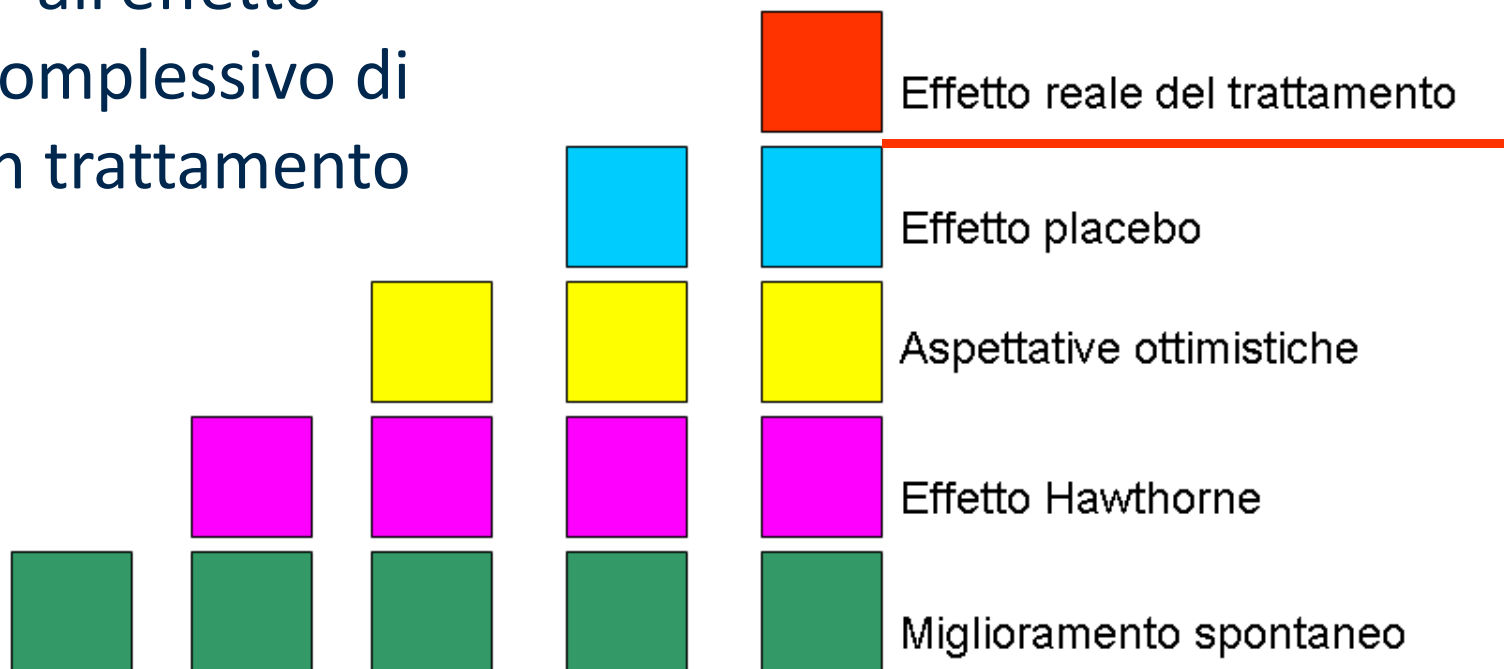
Anatomia dell'RCT



LA CECITÀ (BLINDING)



Contributi
all'effetto
complessivo di
un trattamento



**La fisioterapia precoce migliora dolore e
disabilità, rispetto al non intervento, in persone
con lombalgia di recente insorgenza?**

Domanda?

Disegno di studio?

Early Physical Therapy vs Usual Care in Patients With Recent-Onset Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial

- 220 soggetti con LBP vengono randomizzati in due gruppi
- gruppo sperimentale (educazione + fisioterapia precoce) e controllo (educazione = usual care)
- gli esiti sono la disabilità (ODI), il dolore, la qualità della vita e...

IMPORTANCE: Low back pain (LBP) is common in primary care. Guidelines recommend delaying referrals for physical therapy. **OBJECTIVE:** To evaluate whether early physical therapy (manipulation and exercise) is more effective than usual care in improving disability for patients with LBP fitting a decision rule.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS: Randomized clinical trial with 220 participants recruited between March 2011 and November 2013. Participants with no LBP treatment in the past 6 months, aged 18 through 60 years (mean age, 37.4 years [SD, 10.3]), an Oswestry Disability Index (ODI) score of 20 or higher, symptom duration less than 16 days, and no symptoms distal to the knee in the past 72 hours were enrolled following a primary care visit.

INTERVENTIONS: All participants received education. Early physical therapy (n = 108) consisted of 4 physical therapy sessions. Usual care (n = 112) involved no additional interventions during the first 4 weeks.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES: Primary outcome was change in the ODI score (range: 0-100; higher scores indicate greater disability; minimum clinically important difference, 6 points) at 3 months. Secondary outcomes included changes in the ODI score at 4-week and 1-year follow-up, and change in pain intensity, Pain Catastrophizing Scale (PCS) score, fear-avoidance beliefs, quality of life, patient-reported success, and health care utilization at 4-week, 3-month, and 1-year follow-up.

RESULTS: One-year follow-up was completed by 207 participants (94.1%). Using analysis of covariance, early physical therapy showed improvement relative to usual care in disability after 3 months (mean ODI score: early physical therapy group, 41.3 [95% CI, 38.7 to 44.0] at baseline to 6.6 [95% CI, 4.7 to 8.5] at 3 months; usual care group, 40.9 [95% CI, 38.6 to 43.1] at baseline to 9.8 [95% CI, 7.9 to 11.7] at 3 months; between-group difference, -3.2 [95% CI, -5.9 to -0.47], P = .02). A significant difference was found between groups for the ODI score after 4 weeks (between-group difference, -3.5 [95% CI, -6.8 to -0.08], P = .045), but not at 1-year follow-up (between-group difference, -2.0 [95% CI, -5.0 to 1.0], P = .19). There was no improvement in pain intensity at 4-week, 3-month, or 1-year follow-up (between-group difference, -0.42 [95% CI, -0.90 to 0.02] at 4-week follow-up; -0.38 [95% CI, -0.84 to 0.09] at 3-month follow-up; and -0.17 [95% CI, -0.62 to 0.27] at 1-year follow-up). The PCS scores improved at 4 weeks and 3 months but not at 1-year follow-up (between-group difference, -2.7 [95% CI, -4.6 to -0.85] at 4-week follow-up; -2.2 [95% CI, -3.9 to -0.49] at 3-month follow-up; and -0.92 [95% CI, -2.7 to 0.61] at 1-year follow-up). There were no differences in health care utilization at any point. **CONCLUSIONS AND RELEVANCE:** Among adults with recent-onset LBP, early physical therapy resulted in statistically significant improvement in disability, but the improvement was modest and did not achieve the minimum clinically important difference compared with usual care.

TRIAL REGISTRATION: clinicaltrials.gov Identifier: [NCT01726803](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01726803).

NON RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL (NRCT)

NRCT- Studio
Controllato
NON
Randomizzato

E' presente il gruppo di controllo.

MA i pazienti vengono entrano a far parte di uno o l'altro gruppo **attraverso una modalità di assegnazione che non garantisce la casualità** (per esempio assegnazione alternata) **(bias!)**

Secondo la comunità scientifica internazionale (Consort Statement) **non dovrebbe esserci più spazio per gli studi non randomizzati**, a causa dell'elevato rischio di bias.

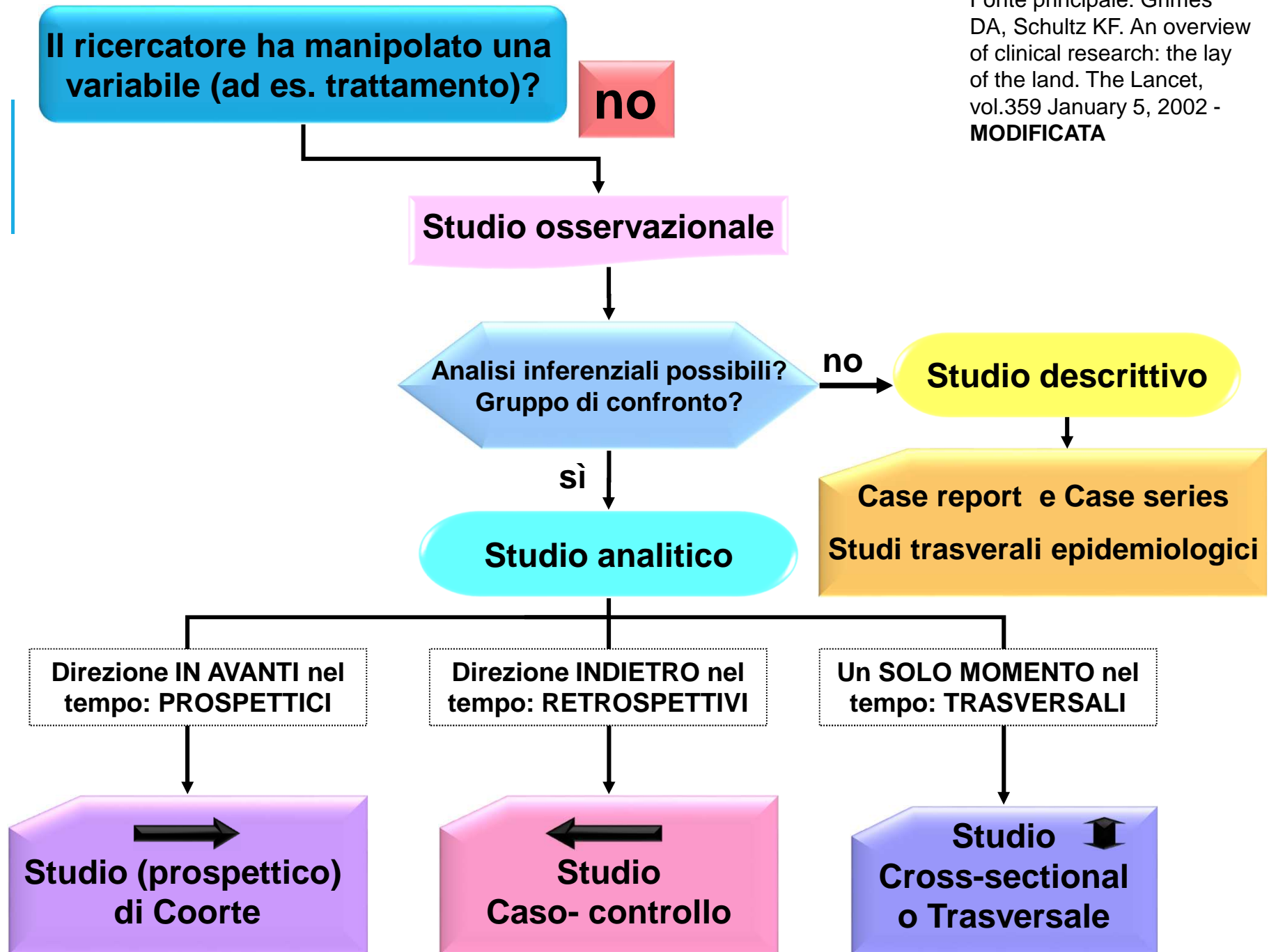
- Risorse, tempo, speranze e rischi per i pazienti quando già a priori è noto che non si potrà ragionevolmente “aver fiducia” nei risultati, a causa dei problemi metodologici.
- **Non è etico condurre male una ricerca!**

LINEE GUIDA PER IL REPORTING DEI TRIAL

[WWW.EQUATOR-NETWOR.ORG](http://www.equator-network.org)

- CONSORT STATEMENT (TRADUZIONE VALIDATA ITALIANA DEL GIMBE <http://www.gimbe.org/pagine/574/it/consort>) E SUE ESTENSIONI (TRIAL NON FARMACOLOGICI, TRIAL PRAGMATICI...) <http://www.consort-statement.org/>
- per la descrizione degli interventi non farmacologici: TIDieR Checklist <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/tidier/>
- Per il reporting dei protocolli dei trial: SPIRIT <http://www.gimbe.org/pagine/927/it/spirit>

Fonte principale: Grimes DA, Schultz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. The Lancet, vol.359 January 5, 2002 - MODIFICATA



Il ricercatore ha manipolato una variabile (ad es. trattamento)?

no

Studio osservazionale

Analisi inferenziali possibili? Gruppo di confronto?

no

Studio descrittivo

**Case report e Case series
Studi trasversali epidemiologici**

sì

Studio analitico

Direzione IN AVANTI nel tempo: PROSPETTICI

Studio (prospettico) di Coorte

Direzione INDIETRO nel tempo: RETROSPETTIVI

Studio Caso-controllo

Un SOLO MOMENTO nel tempo: TRASVERSALI

Studio Cross-sectional o Trasversale

STUDI OSSERVAZIONALI DESCRITTIVI

- I ricercatori osservano e descrivono, effettuando unicamente analisi statistiche descrittive
- In assenza di un gruppo di confronto, non permettono di valutare inferenze di causalità
- Generano ipotesi da confermare successivamente in studi analitici

STUDI OSSERVAZIONALI DESCRITTIVI



Case study

in modo **retrospettivo** viene descritto un caso

Case series

si descrivono in modo retrospettivo **più casi**, che però non possono essere considerati un campione

Utili per:

- Individuazione di effetti collaterali dei farmaci (sia avversi che benefici).
- Riconoscimento e descrizione di nuove patologie.
- Riconoscimento di manifestazioni rare delle patologie.
- Studio dei meccanismi di una patologia.
- Educazione medica e audit.

ESEMPIO DI CASE STUDY

- Un singolo paziente (pensionato) con convinzioni catastrofiche rispetto al suo problema di schiena
- è stato valutato sia per queste convinzioni e per il dolore al momento della presa in carico e nell'arco di 18 mesi
- gli è stato proposto un sistema **innovativo** di ragionamento clinico multidimensionale, su base cognitiva

Process of Change in Pain-Related Fear: Clinical Insights From a Single Case Report of Persistent Back Pain Managed With Cognitive Functional Therapy

Abstract

Study Design Single case report with repeated measures over 18 months. **Background** Management of persistent low back pain (PLBP) associated with high pain-related fear is complex. This case report aims to provide clinicians with insight into the process of change in a person with PLBP and high bending-related fear, who was managed with an individualized behavioral approach of cognitive functional therapy. **Case Description** A retired manual worker with PLBP believed that his spine was degenerating, that bending would hurt him, and that avoidance was the only form of pain control. At baseline, he presented high levels of pain-related fear on the Tampa Scale of Kinesiophobia (score, 47/68) and a high-risk profile on the Örebro Musculoskeletal Pain Questionnaire (score, 61/100). Unhelpful beliefs and behaviors led to a vicious cycle of fear and disengagement from valued life activities. Guided behavioral experiments were used to challenge his thoughts and protective responses, indicating that his behavior was modifiable and the pain controllable. Using a multidimensional clinical-reasoning framework, cognitive functional therapy management was tailored to target key drivers of PLBP and delivered over 6 sessions in a 3-month period. **Outcomes** Over an 18-month clinical journey, he demonstrated improvements in bending-related fear, pain expectancy, and pain experience, and substantial changes in pain-related fear (Tampa Scale of Kinesiophobia: 33/68; change, -14 points) and risk profile (Örebro Musculoskeletal Pain Questionnaire: 36/100; change, -25 points). Clinical interviews at 6 and 18 months revealed positive changes in mindset, understanding of pain, perceived pain control, and behavioral responses to pain. **Discussion** **This case report provides clinicians with an insight** to using a multidimensional clinical-reasoning framework to identify and target the key drivers of the disorder, and to using cognitive functional therapy to address unhelpful psychological and behavioral responses to pain in a person with PLBP and high pain-related fear. Level of Evidence Therapy, level 5.

NEONATAL APPENDICITIS: A SURVIVAL CASE STUDY.

OBJECTIVE:

To report a case of neonatal appendicitis in a children's hospital in southern Brazil, demonstrating the impact on neonatal survival.

METHOD:

Case study with data collection from medical records, approved by the Institution and Ethics Committee for Research with Human Beings.

RESULTS:

The clinical picture is initially characterized by food intolerance, evolving to hypoactivity, alteration of vital signs and septicemia due to intestinal perforation. Management is exclusively surgical, since no case described in the literature was diagnosed preoperatively and the findings usually point to acute abdomen.

CONCLUSION:

A focused clinical surveillance should be established when the infant presents peritoneal irritation. Follow-up of the evolution and the worsening of the symptoms by nurses, as part of the care team in partnership with the medical team, enables an early surgical intervention, thereby avoiding complications such as septicemia and death.

ESEMPIO DI CASE SERIES

- la costocondrite è una condizione comune che però raramente viene inviata ai fisioterapisti
- 8 soggetti sono stati trattati dal fisioterapista
- vengono descritti gli esiti promettenti in termini di dolore e di funzione

Int J Sports Phys Ther. 2017 Jun;12(3):458-467.

IMPAIRMENT BASED EXAMINATION AND TREATMENT OF COSTOCHONDRITIS: A CASE SERIES.

Aruba RA, Wilson E.

Abstract

BACKGROUND: Costochondritis is commonly encountered in primary care, but is not routinely referred to PT. Costochondritis can last from several weeks to several months, limiting the patient's ability to perform tasks at work and home.

PURPOSE: Identify common impairments and examine the effects of treatment in subjects with costochondritis.

STUDY DESIGN: Retrospective case series.

CASE DESCRIPTION: Eight subjects were referred to physical therapy for costochondritis (mean duration of condition 6.3 ± 1.3 months) and reported that their condition restricted their ability to participate in occupational and fitness activities. The numerical pain rating scale (NPRS) and patient-specific functional scale (PSFS) were administered at the initial evaluation and at discharge. The Global Rating of Change (GROC) scale was only administered at discharge. All subjects received treatment directed at the cervicothoracic spine and ribcage and consisting of manual therapy and exercise.

OUTCOMES: Subjects were seen 4.8 ± 0.9 (mean \pm standard deviation) times. All subjects showed clinically meaningful changes at discharge. The mean NPRS decreased by 5.1 ± 1.7 points; the mean PSFS increased by 5.3 ± 1.4 points; and the mean GROC was 5.9 ± 1.1 points. All subjects were able to return to participation in previous activities without restrictions at discharge.

DISCUSSION – CONCLUSION: The results of this case series suggests that PT utilizing an impairment based examination and treatment approach including manual therapy and therapeutic exercise may facilitate the resolution of costochondritis.

CANCER RELATED MATERNAL MORTALITY AND DELAY IN DIAGNOSIS AND TREATMENT: A CASE SERIES ON 26 CASES.

BACKGROUND: Cancer during pregnancy is relatively rare but may lead to maternal mortality. We aimed to assess the incidence of cancer related maternal mortality and the neonatal outcome in these patients. Also, doctor- and patient-related delay in cancer diagnosis and therapy among patients with cancer related maternal mortality is assessed.

METHODS: Maternal mortality was defined as death during pregnancy or within 1 year after delivery. Data of the Dutch Maternal Mortality Committee was used to calculate the cancer related maternal mortality rate and to assess neonatal outcome in the Netherlands. Delay was scored by ten medical specialist based on case descriptions.

RESULTS: Cancer related maternal mortality rate was 1.23 per 100,000 live births. Delay in either diagnosis or treatment occurred in 65%. Delay in diagnosis was more frequent than delay in treatment, and was mainly caused by health care providers. Only 77% of pregnancies were ongoing, and 65% ended preterm of which 85% was induced.

CONCLUSIONS: Avoiding delay in diagnosis and therapy in case of pregnancy related cancer could potentially improve maternal and neonatal outcome. It is therefore essential to increase awareness among health care providers about the occurrence and recurrence of cancer in pregnancy and the possibilities of diagnostic and therapeutic interventions in these women.

STUDI OSSERVAZIONALI DESCRITTIVI



Trasversali epidemiologici

in epidemiologia, sono una **sorta di fotografia (un solo momento nel tempo)**. Rilevano la presenza o assenza di una malattia/problema o la presenza o assenza di una esposizione **in un determinato momento**, sono infatti **studi di prevalenza**. Non consentono di stabilire un rapporto causa-effetto tra fattore di rischio e patologia.



Un solo momento nel tempo

UN ESEMPIO DI STUDIO DI PREVALENZA

- qual è la prevalenza della lombalgia negli studenti in fisioterapia?
- un questionari è stato proposto in Australia
- viene descritta la prevalenza negli intervistati. Esempio nell'ultima settimana il 28% dei soggetti ha avuto mal di schiena

[BMC Musculoskelet Disord.](#) 2003 Oct 9;4:22.

Is undergraduate physiotherapy study a risk factor for low back pain? A prevalence study of LBP in physiotherapy students.

[Nyland LJ¹](#), [Grimmer KA](#).

Abstract

BACKGROUND: Following reports of high prevalence of low back pain (LBP) in young physiotherapists, we investigated whether LBP was a problem for undergraduate physiotherapy students.

METHOD: Physiotherapy students enrolled in one Australian tertiary institution completed a validated self-administered questionnaire in April 2001, seeking information on LBP prevalence (lifetime, 12 month, one-month, one-week), and its risk factors. The survey incorporated the Nordic back questionnaire, questions on common risks for LBP, and purpose-built questions regarding educational exposures. Univariate logistic regression models were applied to test associations.

RESULTS AND DISCUSSION: 72% students responded. LBP prevalence was 69% (lifetime), 63% (12-month), 44% (one-month), 28% (one-week). The risk of LBP increased significantly for students once they completed first year. Being aged 20 or 21 years (final year students) was significantly associated with all measures of LBP, compared with the youngest students. Exposure to tertiary study of greater than two years was associated with lifetime, 12 month and one-month LBP prevalence. Spending more than 20 hours in the past month 'sitting looking down' was significantly associated with one-month LBP prevalence. Similar exposure to 'treating patients' was significantly associated with one-month and one-week LBP prevalence.

CONCLUSIONS: Physiotherapy students should be alerted to the likelihood of LBP and its potential causes during their training, so that they enter the workforce with reduced risk of LBP. The potential for other undergraduate students to suffer LBP should also be considered.

STUDI OSSERVAZIONALI ANALITICI



- I ricercatori non si limitano a osservare e descrivere, ma **analizzano i dati** delle osservazioni.
- Gli studi analitici prevedono **sempre un gruppo di confronto/controllo**, anche se alcuni vengono condotti su un solo gruppo di pazienti.
- La differenza sostanziale con gli studi descrittivi è la **presenza di analisi statistiche** che permettono di calcolare **misure di associazione** o la presenza di **differenze statisticamente significative** tra i gruppi.



STUDI OSSERVAZIONALI ANALITICI

Trasversali o cross-sectional

i cross-sectional sono usati per studiare **l'accuratezza diagnostica dei test** (studi di diagnosi)

Confronto cieco e indipendente del test in studio vs lo standard diagnostico di riferimento in una popolazione di pazienti consecutivi*

↑
Un solo momento nel tempo

*Con sospetto di malattia alto, medio, basso (ampio spettro)



ESEMPIO DI STUDIO DIAGNOSTICO

ESEMPIO DI STUDIO DIAGNOSTICO

I test clinici sono davvero accurati nel diagnosticare una lesione della sindesmosi della caviglia?

Domanda?

Disegno di studio?

Che pazienti recluto?

Come procedo con lo studio?

Diagnostic accuracy of clinical tests for ankle syndesmosis injury.

- 87 soggetti con distorsione di caviglia (entro la seconda settimana dalla distorsione)
- a tutti vengono fatti: presentazione clinica, test dorsiflessione/compressione, squeeze test e palpazione legamento sindesmosi (test da studiare/indice) e a breve distanza la risonanza magnetica (test di riferimento)
- gli esiti sono gli indici di accuratezza diagnostica (sensibilità, specificità, LR+ e LR-)

OBJECTIVE: Our aim was to investigate the diagnostic accuracy of the **clinical presentation** of ankle syndesmosis injury and **four common clinical diagnostic tests**.

DESIGN: **Cross-sectional** diagnostic accuracy study.

SETTING: 9 clinics in two Australian cities.

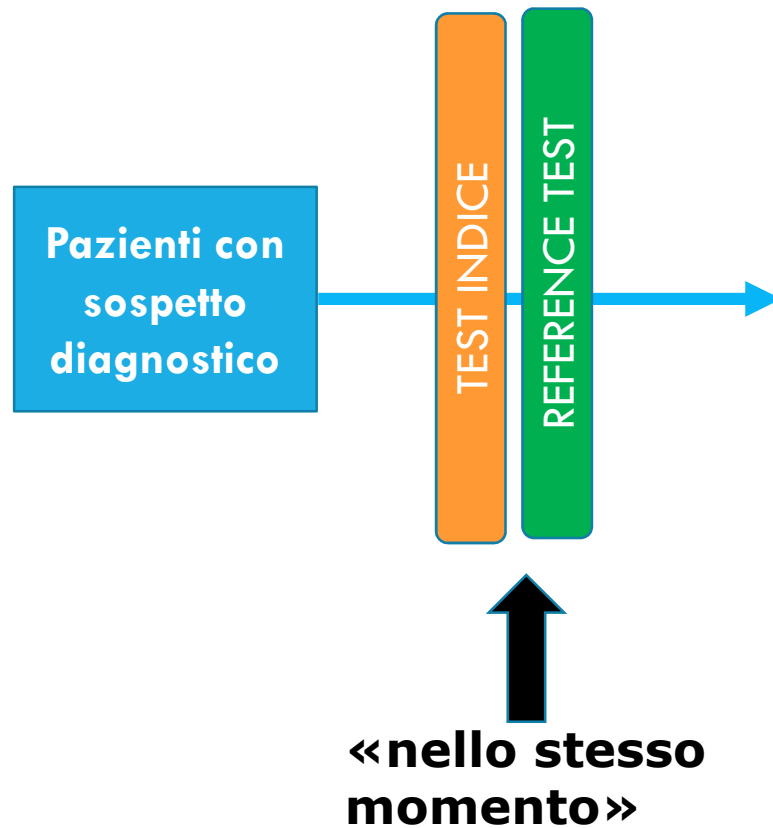
PARTICIPANTS: 87 participants (78% male) with an ankle sprain injury presenting to participating clinics within 2 weeks of injury were enrolled.

METHODS: **Clinical presentation, dorsiflexion-external rotation stress test, dorsiflexion lunge with compression test, squeeze test and ankle syndesmosis ligament palpation** were **compared with MRI results** (read by a blinded radiologist) as a **reference standard**. Tests were evaluated using **diagnostic accuracy, sensitivity, specificity and likelihood ratios (LRs)**. A backwards stepwise Cox regression model determined the combined value of the clinical tests.

RESULTS: The clinical presentation of an inability to perform a single leg hop had the highest **sensitivity (89%)** with a **negative LR of 0.37** (95% CI 0.13 to 1.03). **Specificity** was highest for pain out of proportion to the apparent injury (79%) with a **positive LR of 3.05** (95% CI 1.68 to 5.55). Of the clinical tests, the squeeze test had the highest specificity (88%) with a positive LR of 2.15 (95% CI 0.86 to 5.39). Syndesmosis ligament tenderness (92%) and the dorsiflexion-external rotation stress test (71%) had the highest sensitivity values and negative LR of 0.28 (95% CI 0.09 to 0.89) and 0.46 (95% CI 0.27 to 0.79), respectively. Syndesmosis injury was four times more likely to be present with positive syndesmosis ligament tenderness (OR 4.04, p=0.048) or a positive dorsiflexion/external rotation stress test (OR 3.9, p=0.004).

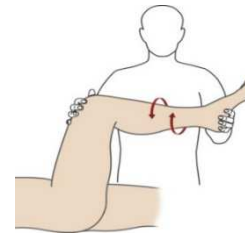
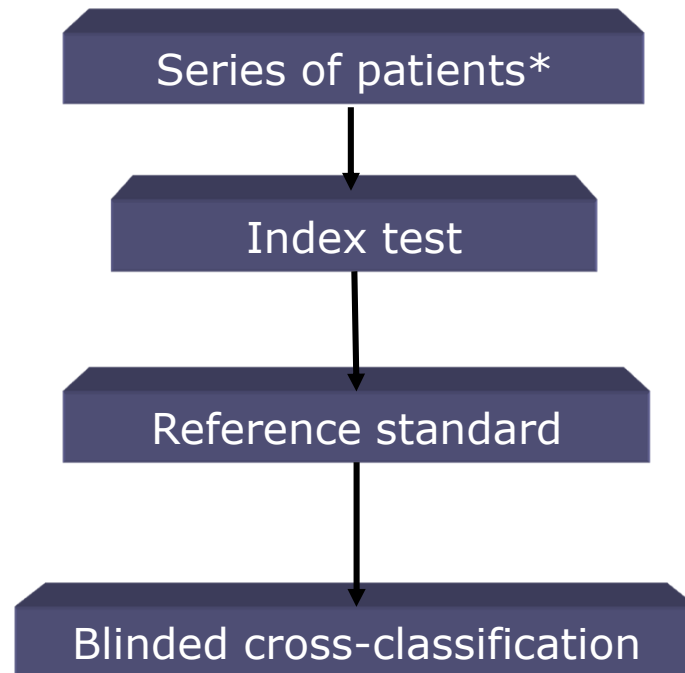
CONCLUSIONS: Although no single test is sufficiently accurate for diagnosis, we recommend a combination of sensitive and specific signs, symptoms and tests to confirm ankle syndesmosis involvement. An inability to hop, syndesmosis ligament tenderness and the dorsiflexion-external rotation stress test (sensitive) may be combined with pain out of proportion to injury and the squeeze test (specific).

RAPPRESENTAZIONE GRAFICA STUDIO DIAGNOSTICO CROSS-SECTIONAL



Il reclutamento dei pazienti è prospettico, ma i due test vengono fatti in modo ravvicinato, tale che le condizioni dei pazienti non possano cambiare

DIAGNOSTIC ACCURACY STUDY: BASIC DESIGN



Somministrati «nello stesso momento» o meglio entro un lasso di tempo che non consenta variazioni delle condizioni del paziente (s.transversale o cross-sectional)

P.Glasziou, modificata

*Con sospetto di malattia alto, medio, basso (ampio spettro)

BMJ 1999

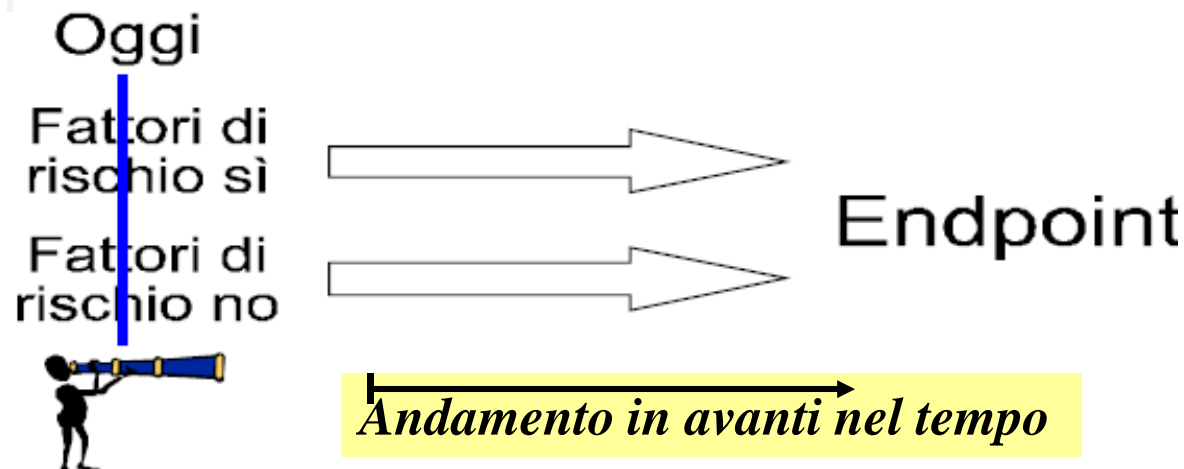
Tabella 1. Rischio di bias e giudizio di applicabilità nel QUADAS-2

Dominio	Selezione dei pazienti	Test in studio	Standard di riferimento	Flusso e timing
Descrizione	Descrivere i metodi di selezione dei pazienti Descrivere i pazienti inclusi: test precedenti, presentazione clinica, uso previsto del test in studio e setting	Descrivere il test in studio e le modalità di somministrazione e interpretazione	Descrivere lo standard di riferimento e le modalità di somministrazione e interpretazione	Descrivere tutti i pazienti che non ricevono il test in studio o lo standard di riferimento o che sono stati esclusi dalla tabella 2 x 2 (si veda il diagramma di flusso) Descrivere l'intervallo tra il test in studio e lo standard di riferimento, oltre a qualunque intervento somministrato
Quesiti guida (<i>si, no, non chiaro</i>)	E' stato arruolato un campione di pazienti consecutivo o casuale? E' stato evitato il disegno di studio caso-controllo? Lo studio ha evitato esclusioni inappropriate?	I risultati del test in studio sono stati interpretati senza conoscere i risultati dello standard di riferimento? Il valore soglia eventualmente utilizzato era predefinito?	Lo standard di riferimento è adeguato per classificare correttamente la condizione target? I risultati dello standard di riferimento sono stati interpretati senza conoscere i risultati del test in studio?	L'intervallo temporale tra il test in studio e lo standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento? Tutti i pazienti arruolati sono stati inclusi nell'analisi?
Rischio di bias (<i>elevato, basso, non chiaro</i>)	La selezione dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?	La somministrazione e l'interpretazione del test in studio potrebbe essere fonte di bias?	La somministrazione e l'interpretazione dello standard di riferimento potrebbe essere fonte di bias?	Il flusso dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?
Problemi di applicabilità (<i>elevato, basso, non chiaro</i>)	I pazienti inclusi e il setting di arruolamento potrebbero non corrispondere al quesito della revisione sistematica?	Il test in studio, la sua esecuzione o l'interpretazione potrebbero differire dal quesito della revisione sistematica?	La condizione target definita dallo standard di riferimento potrebbe non corrispondere al quesito della revisione sistematica?	

STUDI OSSERVAZIONALI

Studi di coorte (prospettici):

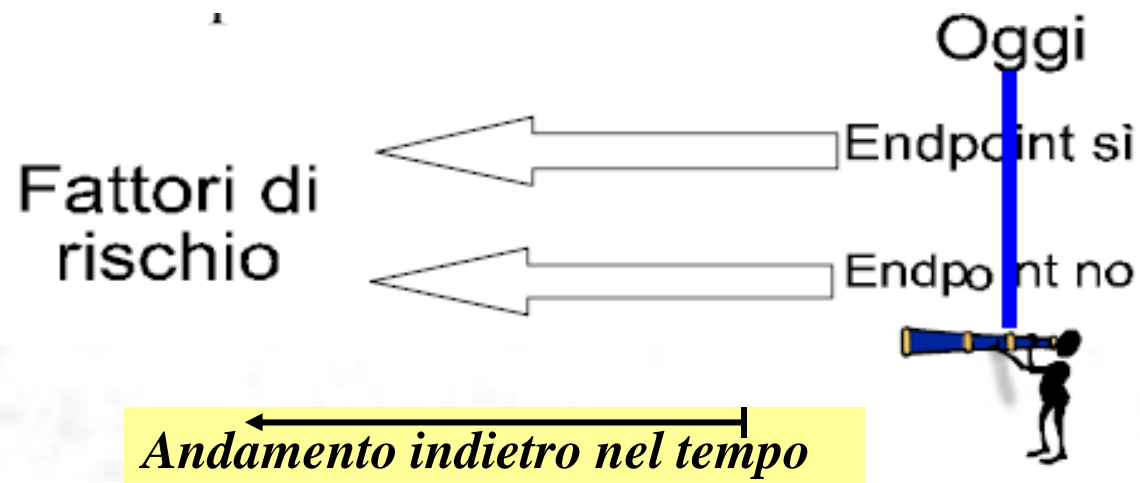
- **Senza coorte concorrente** (=un solo gruppo) studiano l'andamento/storia naturale (**PROGNOSI**) di un determinato problema
- **Con coorte concorrente** (=due gruppi): studi prospettici che partendo dall'esposizione ai fattori di rischio/protettivi, o meno, verificano se insorge l'esito/endpoint (**EZIOLOGIA/RISCHIO**)



STUDI OSSERVAZIONALI

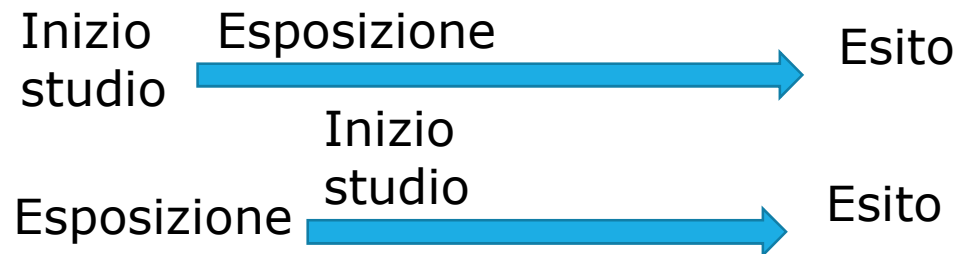
Studi caso-controllo

studi **retrospettivi** che partendo dalla presenza, o meno, dell'esito (outcome o endpoint) raccolgono informazioni relative all'esposizione ai fattori di rischio (eziologia/rischio)



NOTARE CHE NEGLI STUDI DI EZIOLOGIA...

Negli studi di eziologia **prospettivi** si includono **persone** che ancora **NON** hanno sviluppato il **problema**, di cui parte (una coorte) **saranno nel futuro esposte (o sono appena state esposte)** a un fattore di **rischio** e una parte (la coorte parallela o concorrente) non saranno o non sono state esposte → si va ad osservare in **avanti nel tempo** l'insorgenza del problema/esito/endpoint e se **insorge il problema** in modo **significativamente diverso** nel gruppo esposto al fattore di rischio, rispetto al gruppo non esposto



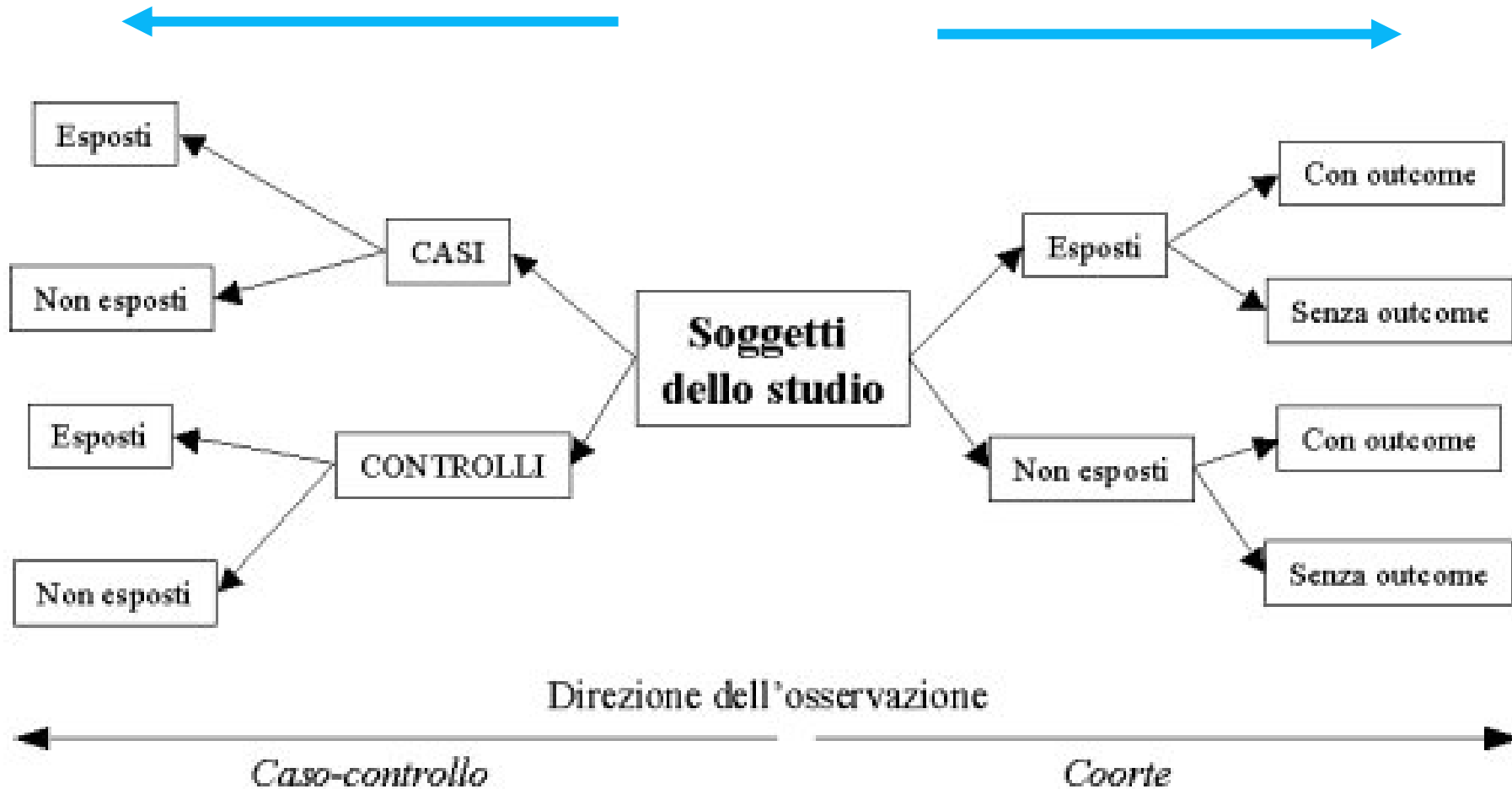
Negli studio di eziologia **retrospettivi** (caso-controllo) si prendono persone che **hanno il problema/esito/endpoint (CASI)** e persone simili che **non lo hanno (CONTROLLI)** e si osserva **indietro nel tempo** se vi sia stata un'**esposizione significativamente** diversa al fattore di **rischio tra i due gruppi**



Domanda di eziologia

STUDIO RETROSPETTIVO
Caso controllo

STUDIO PROSPETTICO
Coorte con coorte concorrente



Fattore prognostico ≠ da Agente eziologico... Come orientarsi?

Non è sempre agevole distinguere un fattore eziologico da un fattore prognostico

- L'agente **eziologico** è responsabile dell'insorgenza della patologia. Usualmente viene studiato singolarmente in una popolazione **libera da patologia**. Generalmente è un agente **ESOGENO**.
- Il fattore prognostico condiziona l'andamento di una patologia. Generalmente è un fattore **ENDOGENO** che viene studiato insieme ad altri fattori prognostici usualmente in una **popolazione già malata**

ESEMPIO DI STUDIO DI COORTE SINGOLA PROSPETTICO

Come evolve la disabilità nell'arco di un anno in pazienti con lombalgia aspecifica?

Domanda dello studio?

Come disegnereste lo studio?

Prognosis and Course of Disability in Patients With Chronic Nonspecific Low Back Pain: A 5- and 12-Month Follow-up Cohort Study

Karin Verkerk, Pim A.J. Luijsterburg, Martijn W. Heymans, Inge Ronchetti, Annelies L. Pool-Goudzwaard, Harald S. Miedema, Bart W. Koes

- 1760 pazienti con CNSLBP (la coorte di pazienti)
- valutati e seguiti in modo prospettico dalla diagnosi e a 2-5-12 mesi
- l'esito studiato è la disabilità misurata con una specifica scala (QBPDS)
- Identificazione dei fattori prognostici predittori dell'esito: età, punteggi più elevati alla SF-36, non avere comorbidità e avere meno dolore all'inizio

STUDIO DI PROGNOSE: SINGOLA COORTE PROSPETTICO

Background. Few data are available on the course of and predictors for disability in patients with chronic nonspecific low back pain (CNSLBP).

Objective. The purpose of this study was to describe the course of disability and identify clinically important prognostic factors of low-back-pain-specific disability in patients with CNSLBP receiving multidisciplinary therapy.

Design. A prospective cohort study was conducted.

Methods. A total of 1,760 patients with CNSLBP who received multidisciplinary therapy were evaluated for their course of disability and prognostic factors at baseline and at 2-, 5-, and 12-month follow-ups. Recovery was defined as 30% reduction in low back pain-specific disability at follow-up compared with baseline and as absolute recovery if the score on the Quebec Back Pain Disability Scale (QBPDS) was ≤ 20 points at follow-up. Potential prognostic factors were identified using multivariable logistic regression analysis.

Results. Mean patient-reported disability scores on the QBPDS ranged from 51.7 (SD=15.6) at baseline to 31.7 (SD=15.2), 31.1 (SD=18.2), and 29.1 (SD=20.0) at 2, 5, and 12 months, respectively. The prognostic factors identified for recovery at 5 and 12 months were younger age and high scores on disability and on the 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) (Physical and Mental Component Summaries) at baseline. In addition, at 5-month follow-up, a shorter duration of complaints was a positive predictor, and having no comorbidity and less pain at baseline were additional predictors at 12-month follow-up.

Limitations. Missing values at 5- and 12-month follow-ups were 11.1% and 45.2%, respectively.

Conclusion. After multidisciplinary treatment, the course of disability in patients with CNSLBP continued to decline over a 12-month period. At 5- and 12-month follow-ups, prognostic factors were identified for a clinically relevant decrease in disability scores on the QBPDS.

RAPPRESENTAZIONE GRAFICA STUDIO PROGNOSTICO DI SINGOLA COORTE

Pazienti che sono
allo stesso stadio
della
condizione/malattia/
problema



ESEMPIO DI UNO STUDIO CASO-CONTROLLO

La manipolazione vertebrale è un fattore di rischio per dissecazione dell'arteria vertebrale associata a stroke ischemico o TIA?

STUDIO CASO- CONTROLLO

- 151 casì con dissecazione dell'arteria vertebrale e stroke ischemico o TIA e 306 controlli appaiati per sesso ed età senza dissecazione
- si è indagato in modo retrospettivo rispetto all'esposizione a manipolazione vertebrale dei due gruppi
- è stato calcolato l'odds ratio, considerati anche alcuni possibili altri fattori (anche confondenti) per verificare se chi ha avuto la dissecazione aveva più probabilità di essere stato esposto a manipolazione vertebrale

[Neurology](#). 2003 May 13;60(9):1424-8.

Spinal manipulative therapy is an independent risk factor for vertebral artery dissection.

[Smith WS¹](#), [Johnston SC](#), [Skalabrin EJ](#), [Weaver M](#), [Azari P](#), [Albers GW](#), [Gress DR](#).

Abstract

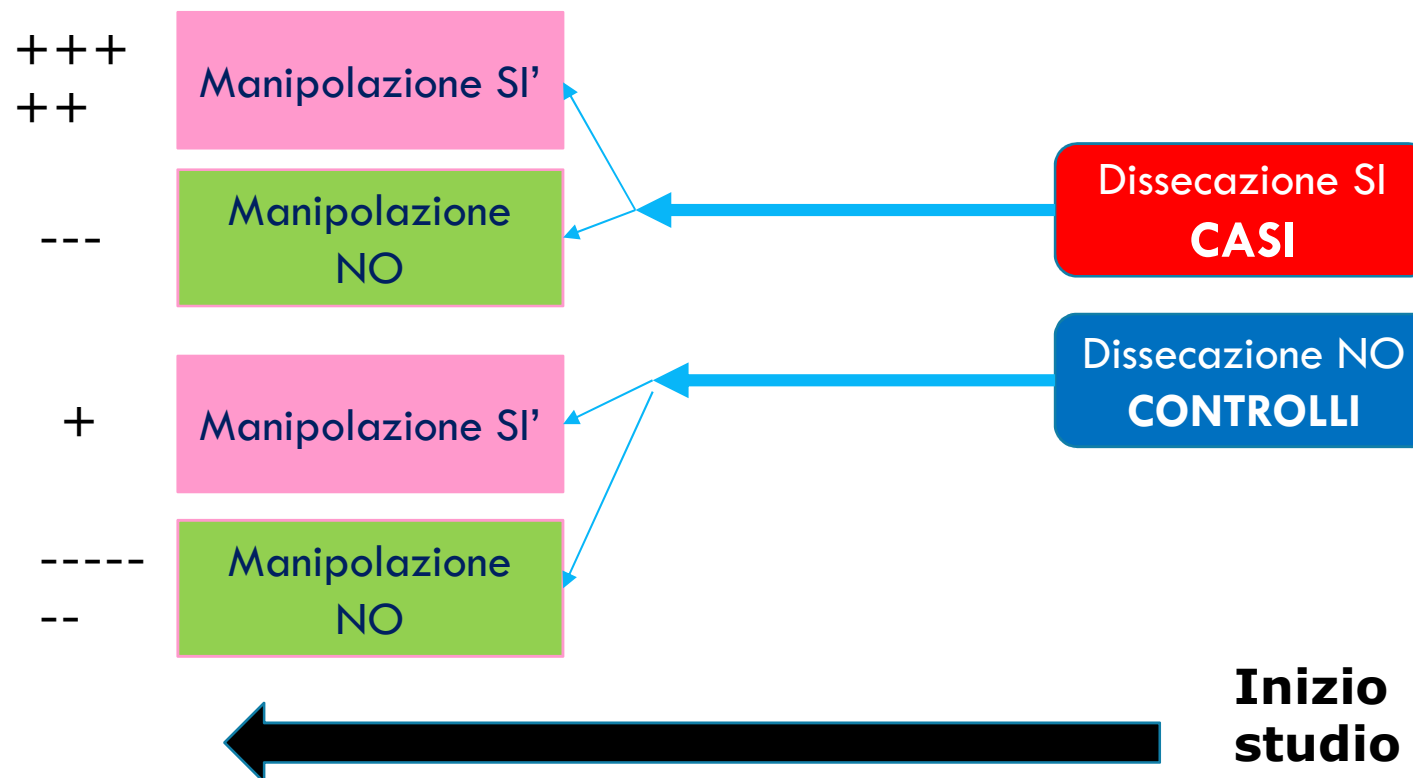
OBJECTIVE: To determine whether spinal manipulative therapy (SMT) is an independent risk factor for cervical artery dissection.

METHODS: Using a nested case-control design, the authors reviewed all patients under age 60 with cervical arterial dissection (n = 151) and ischemic stroke or TIA from between 1995 and 2000 at two academic stroke centers. Controls (n = 306) were selected to match cases by sex and within age strata. Cases and controls were solicited by mail, and respondents were interviewed using a structured questionnaire. The medical records of interviewed patients were reviewed by two blinded neurologists to confirm that the patient had stroke or TIA and to determine whether there was evidence of arterial dissection.

RESULTS: After interview and blinded chart review, 51 patients with dissection (mean age 41 +/- 10 years; 59% female) and 100 control patients (44 +/- 9 years; 58% female) were studied. In univariate analysis, patients with dissection were more likely to have had SMT within 30 days (14% vs 3%, p = 0.032), to have had neck or head pain preceding stroke or TIA (76% vs 40%, p < 0.001), and to be current consumers of alcohol (76% vs 57%, p = 0.021). In multivariate analysis, vertebral artery dissections were independently associated with SMT within 30 days (OR 6.62, 95% CI 1.4 to 30) and pain before stroke/TIA (OR 3.76, 95% CI 1.3 to 11).

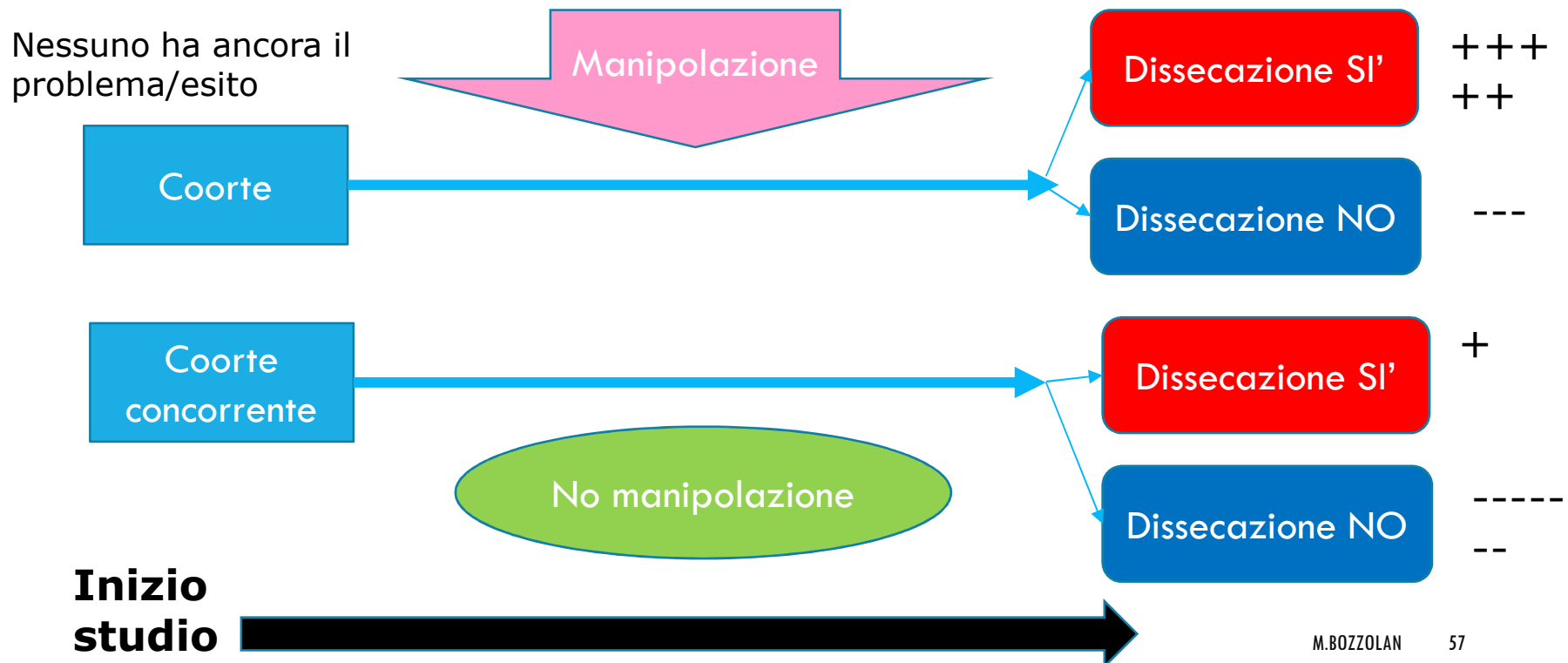
CONCLUSIONS: This case-controlled study of the influence of SMT and cervical arterial dissection shows that SMT is independently associated with vertebral arterial dissection, even after controlling for neck pain. Patients undergoing SMT should be consented for risk of stroke or vascular injury from the procedure. A significant increase in neck pain following spinal manipulative therapy warrants immediate medical evaluation.

RAPPRESENTAZIONE GRAFICA DELLO STUDIO CASO-CONTROLLO



ESEMPIO DI STUDIO COORTE CON COORTE CONCORRENTE (PARALLELA)

Come si sarebbe potuto rispondere alla domanda precedente usando un disegno di studio prospettico?



RIASSUMENDO

STUDIO PROGNOSTICO

- COORTE SINGOLA PROSPETTICO
- A volte si trovano studi prognostici di coorte singola retrospettivi, ma i risultati di questi studi sono meno attendibili per la presenza di bias dovuti alla raccolta dei dati indietro nel tempo

STUDIO EZIOLOGICO

- COORTE CON COORTE PARALLELA (detta anche CONCORRENTE) PROSPETTICO
 - è il migliore ma può avere problemi di realizzabilità, per esempio quando l'esito impiega anni a manifestarsi
- CASO- CONTROLLO (RETROSPETTIVO)
 - È più debole dal punto di vista metodologico, ma meno costoso e più facile da realizzare

STUDIO DIAGNOSTICO

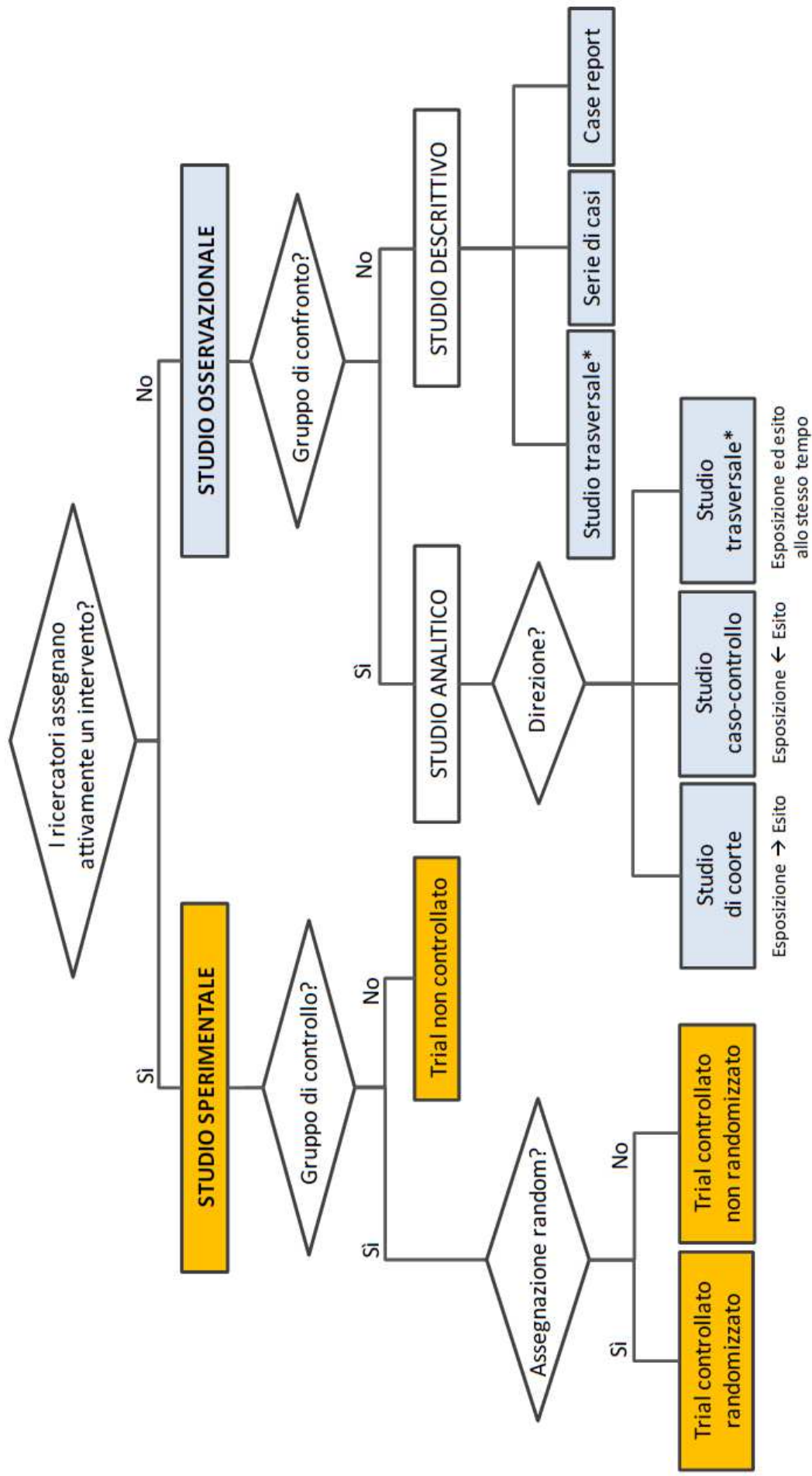
- CROSS-SECTIONAL (◦ TRASVERSALE)

OPPURE, PER LE DIVERSE DOMANDE

Per le stesse domande, potremmo trovare un'altro tipo di studio (secondario o integrativo)...

- Un **revisione sistematica** della letteratura

Attualmente se ne trovano molte relative all'efficacia di intervento, relativamente poche (ma in aumento) quelle diagnostiche, poche quelle di prognosi ed eziologia



*descrittivo o analitico a seconda del metodo di analisi dei dati

Anatomia dell'informazione biomedica

Ricerca Primaria	Ricerca secondaria	Fonti tradizionali*
Osservazionali	Revisioni sistematiche	Revisioni narrative
Sperimentali	Linee guida	Editoriali
Qualitativi	Rapporti di HTA	Colleghi
	Analisi economiche	Lezioni
	Analisi decisionali	Libri
	Sintesi di studi qualitativi	

Distorsione dei risultati originali della ricerca primaria



*inestricabile mix di opinioni ed evidenze

Modificata da: Cartabellotta A. Rec Prog Med 1998



Presentazione n. ??

**Take home message*

Nella quantitativa, diverse domande:

- Efficacia intervento
- Diagnosi
- Prognosi
- Eziologia

Ogni tipologia di domanda ha i suoi propri “disegni di studio” condotti direttamente sui pazienti (sperimentali o osservazionali)

- Oppure posso rivolgermi a revisioni sistematiche della letteratura

Se non conosco quali sono i migliori disegni di studio per la mia specifica domanda rischio di non trovare risposte affidabili