



**LE DIVERSE TIPOLOGIE DEI DISEGNI DI STUDIO
PER LE DIVERSE DOMANDE
NELLA RICERCA QUANTITATIVA**
laurea magistrale scienze professioni sanitarie

Michela Bozzolan
a.acc. 2016-17

Presentazione feb2017

IN QUESTA PRESENTAZIONE...

Ricerca quantitativa: Domande di terapia, diagnosi, prognosi ed eziologia

Diversi disegni di studio per diverse domande

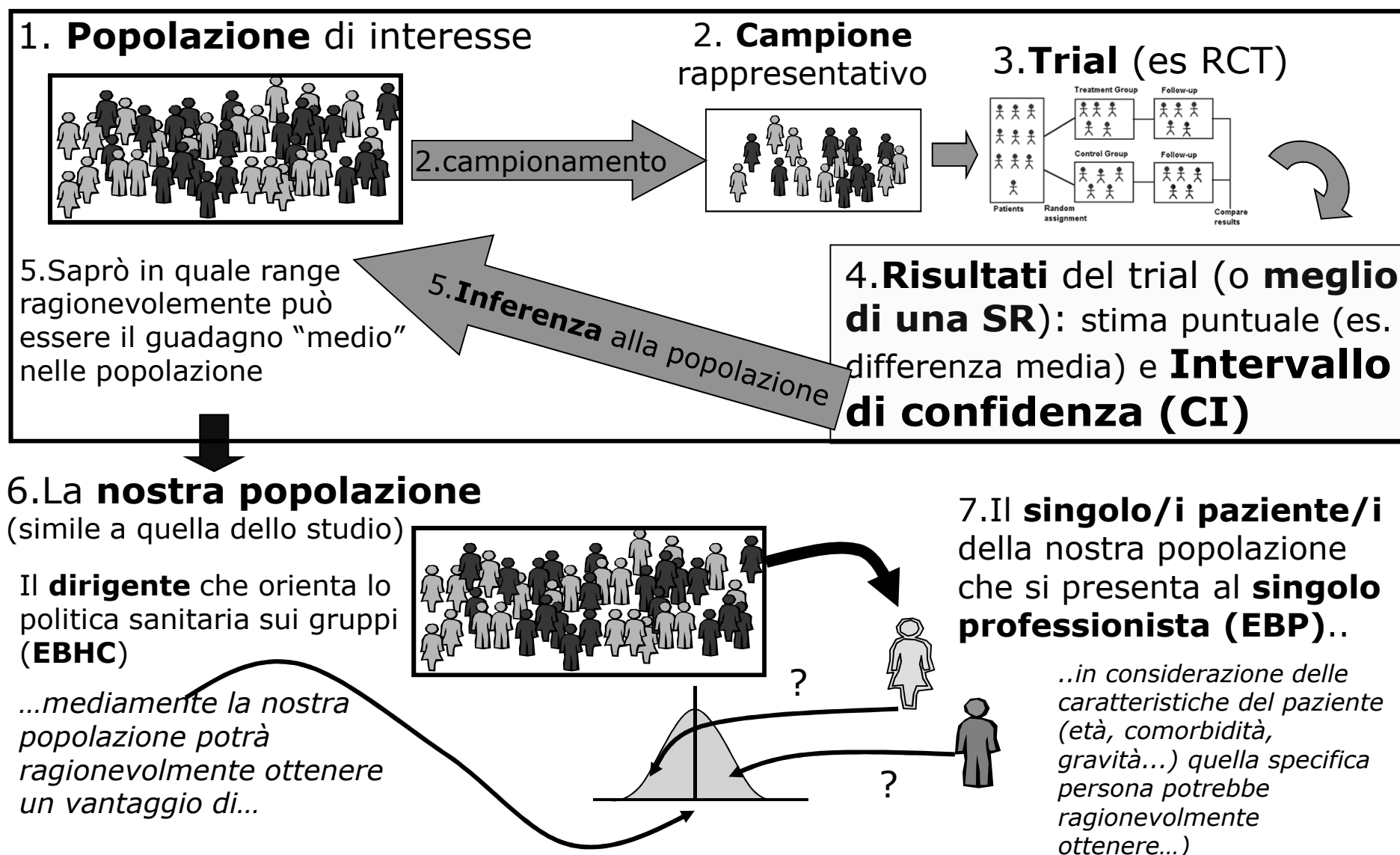
- *Sperimentali*
 - *RTC, NRCT, (before-after)*
- *Osservazionali*
 - *Coorte (con singola coorte o con coorte parallela) prospettici, retrospettivi o trasversali*
- *Case study e case series*

Ricerca qualitativa (vedi anche altra presentazione)

QUANTO È UN FENOMENO?



PASSARE DALLO STUDIO AI NOSTRI PAZIENTI...



QUALI STUDI POSSO TROVARE?

Studi **PRIMARI** → condotti direttamente sui pazienti

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

Studi **SECONDARI** o **INTEGRATIVI** → 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 (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

PER OGNI DOMANDA UN DISEGNO DI STUDIO. QUALI SONO?

QUESITO	DISEGNO DELLO STUDIO
EZIOLOGIA	COORTE CASO CONTROLLO REVISIONI SISTEMATICHE
PROGNOSI	STUDI LONGITUDINALI DI COORTE (SENZA COORTE CONCORRENTE)
DIAGNOSI	CROSS SECTIONAL REVISIONI SISTEMATICHE
TERAPIA	RCT COORTE REVISIONI SISTEMATICHE

AMBITO DELLA RICERCA QUANTITATIVA

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*)

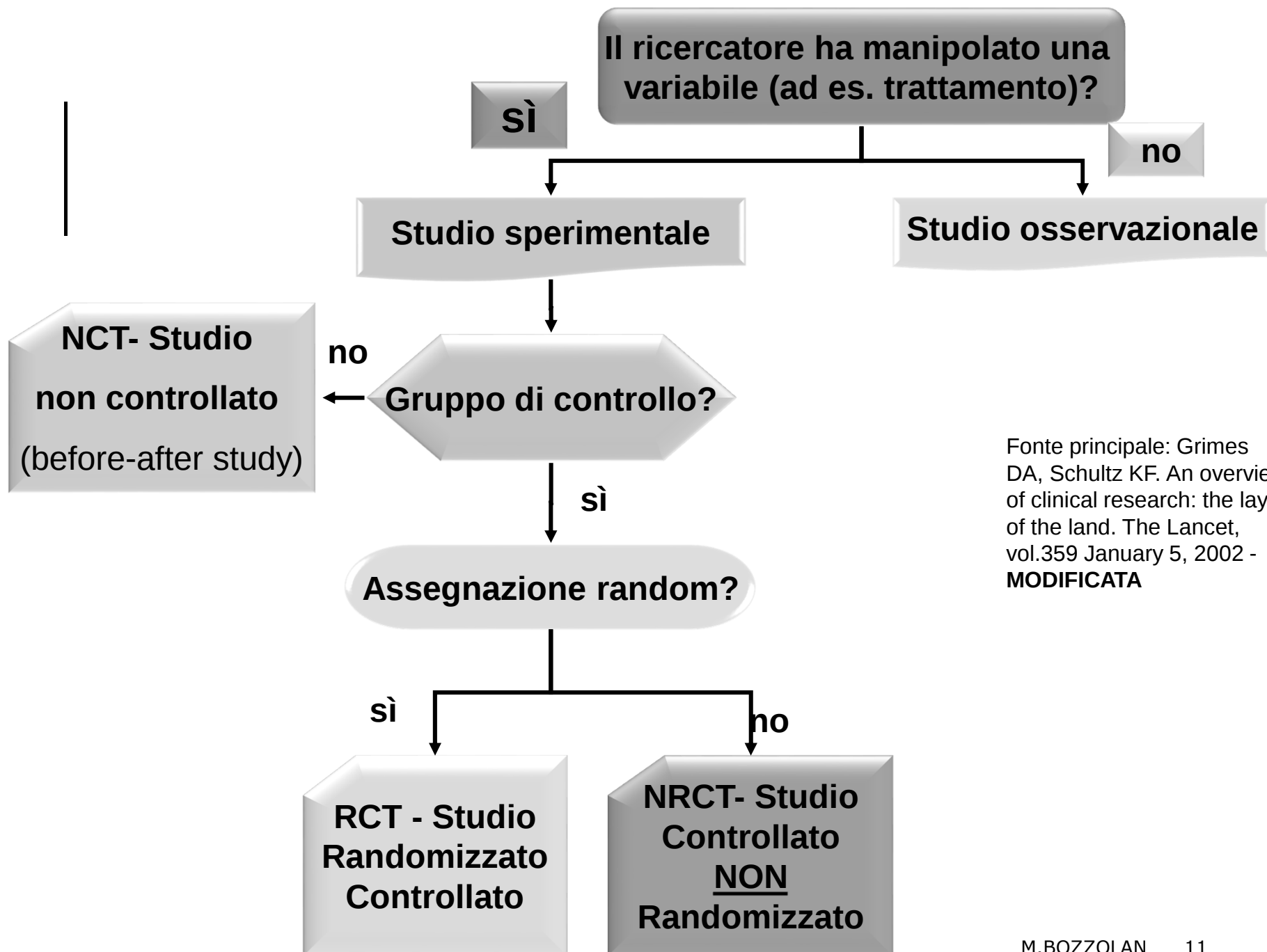
Domanda da porsi per capire se si è di fronte a uno studio sperimentale: nello studio viene **appositamente introdotto dai ricercatori un fattore=variabile indipendente** (di solito un intervento ma in alcuni casi un test diagnostico) che, in conseguenza diretta della sua introduzione, ha la potenzialità 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 rogato dai ricercatori e inoltre la tipologia e l'entità, oltre che i destinatari, non viene deciso dal ricercatore...



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

BEFORE-AFTER STUDY (NCT → 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

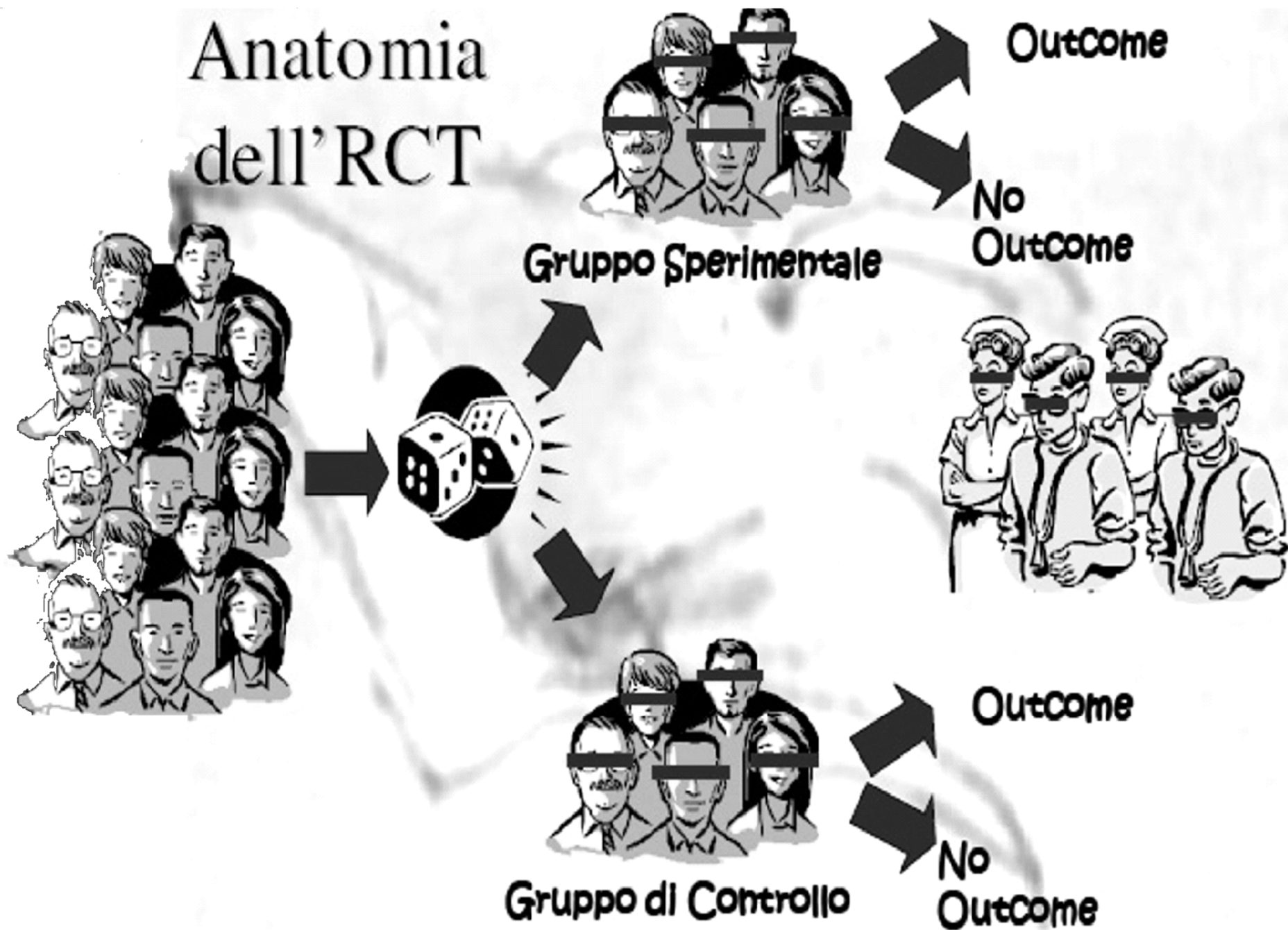
- Esperimento con almeno due gruppi di pazienti, di cui uno funge da controllo
- L'attribuzione dei pazienti ai due gruppi avviene in modo random, cioè “casuale” (per es. utilizzando tabelle apposite o numeri generati da computer)

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)

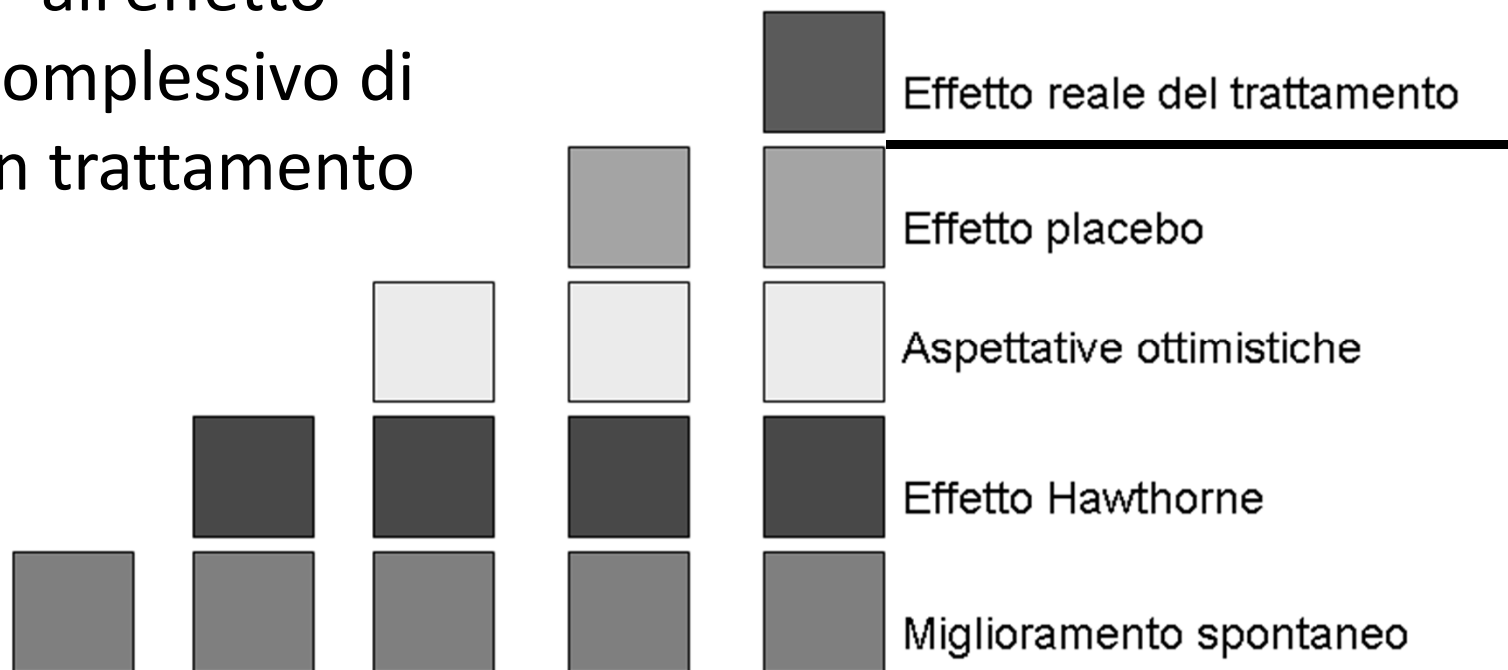
Anatomia dell'RCT



LA CECITÀ (BLINDING)



Contributi
all'effetto
complessivo di
un trattamento



IL RISCHIO DI BIAS SECONDO IL COCHRANE RISK OF BIAS TOOL

[illegible]TIPO DI
BIAS

SELECTION BIAS

1. GENERAZIONE DI SEQUENZA (randomizzazione)
2. ASSEGNAZIONE NASCOSTA

PERFORMANCE BIAS

DETECTION BIAS

ATTRITION BIAS

REPORTING BIAS

ALTRI BIAS

3. CIECO

- DEI PARTECIPANTI e DI CHI TRATTA
- DEL VALUTATORE

4. DATI DI OUTCOME INCOMPLETI

➤ 5. SELECTIVE OUTCOME REPORTING

6. ALTRE FONTI DI BIAS

NON RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL (NRCT)

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!**)

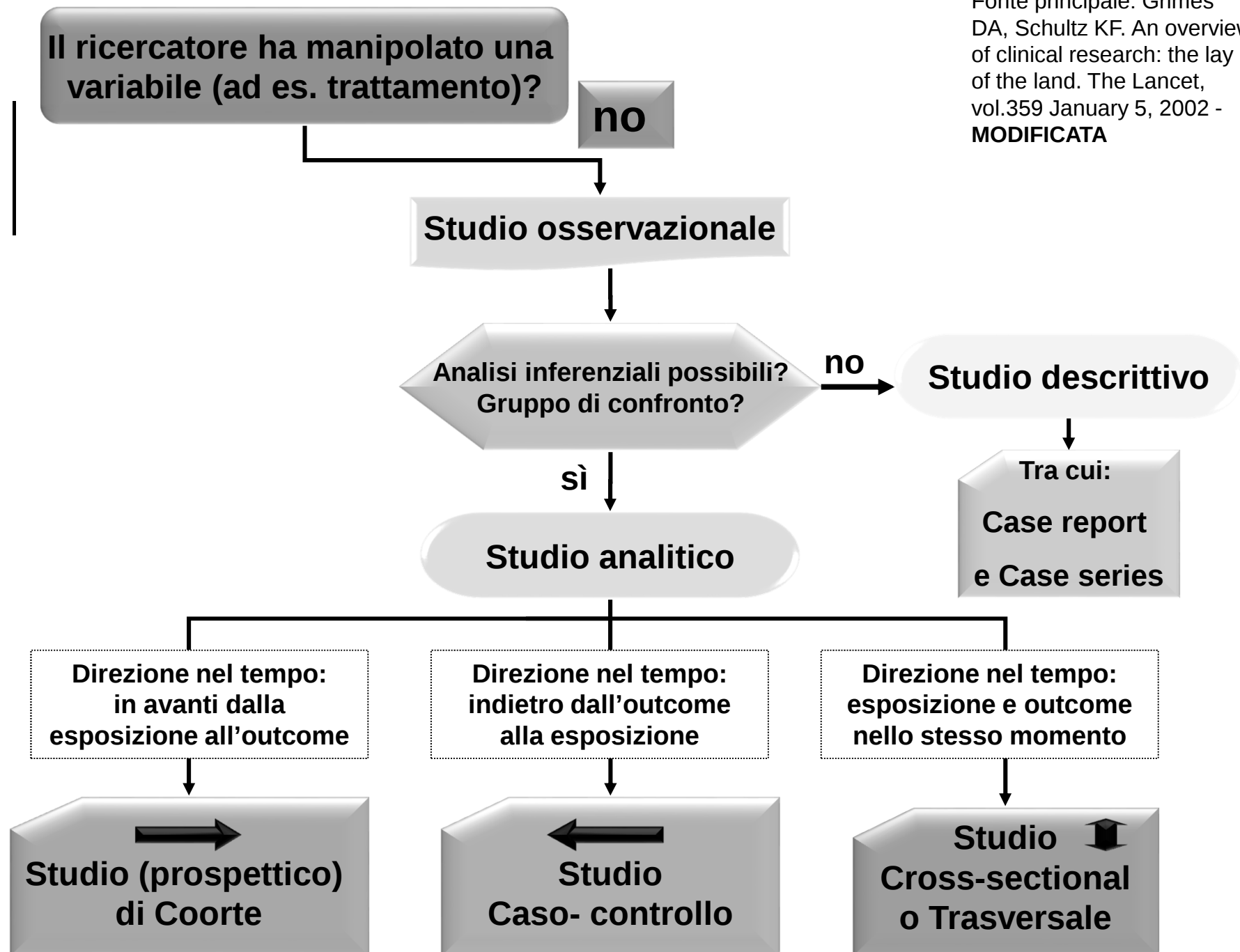
Secondo la comunità scientifica internazionale (Consort Statement) **non dovrebbe esserci più spazio per gli studi non randomizzati**, a causa dell'elevato rischio di bias.

- 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

- 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



STUDI OSSERVAZIONALI



Trasversali o cross-sectional

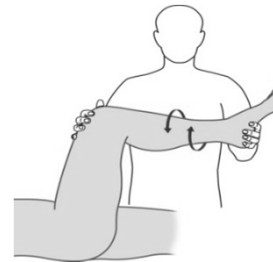
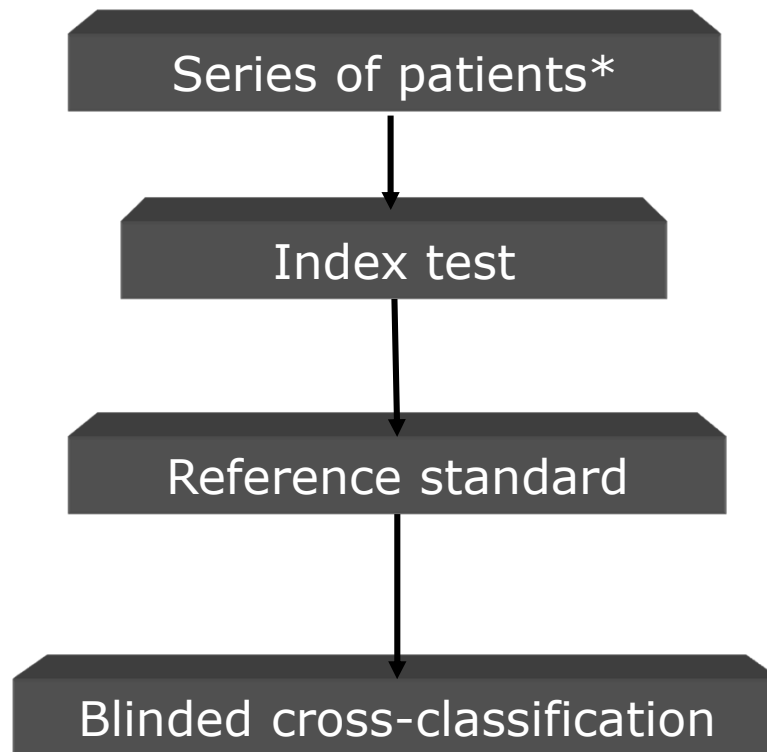
in **epidemiologia**, sono una sorta di fotografia. Rilevano la presenza o assenza di una malattia/problema o la presenza o assenza di una esposizione **in un determinato momento**, sono infatti **studi di prevalenza**. Non consentono di stabilire un rapporto causa-effetto tra fattore di rischio e patologia.

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



Un solo momento nel tempo

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

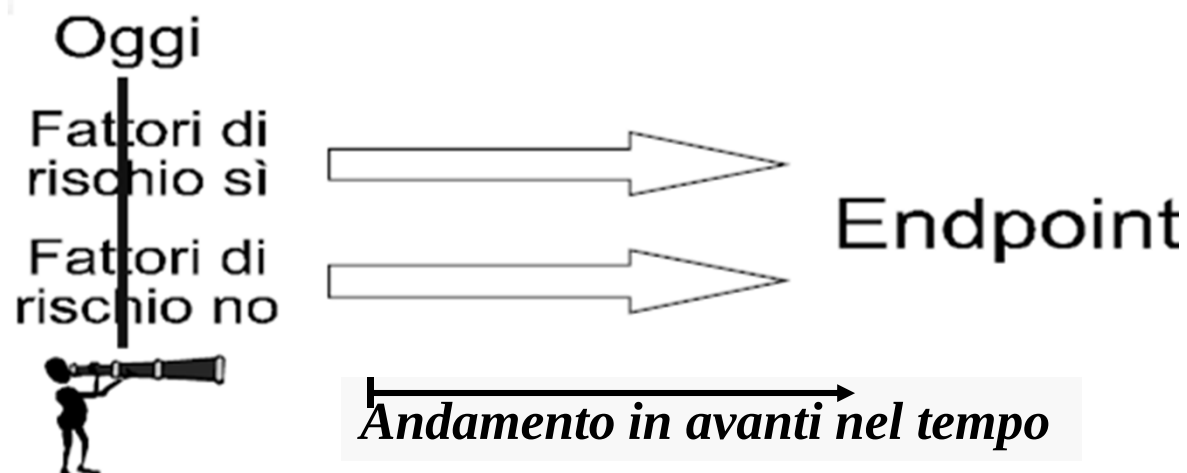
Tabella 1. Rischio di bias e giudizio di applicabilità nel QUADAS-2

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 non ricevono il test in studio lo standard di riferimento sono stati esclusi dalla tabella 2 x 2 (si veda il diagramma di flusso) Descrivere l'intervallo tra test in studio e lo standard di riferimento, oltre a qualsiasi intervento somministrato
Quesiti guida (sì, no, non chiaro)	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 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 (elevato, basso, non chiaro)	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 (elevato, basso, non chiaro)	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):

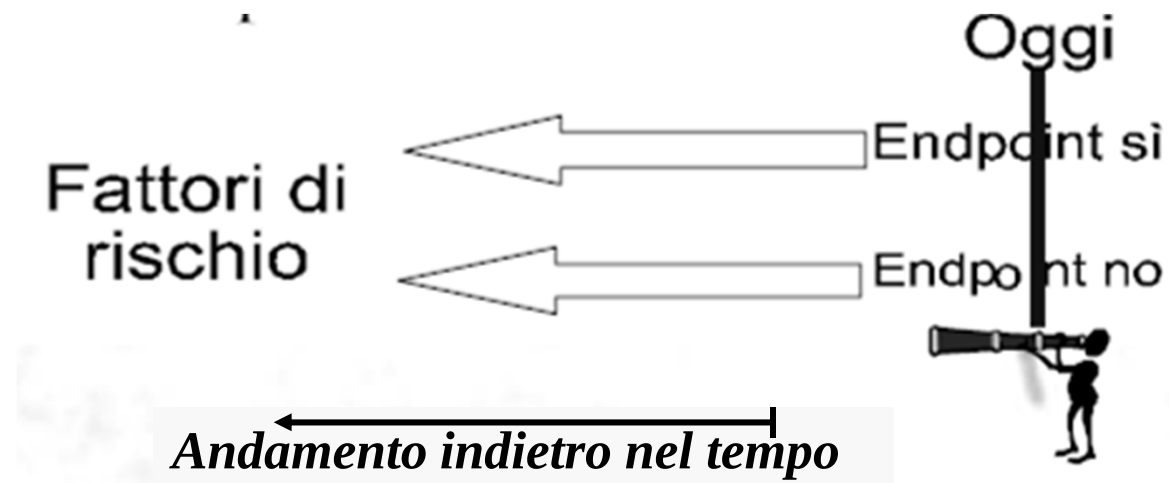
- **Senza coorte concorrente** (=un solo gruppo) studiano l'andamento (**prognosi**) di un determinato problema nel tempo
- **Con coorte concorrente** (due gruppi): studi prospettici che partendo dall'esposizione ai fattori di rischio/protettivi, o meno, verificano se insorge l'esito (**eziologia/rischio**)



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 **prospettici** si includono **persone** che ancora **NON hanno** sviluppato il **problema**, di cui parte **saranno nel futuro esposte** a un fattore di **rischio** → si va ad osservare in **avanti nel tempo** l'insorgenza del problema e se **insorge il problema** in modo **significativamente diverso** nel gruppo esposto al fattore di rischio

Negli studio di eziologia **retrospettivi** (caso-controllo) si prendono persone che **hanno il problema** (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**

Fattore prognostico $\neq$ 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. 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 in una **popolazione già malata**



Come?

APPROCCI

- Fenomenologico
- Etnografico
- Grounded theory
- ...

MODALITA'

- Interviste
- Focus group
- Analisi di documenti
- Osservazione passiva
- Osservazione partecipante

DISEGNI DI RICERCA MISTI

Uniscono nello stesso studio metodi quantitativi e qualitativi

Sequential Explanatory Design



Sequential Explanatory Design



Concurrent Triangulation Design

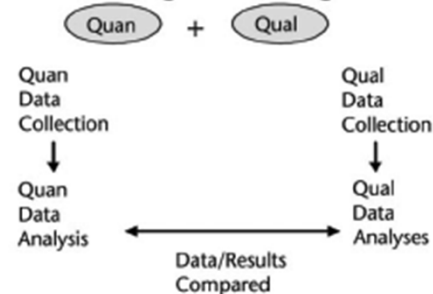


Figure.

Mixed methods designs. Quan=quantitative, qual=qualitative. Capital letters are used to denote priority in research design maps to specify the researcher's intentions concerning which type of data has priority in a given study (ie, Quan-qual, Qual-quan, Quan-Qual).

**| INVECE DEGLI STUDI CONDOTTI
DIRETTAMENTE SULLE PERSONE...**

Studi INTEGRATIVI O SECONDARI

Per superare i limite dovuti

- all'errore di tipo I o II
- all'imprecisione della stima dell'outcome
- al tempo necessario per reperire e leggere molti studi (e per valutarli criticamente)...

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



**Take home message*

Presentazione n. 03

Nella EBP è importante chiarire la propria domanda, perchè cambia la ricerca a cui rivolgerci

- Ricerca quantitativa
- Ricerca qualitativa



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