

C.I. di Metodologia clinica

Modulo 5.

I metodi per la sintesi e la comunicazione delle informazioni sulla salute

Obiettivo

Conoscere e utilizzare i principali strumenti per organizzare e descrivere le informazioni biomediche



Metodologia clinica 5.2 Disegno



I metodi per la produzione delle informazioni sulla salute

Alla fine di questa lezione dovrete essere in grado di:

- distinguere fra disegni osservazionali e sperimentali
- spiegare il concetto di probabilità



Quali domande per la pratica clinica?

Il tamoxifene è efficace nel ridurre la mortalità per epatocarcinoma?	Terapia
Il fumo di sigaretta aumenta il rischio di cancro del polmone?	Eziologia
L'assunzione di betacarotene riduce il rischio di cancro del polmone?	Prevenzione
La ricerca del PSA negli anziani asintomatici riduce il rischio di morte per cancro della prostata?	Diagnosi precoce
Le convulsioni febbrili nel bambino modificano la probabilità di sviluppare una qualche forma di epilessia?	Prognosi
L'uso di nimesulide comporta una maggiore tossicità epatica rispetto agli altri FANS?	Tossicità

Esposizione → Esito

Metodologia clinica 5.2 Disegno



Quali domande per la pratica clinica?

Il tamoxifene (esposizione) è efficace nel ridurre la mortalità per epatocarcinoma (esito)?
Il fumo di sigaretta (esposizione) aumenta il rischio di cancro del polmone (esito)?
L'assunzione di betacarotene (esposizione) riduce il rischio di cancro del polmone (esito)?
La ricerca del PSA (esposizione) negli anziani asintomatici riduce il rischio di morte per cancro della prostata (esito)?
Le convulsioni febbrili nel bambino (esposizione) modificano la probabilità di sviluppare una qualche forma di epilessia (esito)?
L'uso di nimesulide (esposizione) comporta una maggiore tossicità epatica rispetto agli altri FANS (esito)?

Metodologia clinica 5.2 Disegno



Quali domande per la pratica clinica?

1. Che prove esistono che un determinato intervento (**esposizione**) modifichi positivamente l'evoluzione della malattia (**esito**)? → **VALIDITA'**
2. Quanto sono applicabili alla pratica le prove di efficacia? → **GENERALIZZABILITA'**
3. Il trattamento è fattibile nella vostra pratica clinica? → **CLINICA**

Metodologia clinica 5.2 Disegno



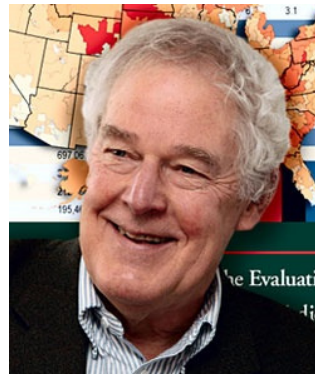
Quali domande per la pratica clinica?

1. Che prove esistono che un determinato intervento (**esposizione**) modifichi positivamente l'evoluzione della malattia (**esito**)? → **VALIDITA'**
 - Possiamo misurare se esiste un'associazione tra l'esposizione e l'esito?
 - Possiamo escludere che l'eventuale associazione osservata non sia in realtà un artefatto?
 - Quanto è forte l'associazione tra l'esposizione e l'esito?

Metodologia clinica 5.2 Disegno



David L Sackett and John E Wennberg *BMJ* 1997;315:1636



La nostra tesi è semplice: è la domanda che determina la strategia di ricerca più appropriata.



La domanda di studio va giustificata

- Perché si vuole studiare proprio quella domanda?
- Che cosa si sa sull'argomento?
- In che misura i risultati possono cambiare la conoscenza o la pratica clinica?



La domanda di studio va chiaramente definita

Definire la domanda di studio in modo che possa essere analizzabile in maniera corretta e non ambigua

- Trasformare concetti vaghi (es. fumare di meno, migliorare la prognosi) in definizioni operative che descrivono le misure che si possono fare e che saranno poi valutate
- Tradurre la domanda di studio in affermazioni relative ad attributi (ad es. la media) della popolazione

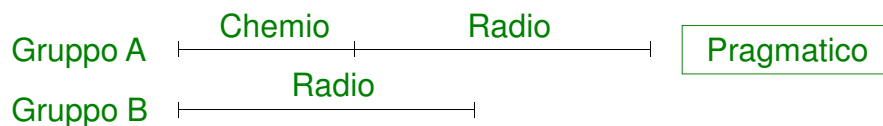
Metodologia clinica 5.2 Disegno



Qual è la domanda dello studio?



Quanto migliora la radioterapia se è preceduta da un farmaco radiosensibilizzante?

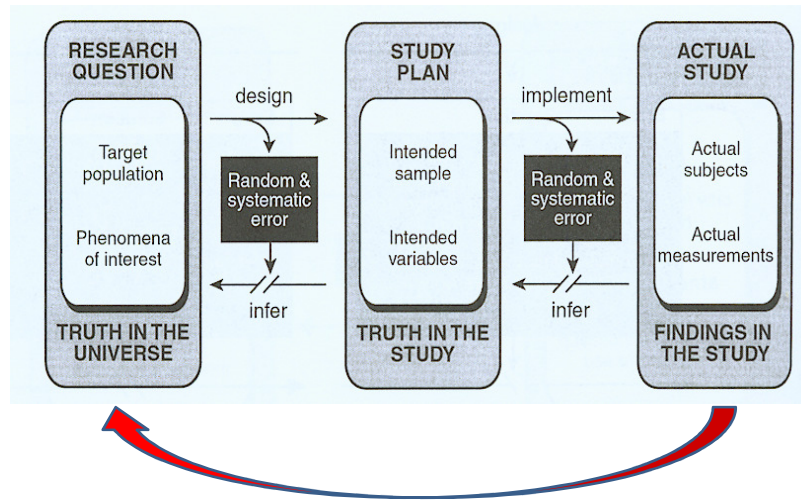


Clinicamente è più efficace la radioterapia da sola o preceduta da un farmaco radiosensibilizzante?

Metodologia clinica 5.2 Disegno



La struttura della ricerca clinica



Metodologia clinica 5.1



Metodologia clinica 5.2 Disegno



Come rispondere a queste domande?

Il **progetto (design)** è la struttura operativa dello studio che permette di giungere a risultati

- credibili
- riproducibili
- generalizzabili

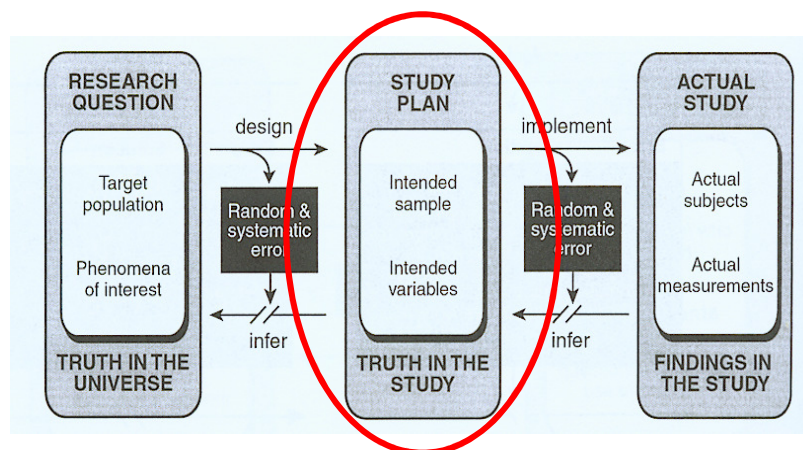
Il **protocollo** è lo strumento operativo dello studio

- pianificare correttamente lo studio
- documentare l'adeguato svolgimento dello studio

Metodologia clinica 5.2 Disegno



La struttura della ricerca clinica



L'attendibilità delle conclusioni dipende da come lo studio è stato progettato

Metodologia clinica 5.1



C.I. di Metodologia clinica

Modulo 5.

I metodi per la sintesi e la comunicazione delle informazioni sulla salute

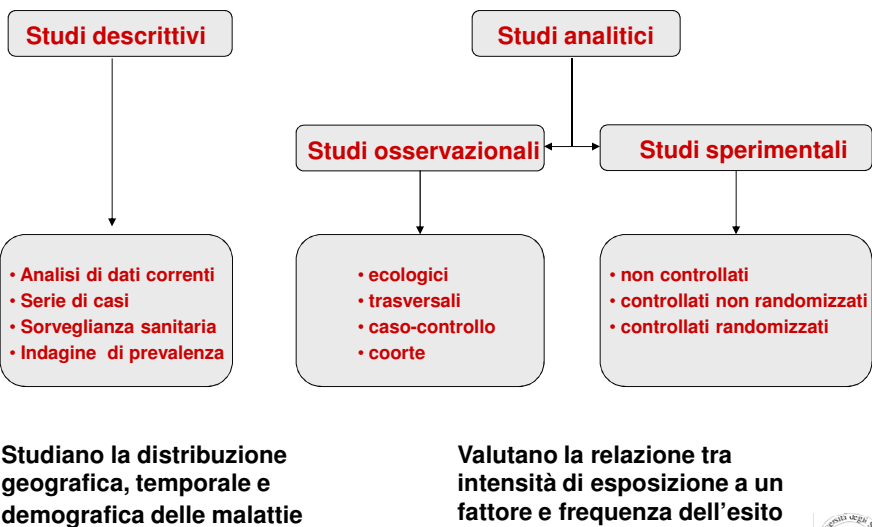
Studio osservazionale o sperimentale?



Metodologia clinica 5.2 Disegno



Disegni di studio



Metodologia clinica 5.2 Disegno



Studi osservazionali e sperimentali

STUDIO OSSERVAZIONALE

è studiato il decorso naturale dei fenomeni. I cambiamenti o le differenze in una o più variabili sono studiati in relazione a cambiamenti o differenze in altre variabili senza l'intervento del ricercatore

STUDIO SPERIMENTALE

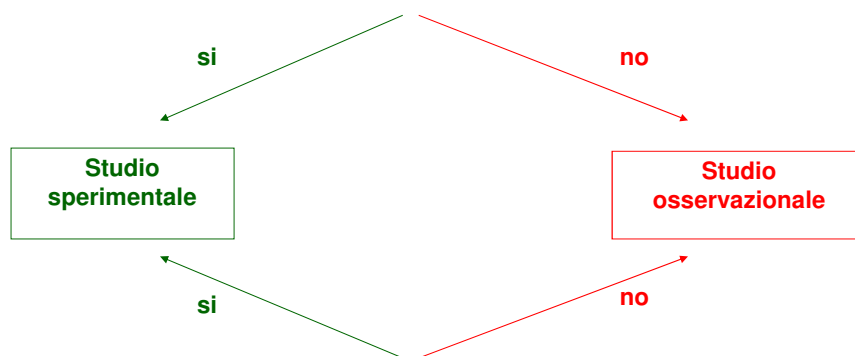
è condotto in condizioni controllate e implica la manipolazione di una o più variabili indipendenti (esposizione) per poterne determinare l'effetto su un'altra variabile dipendente (esito)

(Rothman KJ, S. Greenland, Modern Epidemiology, 1998)



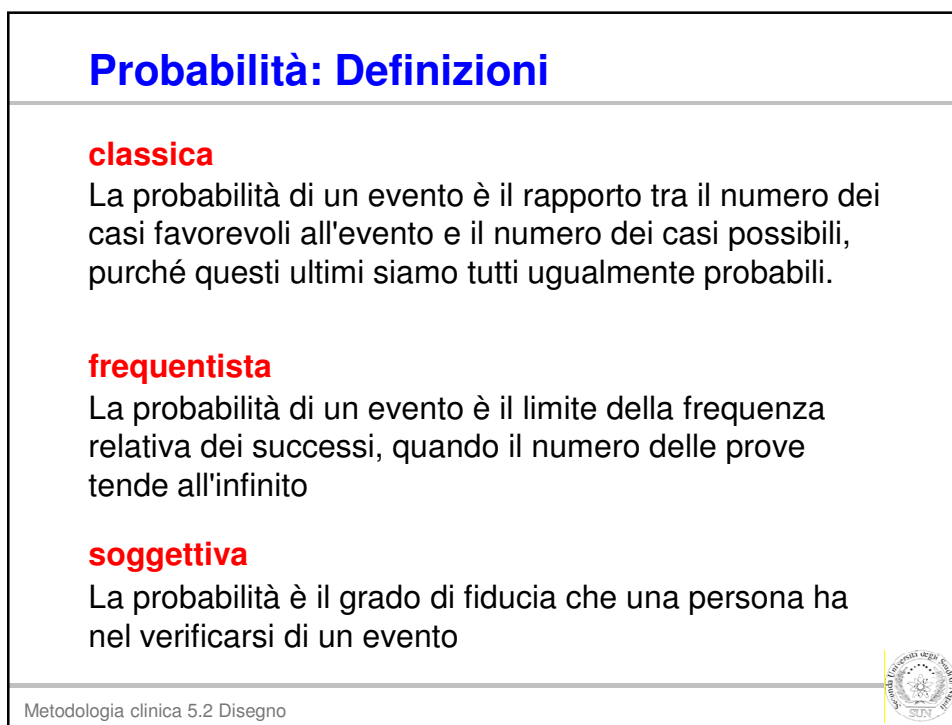
Nella valutazione degli interventi medici

L'intervento dipende dalla inclusione del paziente nello studio?



Il ricercatore controlla le modalità di somministrazione dell'intervento?





Probabilità: Definizioni

classica

La probabilità di un evento è il rapporto tra il numero dei casi favorevoli all'evento e il numero dei casi possibili, purché questi ultimi siano tutti ugualmente probabili.

frequentista

La probabilità di un evento è il limite della frequenza relativa dei successi, quando il numero delle prove tende all'infinito

soggettiva

La probabilità è il grado di fiducia che una persona ha nel verificarsi di un evento

Metodologia clinica 5.2 Disegno

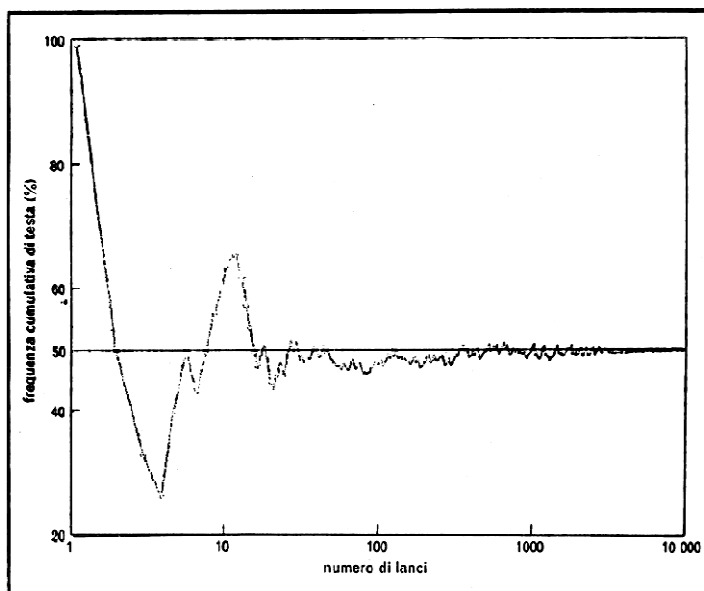


Fig.1 Frequenza della risposta 'testa' aumentando il numero di lanci. Aumentando il numero delle osservazioni, la frequenza relativa tende a un valore limite stabile, valore approssimato della probabilità di ottenere la risposta 'testa' in un singolo lancio della moneta.

Probabilità

- La probabilità che si verifichi almeno uno dei risultati possibili è uguale a 1
- La probabilità che non si verifichi nessuno dei risultati possibili è uguale a 0
- La probabilità che si verifichi un particolare risultato fra quelli possibili è compresa fra 0 e 1
- La probabilità che non si verifichi un particolare risultato è uguale a 1 meno la probabilità che si verifichi

Metodologia clinica 5.2 Disegno



Probabilità

Nel foglietto illustrativo di un farmaco antinfiammatorio, è riportata la seguente dicitura:

C'è una probabilità del 15% di avere una rash cutaneo (irritazione della pelle). In caso di arrossamento della pelle consultare il medico.

Come va interpretato questo avvertimento?

Ci aspettiamo che 15 persone su 100 che usano il trattamento presenteranno un rash cutaneo

Metodologia clinica 5.2 Disegno



Probabilità

C'è un'urna con 100 palline, 40 rosse e 60 bianche. Qual è la probabilità che, prendendo una pallina dall'urna, questa sia rossa?

0,40 (o 40%)

E' vero se:

- le palline sono tutte uguali
- non si guarda nell'urna

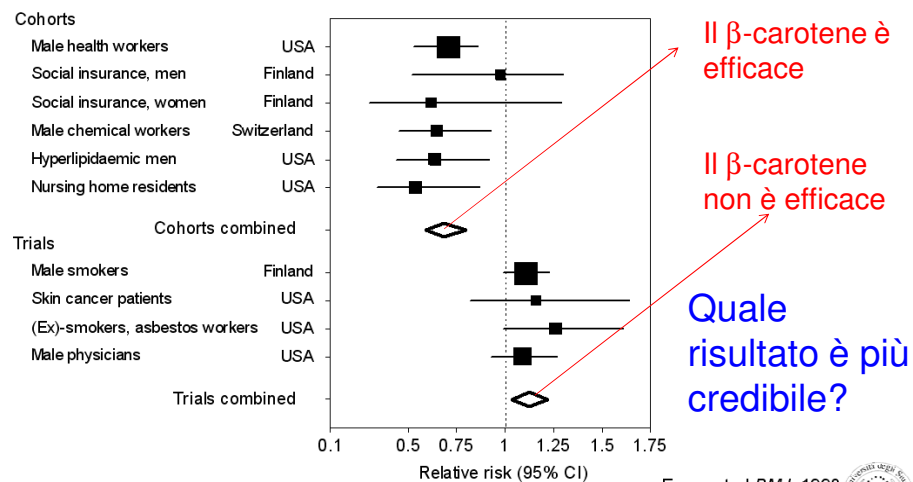
Cioè se è soltanto il caso a guidare l'occorrenza degli eventi

Metodologia clinica 5.2 Disegno



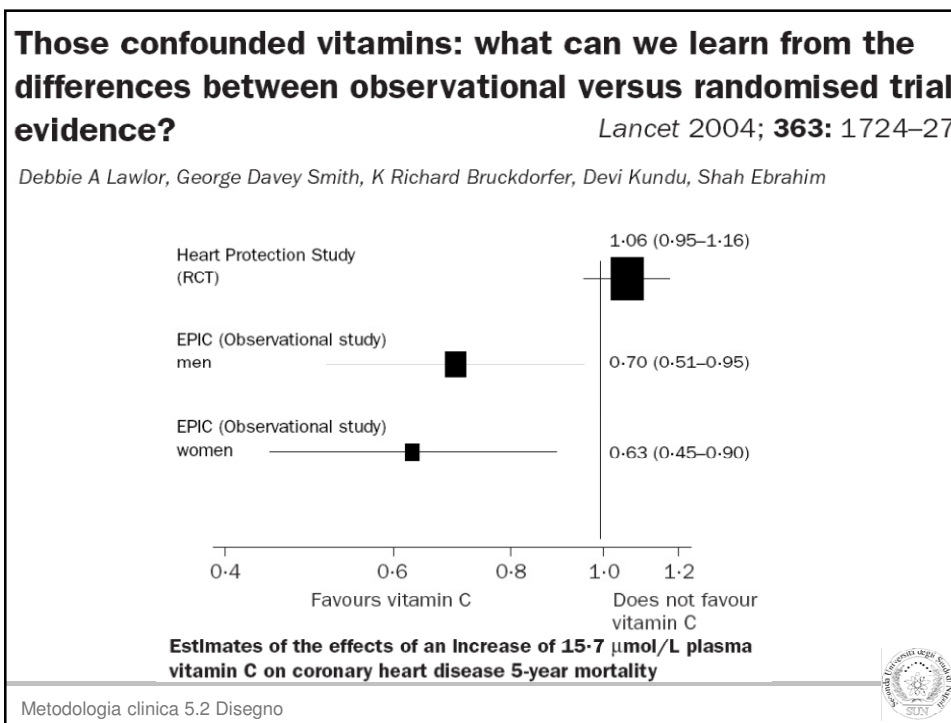
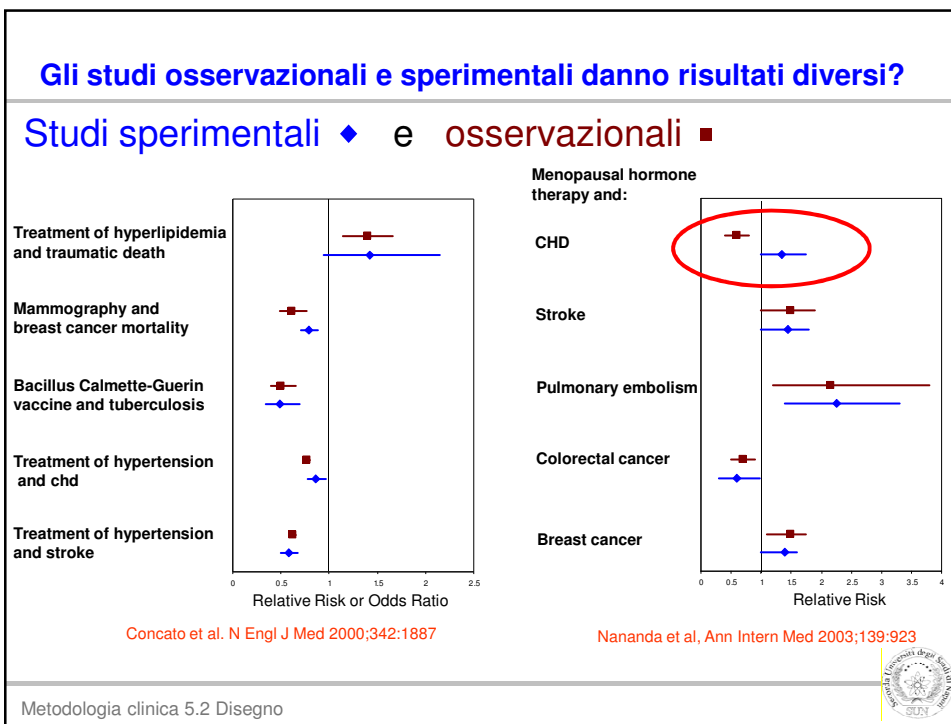
Gli studi osservazionali e sperimentali danno risultati diversi?

Assunzione di beta-carotene e mortalità cardiovascolare



Metodologia clinica 5.2 Disegno





Gli studi osservazionali ...

- ... hanno costi minori
- ... permettono di studiare popolazioni più ampie e più vicine alla realtà clinica
- ... sono di solito meno complessi

ma

“... nella ricerca non sperimentale il ricercatore non può controllare le circostanze dell’esposizione.....
un semplice confronto tra esposti e non esposti non rifletterà accuratamente l’effetto dell’esposizione....”

(Rothman KJ, S. Greenland, *Modern Epidemiology*, 1998)



Osservazionale o sperimentale?

Mann et al (1993) studiarono la relazione fra mortalità e ubriachezza fra gli automobilisti. Furono individuati 614 maschi, con un’età media di 36 anni (SD 11), denunciati per incidenti stradali commessi in stato di ubriachezza fra il 1973 e il 1978, di cui fu accertata la mortalità fino al 1986.

Bajos et. al (BMJ 2010) studiarono l’associazione fra indice di massa corporea (BMI, Body Mass Index) e attività sessuale in un campione casuale di 10.170 francesi (4.635 uomini e 5.535 donne) fra i 18 e i 69 anni di età.



Osservazionale o sperimentale?

Sanders et al. studiarono se la somministrazione di una singola dose annuale di 500.000 UI di colecalciferolo nelle donne anziane ad alto rischio di frattura riduceva il rischio di cadute o di fratture.

Hadithi M et al. (Ann Intern Med. 2007) si proposero di valutare in uno studio prospettico la performance di alcuni test sierologici, da soli o in combinazione, nella diagnosi della malattia celiaca. Lo studio era effettuato sui pazienti che si ricoveravano con indicazione di biopsia dell'intestino tenue per sospetto di celiachia.

