

Analisi critica della letteratura scientifica

Lezione 2

Come leggere l'articolo scientifico

Struttura dell'articolo

Introduzione

Perché è stato fatto?

Metodi

Come è stato condotto?

Risultati

Cosa si è trovato?

e Discussione

Cosa significano i risultati?

Domande preliminari

L'articolo ci interessa? → **Abstract**

Vale la pena leggerlo? → **Metodi**

L'interesse dell'articolo va valutato prima di leggerne i risultati



Qual è il problema?

Fasi logiche	Domande
Definizioni degli obiettivi	Che cosa vogliamo sapere ?
Generalizzabilità	Perché lo vogliamo sapere ? <ul style="list-style-type: none">• Conoscenza• gestione clinica• programmazione
Valutazione dell'evidenza disponibile	Che cosa si sa sull'argomento ?

RICORDATE...?

Introduzione

➤ Qual è l'obiettivo dello studio?

Che cosa vogliono sapere gli autori?

- La domanda dello studio è giustificata?

Perché lo vogliono sapere ?

- La domanda dello studio è rilevante sul piano:
 - ❑ della conoscenza?
 - ❑ della gestione clinica?
 - ❑ della programmazione sanitaria?

La domanda di studio deve essere formulata in modo tale da poter essere analizzata correttamente e in modo non ambiguo

Esempi (da Oxman et al. JAMA 1998)

Terapia

Il sumatriptan (**esposizione**) riduce l'intensità del dolore (**esito**) nei pazienti con emicrania ricorrente?

Diagnosi precoce

La ricerca del PSA (**esposizione**) negli anziani asintomatici riduce il rischio di morte per cancro della prostata (**esito**)?

Prognosi

Le convulsioni febbrili nel bambino (**esposizione**) modificano la probabilità di sviluppare una qualche forma di epilessia (**esito**)?

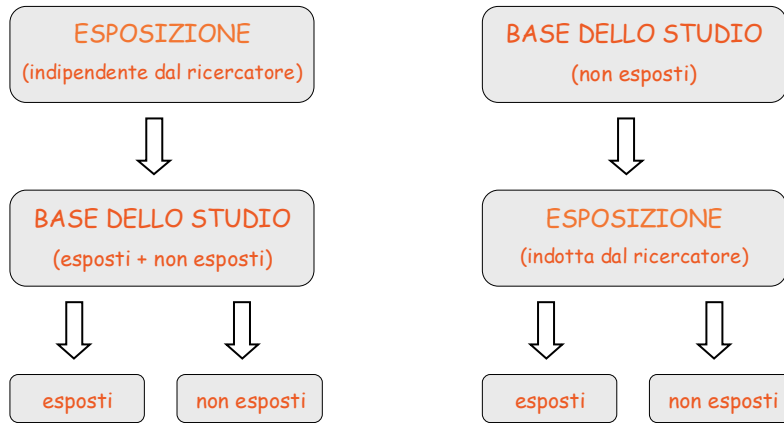
Danno

I β -agonisti (**esposizione**) modificano la probabilità di morte nei pazienti asmatici (**esito**)?

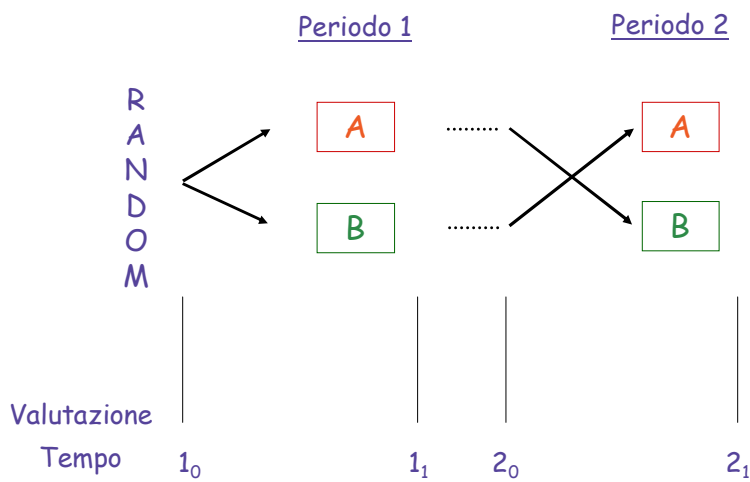
Metodi: quale disegno?

- Lo studio è osservazionale o sperimentale?
- Lo studio è controllato o non controllato?
- Lo studio è retrospettivo, prospettico o trasversale?
- E' uno studio di superiorità o di non inferiorità?
- I gruppi confrontati sono indipendenti o appaiati?
- Il disegno è adeguato a rispondere alla domanda di studio?

Studi osservazionali e sperimentali



Gli studi crossover



Qual è la struttura del problema ?

Le informazioni

- Quante variabili sono rilevate ?
- Quali variabili sono rilevate ?
- Le informazioni sono adeguate all'obiettivo ?
- Sono tutte necessarie ?
- Sono state omesse variabili rilevanti ?
- Gli strumenti di misura sono affidabili ?
- Le domande sono formulate in modo chiaro ?

RICORDATE ...?

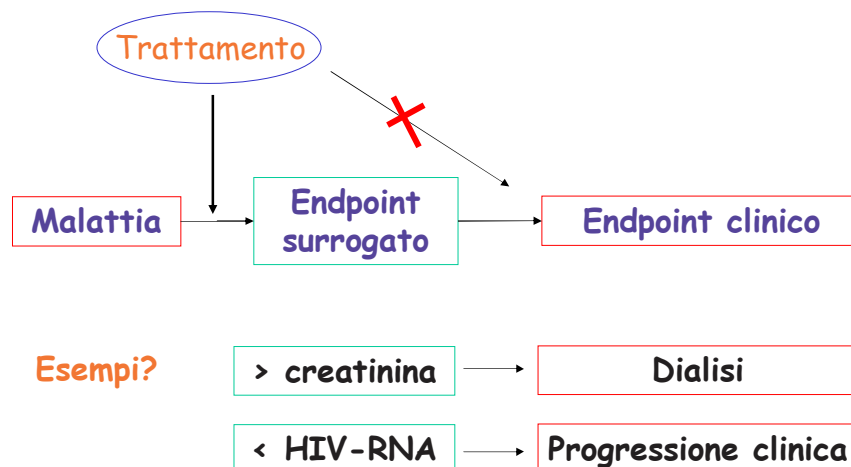
Metodi: quali interventi?

- Sono indicate modalità, dosi e tempistica di somministrazione di tutti gli interventi confrontati?
- Il controllo è un trattamento attivo o un placebo?
- Il trattamento di controllo è adeguato?
- E' riportato come sono assegnati i pazienti ai gruppi confrontati?
- Se lo studio è randomizzato sono riportate le modalità di randomizzazione?
- Se più di due, quali trattamenti sono confrontati?

Metodi: quali endpoint (esito)?

- Sono chiaramente gli endpoint primario e secondari utilizzati per valutare l'effetto?
- L'endpoint primario è un endpoint clinico importante o è un endpoint surrogato (sostitutivo)?
- L'endpoint primario è un endpoint combinato?
- E' riportato come sono stati misurati gli endpoint?
- La valutazione è in aperto o in cieco?

'Endpoint' clinici surrogati



'Endpoint' composti (o combinati)

Endpoint 'artificiali' costruiti integrando o combinando insieme più endpoint singoli in una qualche maniera clinicamente rilevante

L'evento si considera avvenuto se si osserva uno qualsiasi degli endpoint singoli

Esempio. Morte o infarto o intervento di rivascularizzazione chirurgica o percutanea

Esempio. Raddoppio della creatinina o necessità del ricorso alla dialisi

Metodi: quale follow-up?

- Sono indicate modalità e tempi delle visite di controllo?
- Ci sono differenze tra i gruppi confrontati?
- La durata del follow up è adeguata?
- E' riportato come sono state misurate le variabili?
- Le informazioni (dati di laboratorio, strumentali, ecc) sono rilevate in condizioni controllate o secondo la pratica clinica?

Qual è la struttura del problema ?

I soggetti in studio

Quali sono i soggetti studiati?

I soggetti studiati costituiscono tutto l'insieme possibile (Popolazione)?

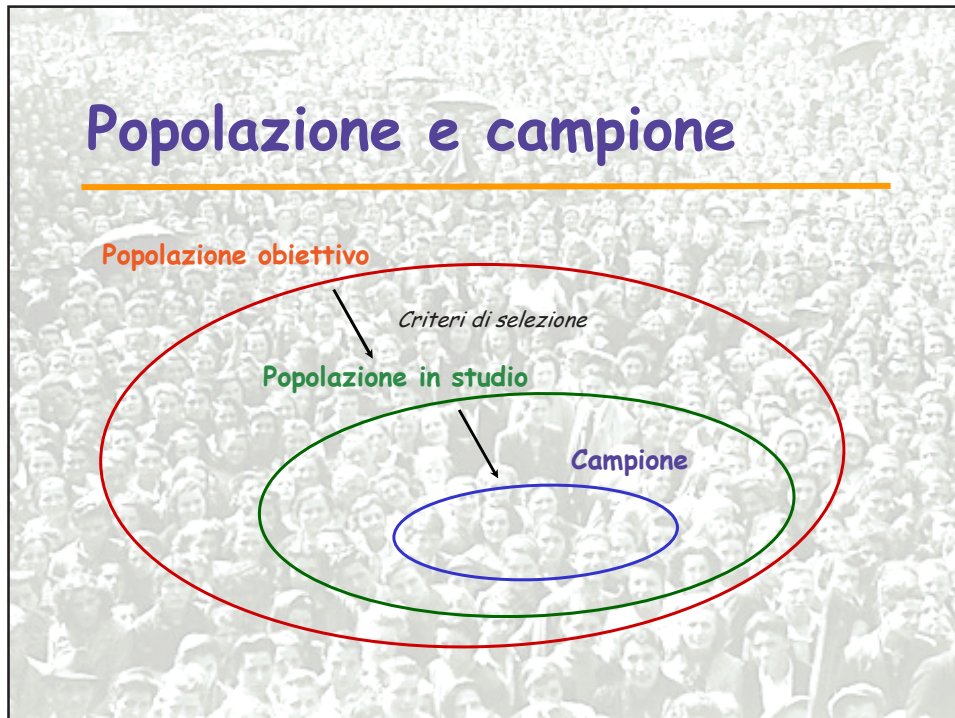
SI → Ci sono membri della popolazione non studiati?

NO → Come è stato scelto il campione?

RICORDATE ...?



Popolazione e campione



Analisi critica della letteratura scientifica: Come leggere la letteratura?

Criteri di inclusione

Poco selettivi

Minore omogeneità
Maggiore numerosità
Minore efficienza
Maggiore generalizzabilità

Molto selettivi

Maggiore omogeneità
Minore numerosità
Maggiore efficienza
Minore generalizzabilità

Metodi: quali e quanti soggetti?

- Sono riportati i criteri con cui sono selezionati i pazienti?
- Possono essere intervenuti vizi ('bias') di selezione, che rendono il campione 'non rappresentativo'?
- E' data giustificazione della numerosità dello studio?
- L'effetto ricercato è clinicamente rilevante?

Metodi: quali analisi statistiche?

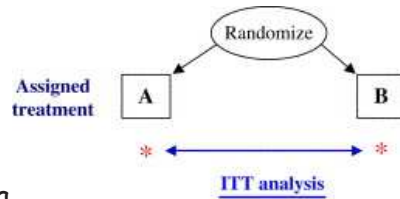
- E' riportato quale strategia di analisi è utilizzata per l'analisi (ITT, PP)?
- Sono indicate le analisi effettuate?
- Le analisi statistiche sono presentate in relazioni agli obiettivi dello studio?
- Le analisi statistiche impiegate sono corrette?
- Sono previste analisi multivariate?
- E' riportato se eventuali analisi aggiuntive erano pianificate 'a priori'?

Strategie di analisi

Intention-to-treat (ITT)

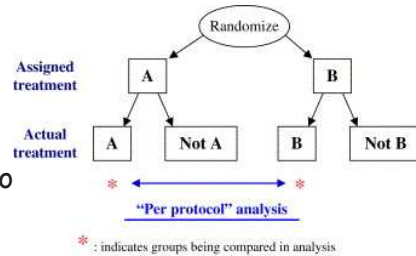
Sono valutabili tutti i malati randomizzati, che hanno assunto almeno una dose del trattamento assegnato e che hanno almeno una valutazione post-basale.

I malati sono analizzati secondo il trattamento assegnato



Analisi 'per protocol' (PP)

Sono valutabili solo i malati randomizzati, che hanno rispettato protocollo di studio

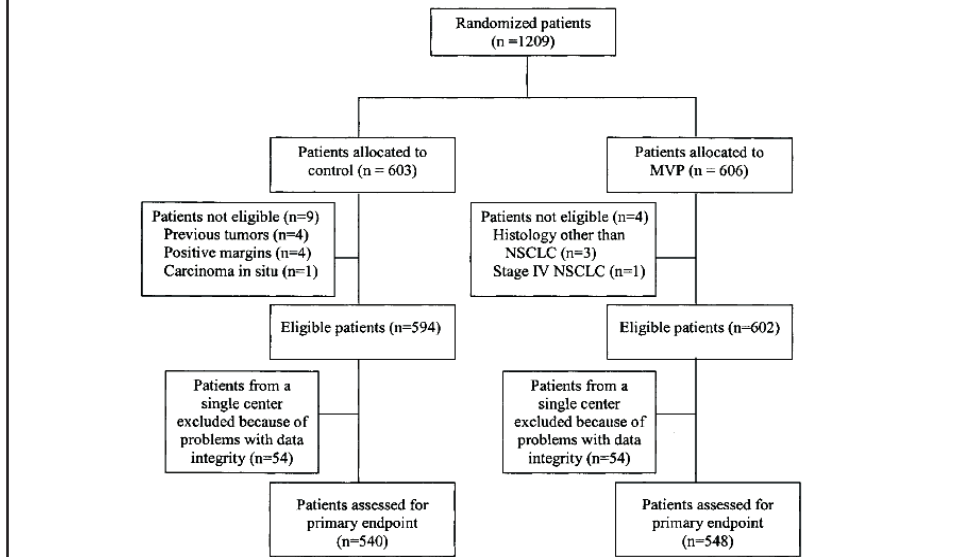


* : indicates groups being compared in analysis

Risultati (1)

- E' chiaro dall'articolo come si sono selezionati i soggetti da studiare (ad es. attraverso un diagramma di flusso)?
- E' riportato se ci sono soggetti esclusi dall'analisi e perché?
- Sono riportate le caratteristiche dei soggetti studiati?
- Sono riportate eventuali differenze fra i gruppi nella valutazione degli endpoint, nelle modalità di follow up, nella somministrazione dei trattamenti?
- Queste differenze possono interferire con la domanda dello studio?

Randomized Study of Adjuvant Chemotherapy for Completely Resected Stage I, II, or IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer [J Natl Cancer Inst 2003;95:1453-61]



Analisi critica della letteratura scientifica: Come leggere la letteratura?

Risultati (2)

- Sono state effettuate analisi per correggere le eventuali differenze sistematiche fra i gruppi?
- Sono state effettuate analisi aggiuntive (per sottogruppi, intermedie) non previste dall'inizio?
- Quali misure di effetto sono riportate? E' comunque possibile calcolare quelle non riportate?
- Sono riportati gli opportuni intervalli di confidenza?
- Le tabelle e i grafici sono chiari?

Interpretazione dei risultati

In particolare:

- State attenti all'uso di un gruppo di controllo inadeguato
- State attenti all'uso di endpoint composti
- State attenti a effetti di piccola entità
- State attenti alle analisi di sottogruppi

Montori VM et al. Users' guide to detecting misleading claims in clinical research reports. Br Med J 2004; 329: 1093-6

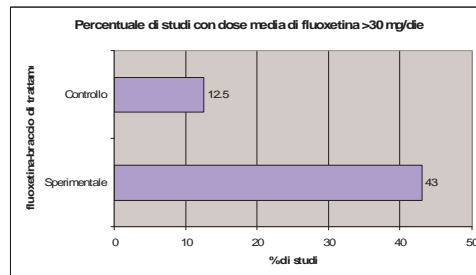


European Journal of Clinical Pharmacology
Publisher: Springer Berlin / Heidelberg
ISSN: 0031-6970 (Paper) 1432-1041 (Online)
DOI: 10.1007/s00228-002-0497-7
Issue: Volume 58, Number 6
Date: September 2002
Pages: 379 - 386

Fluoxetine dose and outcome in antidepressant drug trials

Corrado Barbui, Matthew Hotopf, Silvio Garattini

Results. The systematic search yielded 103 randomised trials. Studies in which fluoxetine was the experimental drug adopted a higher dose regimen than group-2 studies. I

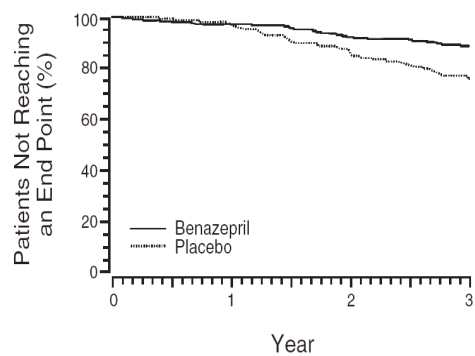


EFFECT OF THE ANGIOTENSIN-CONVERTING-ENZYME INHIBITOR BENAZEPRIL ON THE PROGRESSION OF CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY

GIUSEPPE MASCHIO, M.D., DANIELE ALBERTI, M.D., GÉRARD JANIN, M.D., FRANCESCO LOCATELLI, M.D., JOHANNES F.E. MANN, M.D., MARIO MOTOLESE, M.D., CLAUDIO PONTICELLI, M.D., EBERHARD RITZ, M.D., PIETRO ZUCHELLI, M.D., AND THE ANGIOTENSIN-CONVERTING-ENZYME INHIBITION IN PROGRESSIVE RENAL INSUFFICIENCY STUDY GROUP*

N Engl J Med 1996;334:939-45

Results. At three years, 31 patients in the benazepril group and 57 in the placebo group had reached the primary end point ($P < 0.001$).



NO. OF PATIENTS	
Benazepril	300 275 259 252 230 219 82
Placebo	283 252 236 217 198 179 53

primary end point was a doubling of the base-line serum creatinine concentration or the need for dialysis.

Renal Survival

Eighty-eight patients (31 in the benazepril group and 57 in the placebo group) reached the primary end point within three years: 86 patients had a doubling of the base-line serum creatinine concentration, and 2 required dialysis. Renal survival was significantly better in the benazepril group ($P < 0.001$) (Fig. 1).

The reduction in risk was greatest among the male patients; those with base-line urinary protein excretion above 1 g per 24 hours.

REDUCTION IN RISK % (95% confidence interval)

Creatinine clearance	53 (27 to 70)	
>45 ml/min	71 (21 to 90)	
≤45 ml/min	46 (12 to 67)	
Sex		
Male	56 (28 to 73)	n = 421
Female	40 (-59 to 77)	n = 162
24-Hr urinary protein excretion		
≤1 g	31 (-67 to 71)	
>1 to <3 g	53 (-14 to 81)	
≥3 g	66 (34 to 82)	

Discussione

- Le conclusioni degli autori sono coerenti con le premesse e i risultati?
- Lo studio aggiunge qualcosa alle evidenze precedenti?
- C'è un'analisi critica della letteratura preesistente?
- Sono indicati i possibili limiti dello studio?
- E' valutata la generalizzabilità dei risultati?
- Sono indicate le potenziali applicazioni cliniche dei risultati?

