

SESSIONE IV
“VIVAIO AME” - ARGOMENTI di METODOLOGIA



Gerarchia degli studi clinici: analisi critica e criteri di qualità


Roberto Attanasio

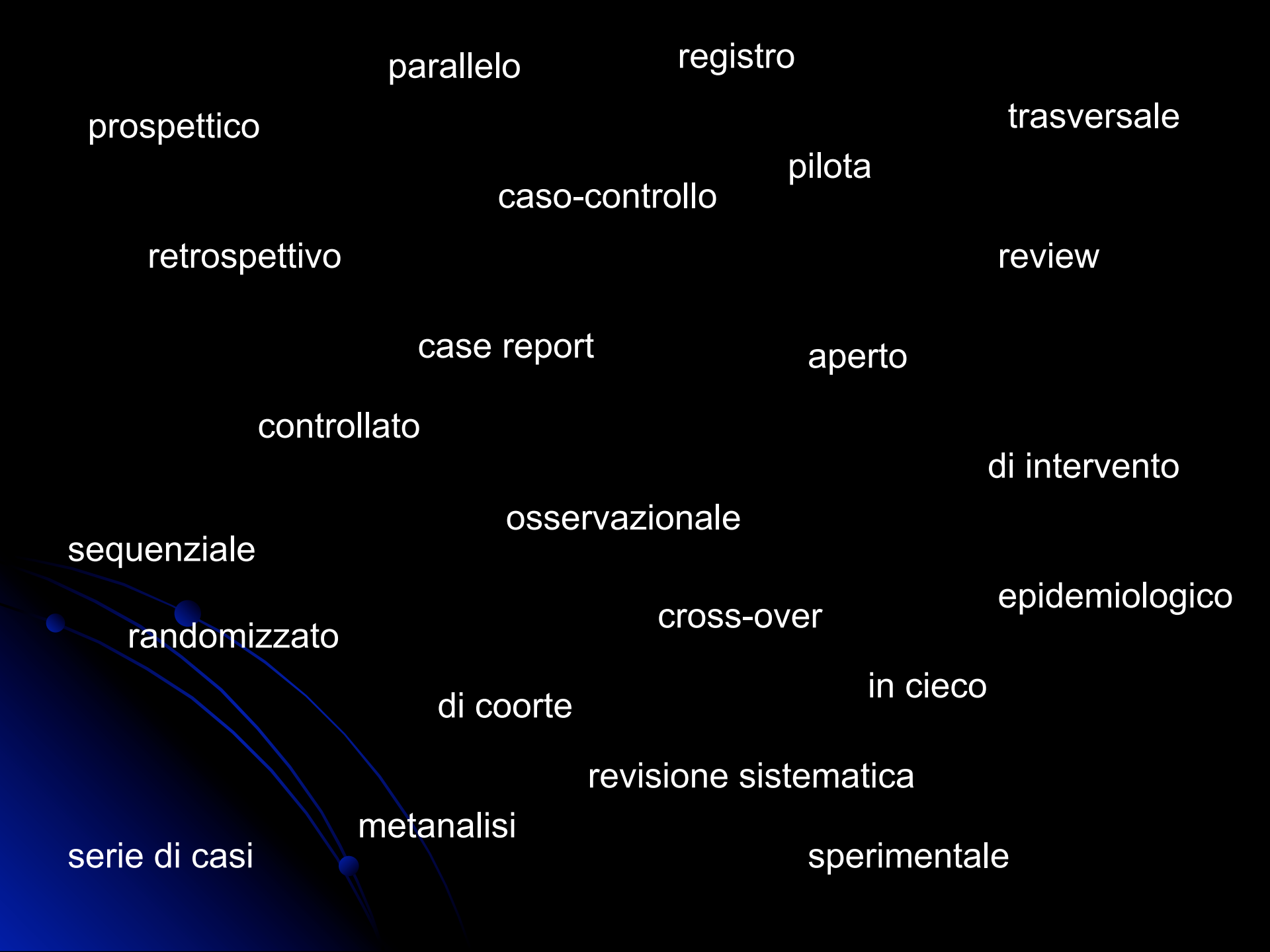
Ambulatorio di Endocrinologia, Istituto Galeazzi IRCCS, Milano

Coordinatore editoriale di Endowiki (www.endowiki.it)

Webmaster AME

Outline

- Classificazione degli studi clinici
 - Come progettare uno studio
 - Come valutare la qualità di uno studio
- 



Classificazione studi

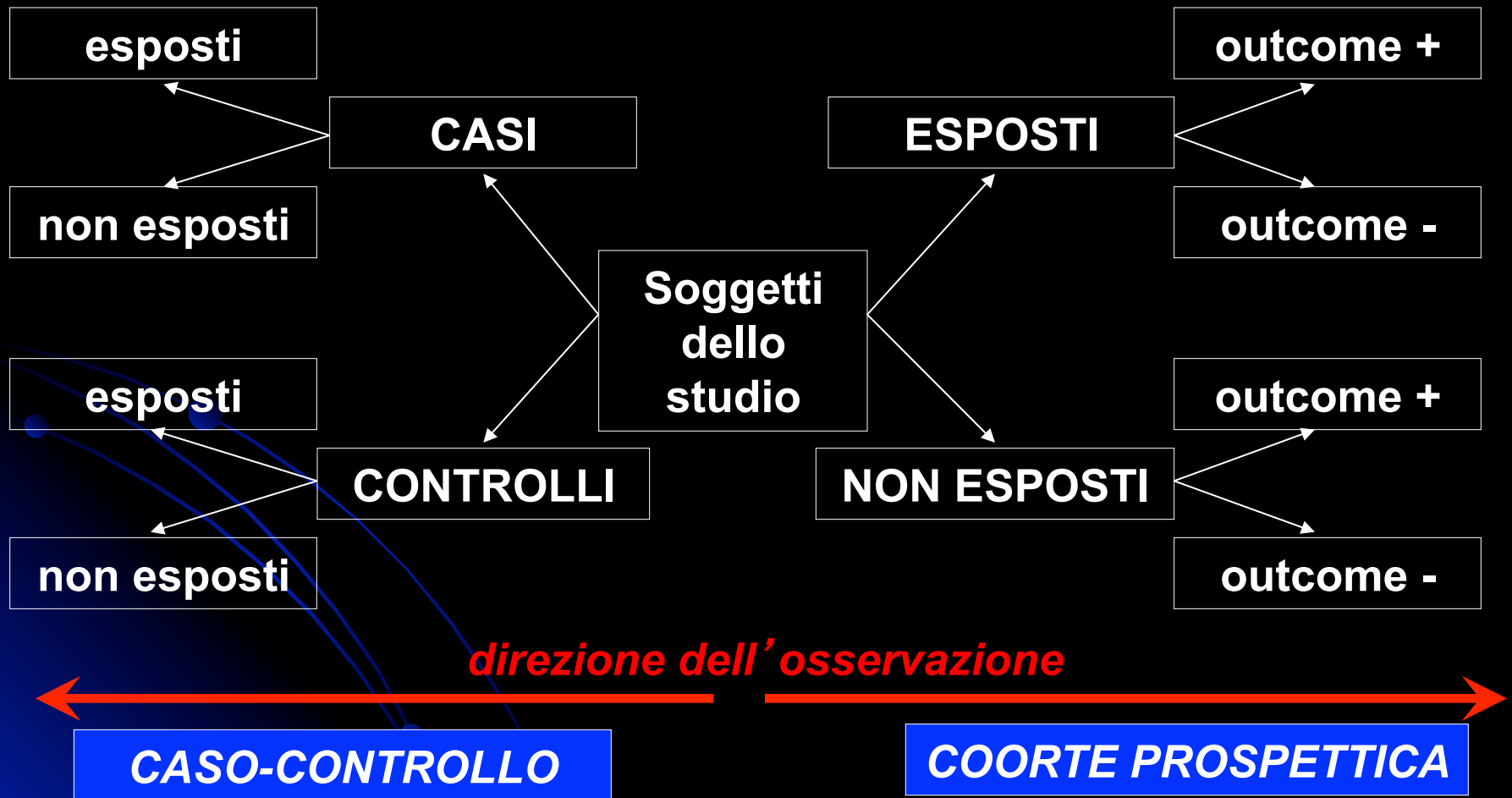
- Rispetto all'osservatore
 - Osservazionali
 - Di intervento o sperimentali
 - Rispetto al tempo
 - Trasversali
 - Longitudinali:
 - Retrospettivi
 - Prospettici
 - Rispetto alla casistica
 - Aperti
 - Controllati
 - Rispetto all'origine dei dati
 - Primari
 - Secondari:
 - Revisioni
 - Revisioni sistematiche
 - Metanalisi
 - Analisi economiche
 - Analisi decisionali
- 

Gli studi primari

- Osservazionali
 - Descrittivi
 - Case report
 - Serie di casi
 - Analitici
 - Caso-controllo
 - Coorte
 - Prospettici
 - Retrospektivi
 - Trasversali
- Sperimentali
 - Non controllati
 - Controllati
 - Non randomizzati
 - Randomizzati


Ricerca Primaria

STUDI OSSERVAZIONALI ANALITICI





Outline

- Classificazione degli studi clinici
 - Come progettare uno studio
 - Come valutare la qualità di uno studio
- 

Come disegnare uno studio

1. Identificare un quesito clinico



2. Identificare la metodologia corretta



Identificare la metodologia corretta per ogni tipo di quesito clinico

Eziologico (quali sono i fattori di rischio per questa malattia ?)

→ Studi di coorte e Studi caso-controllo

Diagnostico (questo test è migliore, equivalente o peggiore di quest'altro ?)

→ Studi trasversali

Prognostico (qual è la storia naturale di questa malattia?)

→ Studi longitudinali di coorte

Terapeutico (questo trattamento è efficace, rispetto al non trattamento o al trattamento standard?)

→ Studi randomizzati e controllati

Come disegnare uno studio-2

3. Identificare il campione:

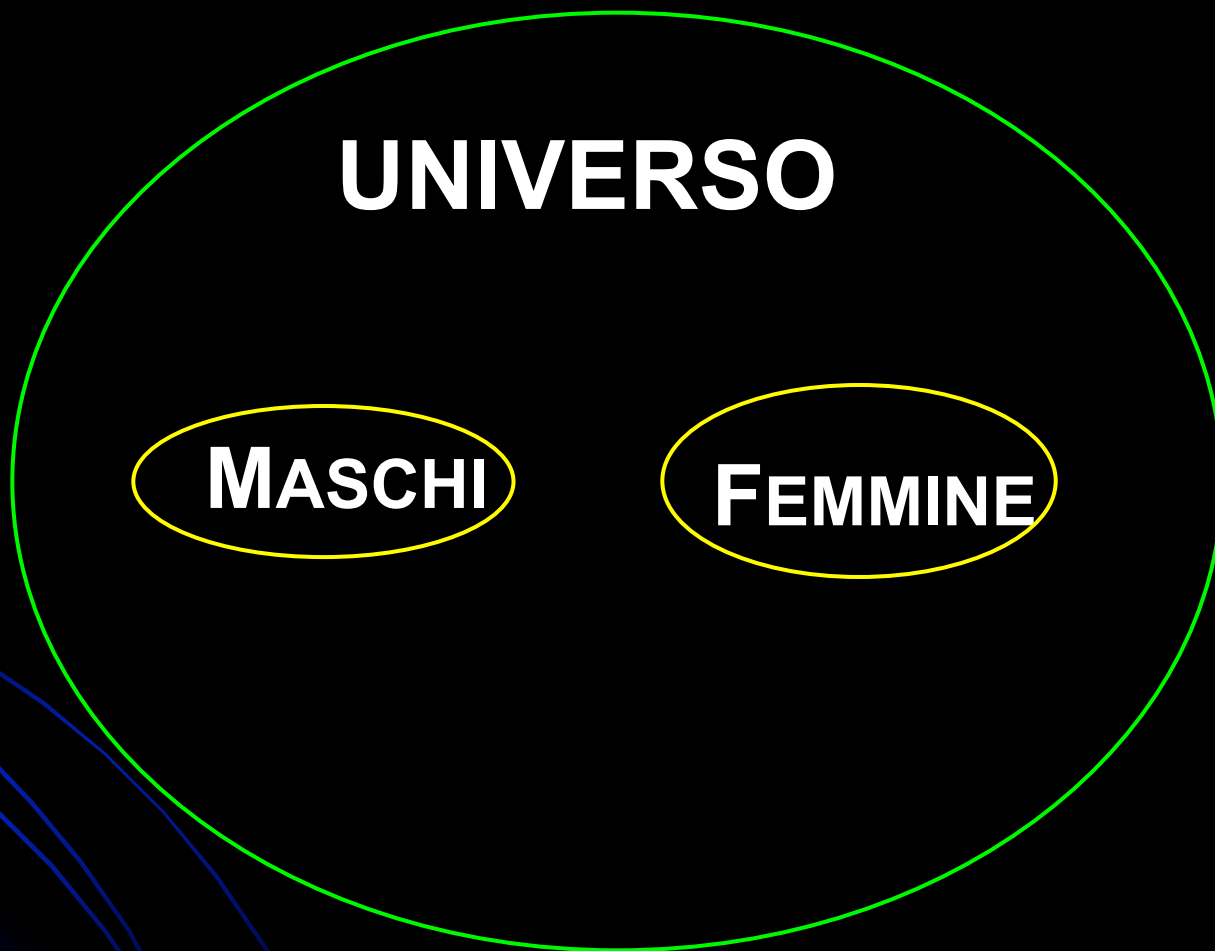
a. Caratteristiche: criteri inclusione/esclusione

b. Numerosità (potenza)

4. Identificare i controlli

Il problema della scelta del campione

Selezione ← → Bias



FEMMINE

I trimestre

Gravidanza

50-65 anni

18-50 anni

> 65 anni

6-18 anni

> 80 anni

0-6 anni

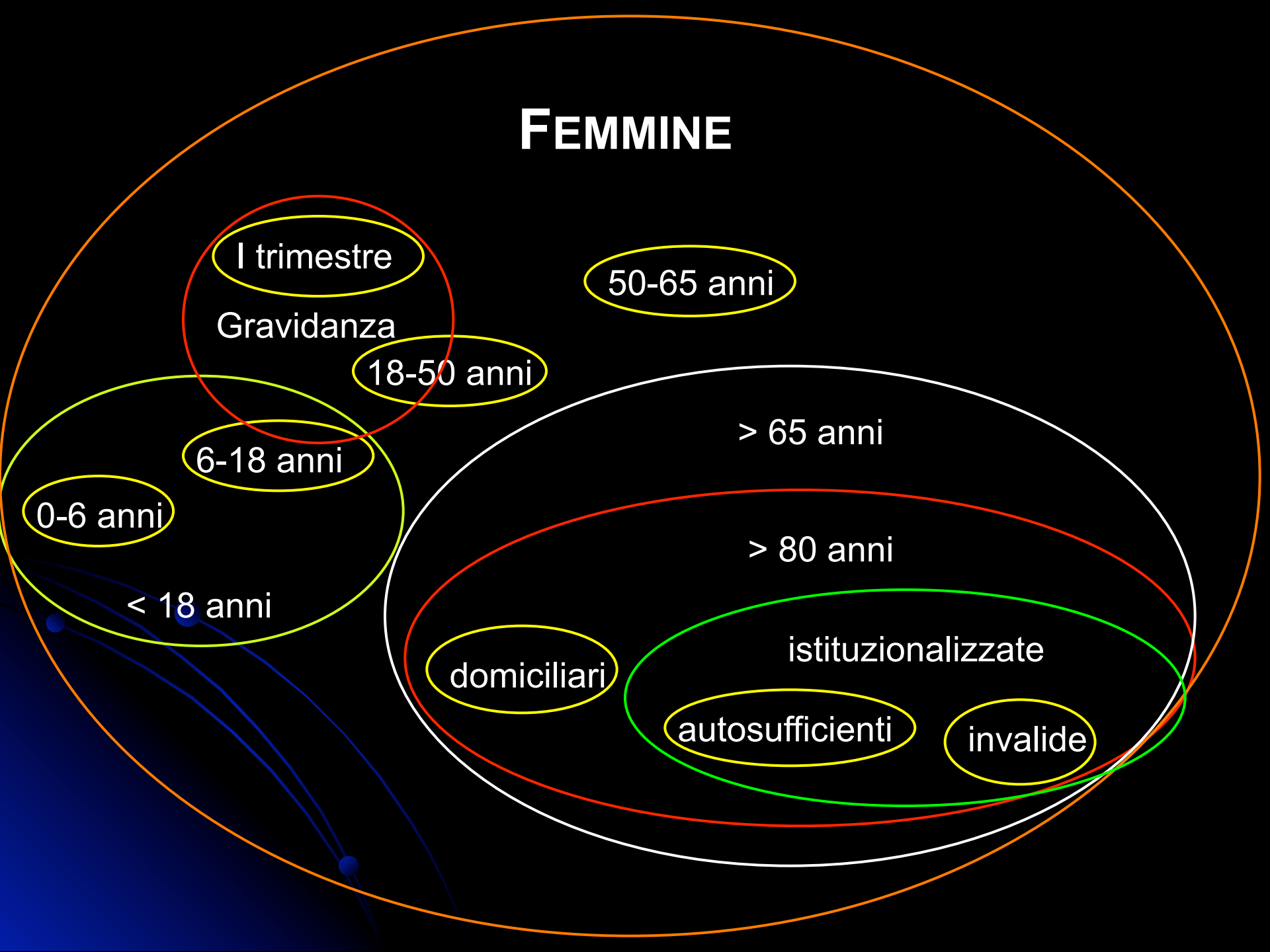
< 18 anni

domiciliari

istituzionalizzate

autosufficienti

invalidi

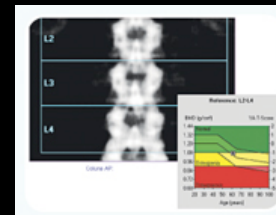


Come disegnare uno studio-3

5. Identificare gli endpoint:

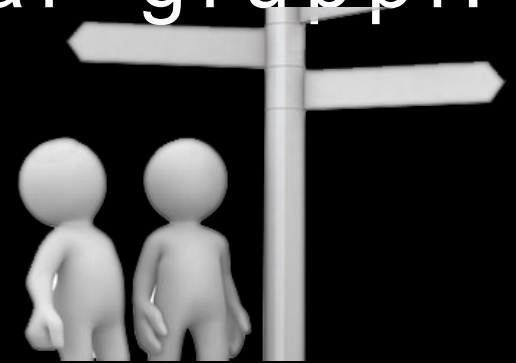
- oggettivi o soggettivi (dolore, QOL)
- forti o surrogati

	endpoint		
	surrogato	intermedio	forte
M a l a t t i a aterosclerotica	Colesterolemia	Spessore placca	IMA/ictus/morte
Osteoporosi	Marker biochimici	BMD	Fratture



Come disegnare uno studio-4

6. Attribuire i soggetti ai gruppi:
randomizzazione
7. Protocollo: cosa e quando
8. Come raccogliere e gestire i dati: missing,
errori, ecc
9. Come analizzare i dati: intention to treat,
variabili di confondimento
10. Come interpretare i risultati



Come analizzare i dati: il test statistico appropriato

- Distribuzione: simmetrica o no (test parametrici o no)
- Descrittivo: raggruppamento e dispersione
- Outlier
- Inferenziale: differenze e significatività, correlazioni, predittività
- Post-hoc
- Errori
- p

Come disegnare uno studio

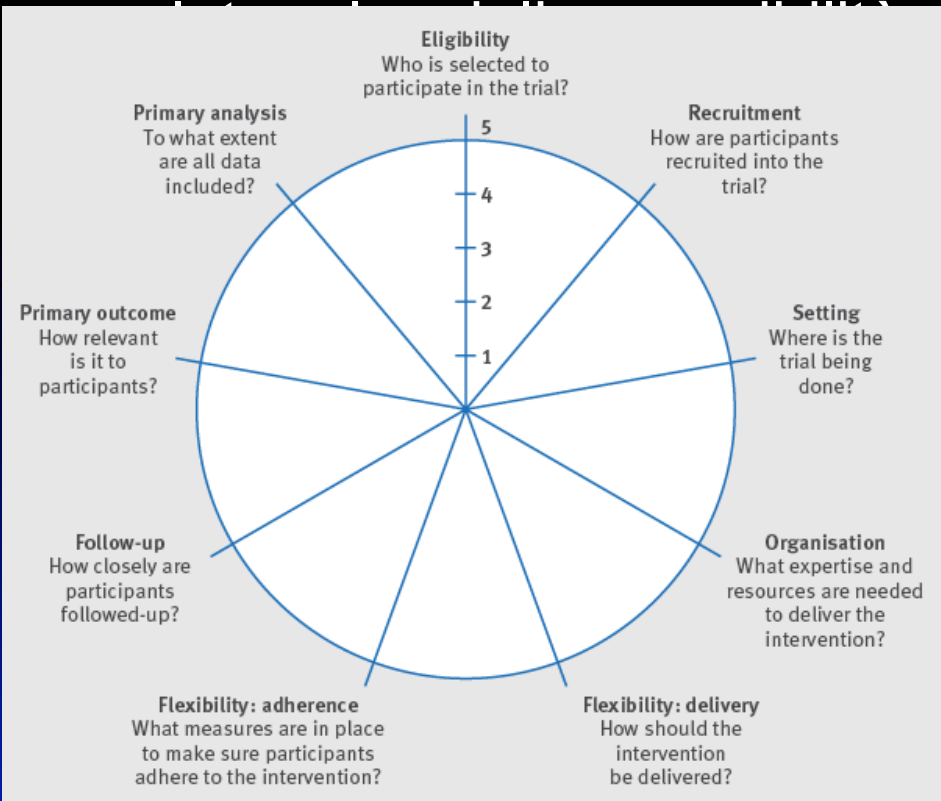


Studio esplicativo
(mondo ideale):

fornisce alla questione da


Studio pragmatico
(mondo reale):

situazione abituale, mirato
all'aiuto nel processo
decisionale o a decidere se
praticare un intervento



PRECIS-2
(*BMJ* 2015, 350: h2147)

Outline

- Classificazione degli studi clinici
 - **Come progettare uno studio**
 - Come valutare la qualità di uno studio
- 

Strumenti per la valutazione formale degli studi

Disegno	Check-list di qualità	Check-list di reporting
Linee guida	GRADE	AGREE
Revisione sistematica e metanalisi	AMSTAR	PRISMA
RCT	JADAD	CONSORT
Studio di coorte e caso-controllo		STROBE

Valutazione lavori diagnostici

- **STARD 2015 per i lavori originali:** 30 item che servono a verificare in modo obiettivo la correttezza procedurale di tutto il processo (*Evidence 2016,8: e1000129*)
- **QUADAS-2 per le revisioni sistematiche:** 16 item (*Evidence 2016,8: e1000130*)



AGREE (www.agreetrust.org/)

- **Dominio 1 – Obiettivi e ambiti di applicazione**
 - obiettivi generali descritti in modo specifico?
 - quesiti sanitari descritti in modo specifico?
 - popolazione *target* descritta in modo specifico?
- **Dominio 2 – Coinvolgimento portatori d'interesse**
 - gruppo elaboratore include tutte le categorie professionali rilevanti?
 - presi in considerazione punti di vista e preferenze della popolazione *target* ?
 - identificati con chiarezza gli utenti?

AGREE-2

• Dominio 3 – Rigore metodologico

- utilizzati metodi sistematici per ricercare le evidenze scientifiche?
- descritti con chiarezza criteri per selezionare evidenze scientifiche?
- descritti punti di forza e limiti delle evidenze scientifiche?
- descritti metodi utilizzati per formulare le raccomandazioni?
- considerati benefici e rischi dell'applicazione raccomandazioni?
- legame esplicito tra raccomandazioni ed evidenze scientifiche?
- la LG è stata valutata da esperti esterni?
- descritta la procedura per l'aggiornamento?

• Dominio 4 – Chiarezza espositiva

- raccomandazioni sono specifiche e non ambigue?
- chiara descrizione delle diverse opzioni per gestire la condizione clinica
- raccomandazioni principali facilmente identificabili?

AGREE-3

- **Dominio 5 – Applicabilità**
 - descrizione di fattori facilitanti e ostacoli per l'applicazione delle raccomandazioni?
 - suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni?
 - considerate le potenziali implicazioni sulle risorse conseguenti all'applicazione delle raccomandazioni?
 - forniti indicatori per il monitoraggio (*Audit*)?
- **Dominio 6 – Indipendenza editoriale**
 - contenuti non influenzati da eventuali *sponsor* istituzionali o commerciali?
 - eventuali conflitti d'interesse esplicitamente dichiarati e adeguatamente governati?

PRISMA

- 27 items per valutare revisioni sistematiche e metanalisi

PLoS Med 2009;6:e1000097
BMJ 2016;352:i157

CONSORT (www.consort-statement.org/)

1. Identificazione come RCT dal titolo
2. Abstract strutturato
3. Introduzione con background scientifico e razionale
4. Esplicitazione obiettivi e ipotesi
5. Descrizione del disegno sperimentale e dell'allocazione dei soggetti
6. Modifiche (e spiegazione) dopo l'inizio dello studio

CONSORT-2

7. Criteri di inclusione/esclusione
8. Setting
9. Interventi dettagliati in ogni gruppo
10. Definizione dettagliata degli outcome principali e secondari
11. Variazione motivata degli outcome dopo l'inizio dello studio
12. Determinazione della numerosità del campione

CONSORT-3

13. Spiegazione delle analisi intermedie e criteri di interruzione
14. Metodo di randomizzazione
15. Tipo di randomizzazione
16. Meccanismi per implementare la
 - randomizzazione
17. Chi ha assegnato i partecipanti ai gruppi
18. Cecità e suoi livelli

CONSORT-4

19. Metodi statistici impiegati per valutare gli outcome primari e secondari
20. Metodi per ulteriori analisi (sottogruppi)
21. Numero in ogni gruppo di randomizzati, trattati e analizzati
22. Perdite ed esclusioni (motivate) per ogni gruppo
23. Date di inizio e fine arruolamento e durata follow-up
24. Motivo di interruzione dello studio

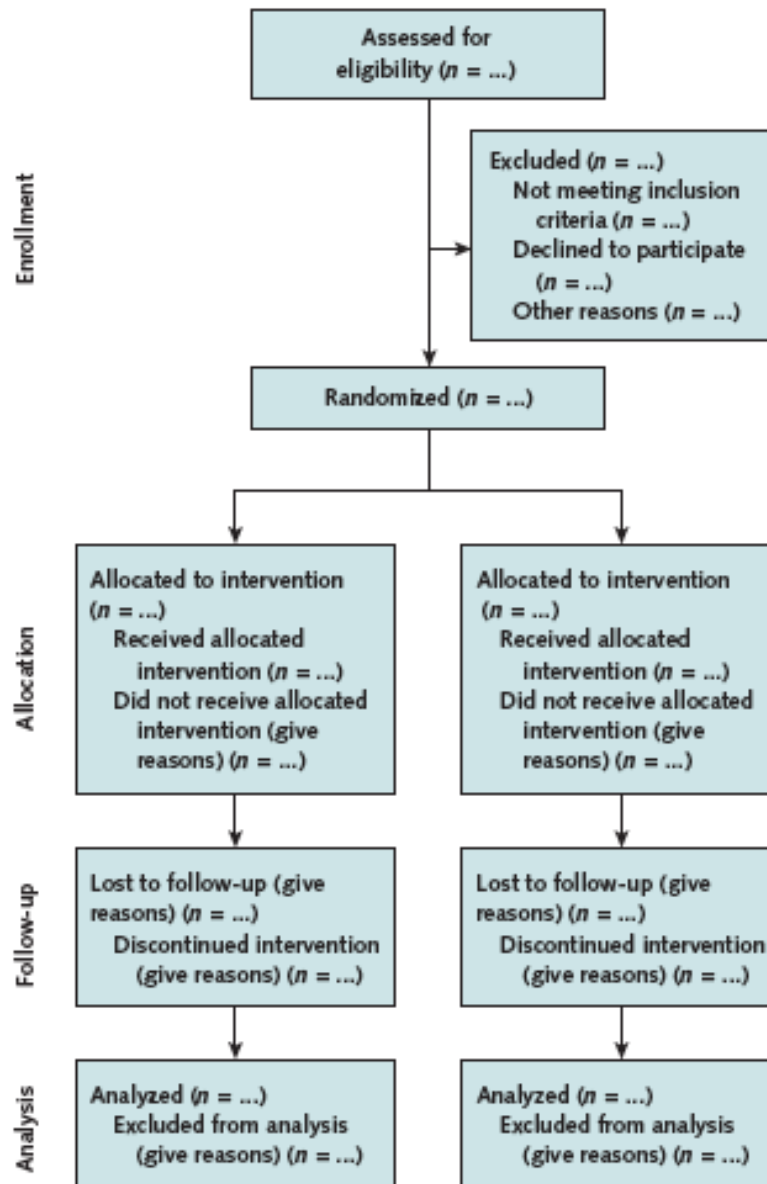
CONSORT-5

- 25. Caratteristiche demografiche e cliniche basali
- 26. Numero di partecipanti incluso in ogni analisi per ogni gruppo
- 27. Risultati per outcome primari e secondari per ogni gruppo con IC 95%
- 27. Per esiti binari, presentazione come dato assoluto e relativo
- 28. Per le altre analisi, distinguere quelle predefinite da quelle esplorative
- 29. Effetti indesiderati o dannosi in ogni gruppo

CONSORT-6

- 31. Discutere limitazioni, possibili bias, imprecisioni
- 32. Discutere generalizzabilità e applicabilità dei risultati
- 33. Discutere interpretazione equilibrando rischi e benefici
- 33. Numero di registrazione studio
- 34. Dove trovare il protocollo integrale
- 35. Finanziamento e ruolo dei finanziatori

Figure. Flow diagram of the progress through the phases of a parallel randomized trial of 2 groups (that is, enrollment, intervention allocation, follow-up, and data analysis).



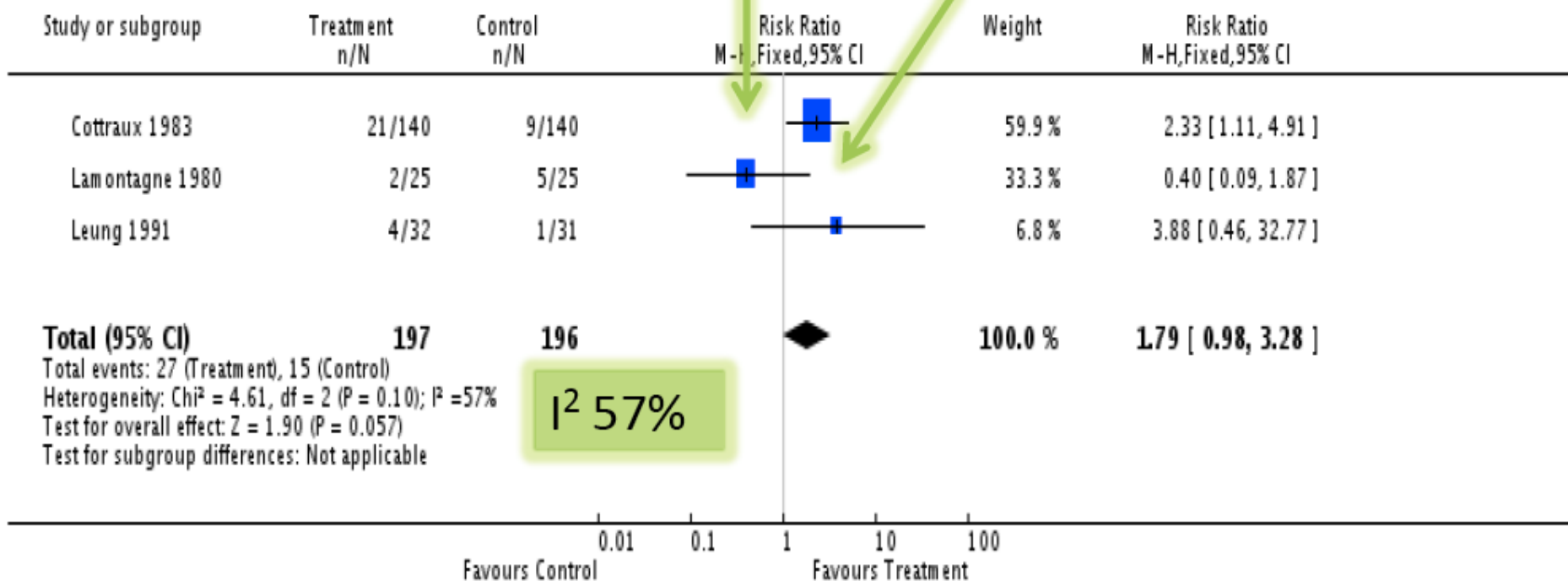
Come valutare revisioni sistematiche e metanalisi (e applicarne i risultati nella cura dei pazienti)

PRISMA (checklist con 27 punti)

- Credibilità:
 - Quesito clinico concreto
 - Ricerca bibliografica esauriente
 - Riproducibilità selezione studi (accordo fra i revisori)
 - Risultati applicabili nella pratica (ampiezza della dispersione, grandezza dell'effetto in unità comprensibili)
- Affidabilità dei risultati:
 - Tipo di studi considerati e rischio di bias
 - Risultati paragonabili tra i diversi studi (eterogeneità)
 - Risultati precisi (derivanti da casistiche ampie)
 - Risultati applicabili al mio paziente

Review: Acupuncture and related interventions for smoking cessation
 Comparison: 1 Acupuncture vs waiting list/no intervention
 Outcome: 2 Smoking cessation - late

Variation in direction of effect



La piramide delle evidenze

the little luggage

Metanalisi di RCT

forte

RCT

Metanalisi
di st. prospett non
randomizz o caso-control
S. randomizz non controll.

intermedia

Studio prospettico di coorte

Studio retrospettivo caso-controllo

Studio trasversale

Registro, sondaggio, studio epidemiologico

debole

Serie di casi consecutivi

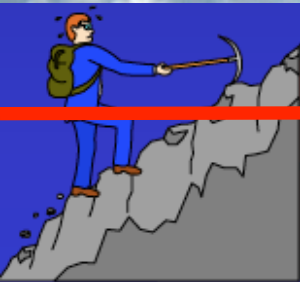
Case report singoli

Teoria, opinione, consenso, o revisione

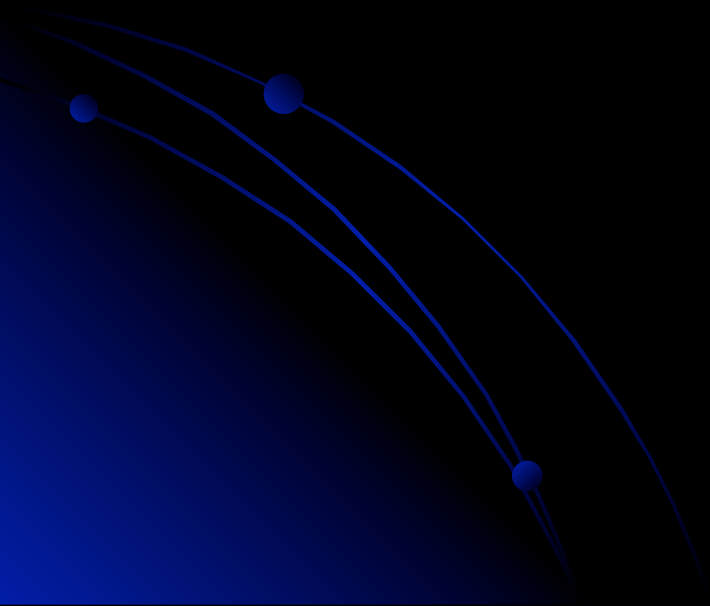
assente

Studi su animali

Studi in vitro



Dalle evidenze alle raccomandazioni



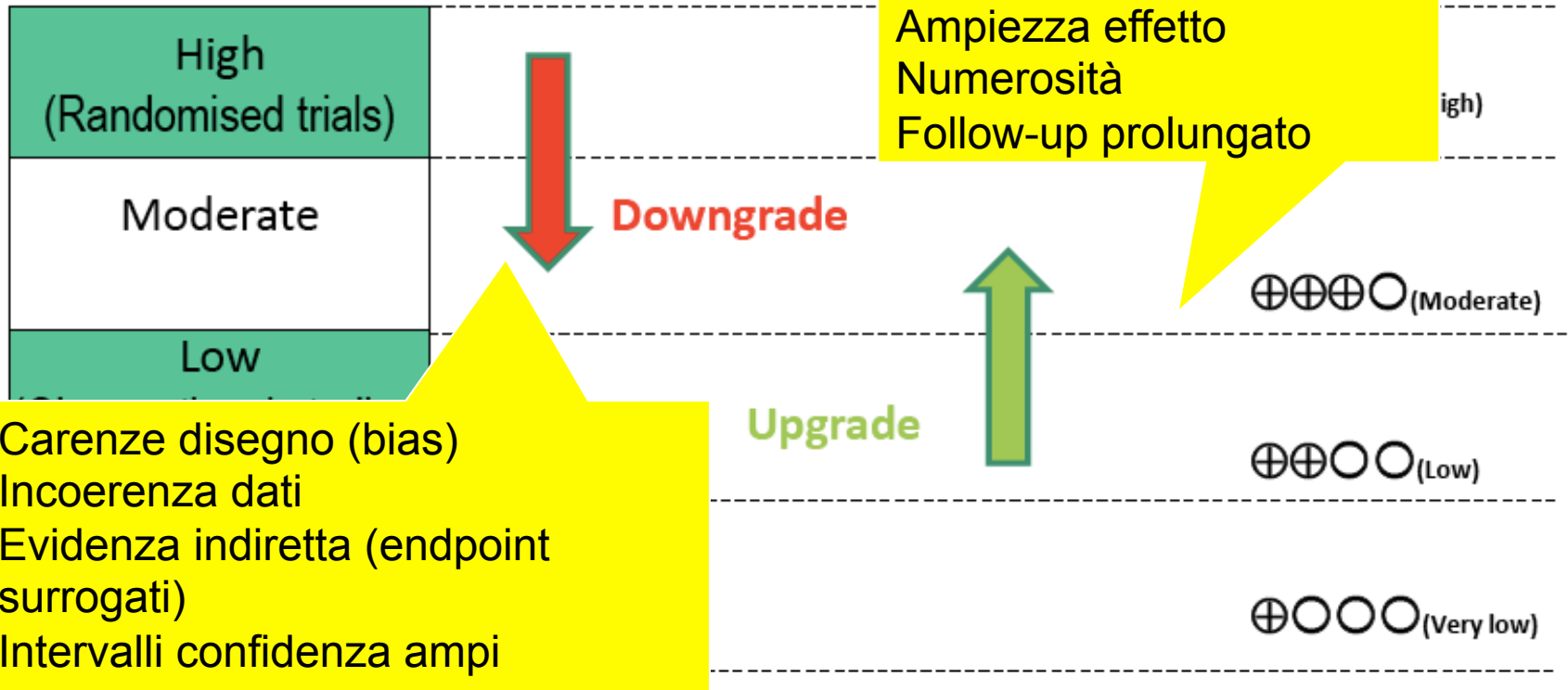
Sistema SORT

Livelli di prova / Prove di tipo	Livello delle raccomandazioni / Forza
I Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati	A L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
II Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato	B Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
III Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi	C Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
IV Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi	D L'esecuzione della procedura non è raccomandata
V Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo	E Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura
VI Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee-guida o consensus conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee-guida	

Sistema GRADE

- **Livello di evidenza**
 - Alto: è molto probabile che il vero sia molto vicino alla stima
 - Moderato: è abbastanza probabile che il vero sia vicino alla stima
 - Basso: l'affidabilità della stima è limitata ed è possibile che il vero sia lontano
 - Molto basso: il vero è probabilmente molto lontano dalla stima
- **Forza raccomandazione**
 - Forte: raccomandiamo
 - Debole: suggeriamo

“Aggiustamento”





Grazie a

**Michele Zini
Rinaldo Guglielmi**



**tutti
dell'attenzione**