

# Appunti di epidemiologia per le scienze infermieristiche

Angelo Solimini

2022-04-19



# Contents



# Prefazione

Angelo Solimini (2021). Appunti di epidemiologia per le scienze infermieristiche. <https://asolimini.github.io/EBN/>

Questo documento è una introduzione ai principi epidemiologici utili all'infermiere interessato alla pratica clinica basata sulle prove di efficacia. Ogni capitolo è completato da esempi ed alcuni esercizi.

Angelo Solimini è professore associato presso il Dipartimento di Sanita' Pubblica e Malattie Infettive, Universita' di Roma "La Sapienza". Insegna corsi di epidemiologia ed analisi dei dati biomedici. <https://asolimini-website.netlify.app/>

## **License CC BY-SA 4.0 license**

Questo open book è realizzato con licenza creative commons CC BY-SA 4.0. Ciò significa che questo libro può essere riutilizzato, rieditato, conservato, rivisto e ridistribuito (anche commercialmente) a condizione che venga dato il giusto credito agli autori. Se modifichi la versione originale di questo open book, devi ridistribuire tutte le versioni di questo libro con la stessa licenza - CC BY-SA 4.0.



# Chapter 1

## Overview

### 1.1 Che cosa è questo tutorial?

Questo tutorial illustra alcuni principi di base dell'epidemiologia utili allo studente di scienze infermieristiche che affronta lo studio della pratica clinica basata sulle prove di efficacia. Nasce dall'esigenza di fornire un tool pratico agli studenti del mio corso di Epidemiologia per la laurea di primo livello in scienze infermieristiche e rappresenta una trasposizione piu' o meno fedele delle slide delle mie lezioni. Gli esempi e gli esercizi sono tratti (o ispirati) da problemi assistenziali reali. Questo libro non vuole essere una trattazione esaustiva, per la quale si rimanda a testi piu' completi come per esempio il testo di Chiari e colleghi "L'infermieristica basata su prove di efficacia, guida operativa per l'evidence based nursing" link.

Per una piena comprensione della materia lo studente dovrebbe effettuare anche gli esercizi proposti sul sito web del corso.

### 1.2 Sito web del corso

Il sito web del corso e' sulla piattaforma E-learning dell'Universita' La Sapienza, il cui accesso e' riservato agli studenti in corso. EBN-S.Spirito

### 1.3 OpenEpi

Per la risoluzione di alcuni degli esercizi e' consigliato l'utilizzo del software OpenEpi. OpenEpi è un software per statistiche epidemiologiche open source.

Può essere avviato dal web o scaricato e usato sul proprio device senza la connessione di rete. Non è necessario un server. Il programma è scritto in JavaScript e HTML e compatibile con tutti i sistemi operativi. Il programma può essere avviato dal browser dei cellulari iPhone e Android.



## Chapter 2

# Evidence Based Nursing: la pratica clinica basata sulle prove di efficacia

L'assistenza infermieristica indica l'attività terapeutica, palliativa, riabilitativa, educativa e preventiva rivolta all'individuo, alla comunità o alla popolazione. Sono quindi tutti quegli interventi svolti dall'infermiere su soggetti sani o malati, al fine di recuperare uno stato di salute adeguato o prevenire l'insorgenza delle malattie.

La scelta dell'intervento assistenziale proposto al paziente deve essere basata su criteri di *appropriatezza*. Il trattamento più appropriato è quello che porta benefici al paziente creando il minor numero di effetti negativi (o effetti avversi). Le prove di efficacia e sicurezza stanno alla base delle linee guida cliniche e dei protocolli diagnostico-terapeutici che sono condivisi dal personale sanitario responsabile dell'assistenza.

L'esito dello stesso intervento assistenziale in una popolazione di pazienti non è però omogeneo per tutta una serie di fattori tra cui la variabilità individuale da paziente a paziente e le circostanze cliniche che variano da reparto a reparto.

**Come determiniamo che l'intervento scelto per un pz specifico sia il più appropriato?** Le opzioni disponibili nel passato erano limitate a quanto imparato durante il corso di formazione o alla routine dell'unità operativa ("si e' sempre fatto così"). La rapida obsolescenza delle tecniche e conoscenze infermieristiche in molti settori dell'assistenza e l'assenza di un sistema per valutare l'appropriatezza delle scelte assistenziali rende però questo approccio non ottimale ed inaccettabile nella moderna pratica clinica.

Dall'inizio degli anni '90 si diffonde in tutti i settori della medicina un nuovo paradigma che sostiene la *necessità* di basare le decisioni cliniche e assistenziali

sulle **evidences** provenienti dalla ricerca clinica. Nasce il movimento *Evidence Based Medicine* che è definito come *l'uso coscienzioso ed esplicito nella pratica clinica delle migliori conoscenze possibili al momento del processo decisionale riguardante la cura dei singoli pazienti* (Sackett et al., 1996).

Questo approccio si diffonde alle professioni sanitarie e nelle scienze infermieristiche prendendo il nome di **Evidence Based Nursing (EBN)**, in italiano *infermieristica basata sulle prove di efficacia*.

## 2.1 Definizione di EBN

L'infermieristica basata sulle prove di efficacia è il processo attraverso il quale gli infermieri assumono decisioni cliniche relative all'assistenza utilizzando i risultati delle le migliori ricerche disponibili, la loro esperienza clinica, le preferenze del paziente e tenendo conto del contesto di risorse disponibili. (Di Censo et al., 1998)

Si noti come il termine inglese *evidence* (“prova”, “dimostrazione”) abbia in italiano proprio il significato opposto (evidente: “chiaro”, “esplicito”, non confutabile). Per questo motivo è **errato** riferirsi all'EBN come “Infermieristica basata sulle evidenze” perchè in EBN non è evidenza ciò che è esplicito ma ciò che è dimostrato. In italiano EBN si traduce come Infermieristica basata su prove di efficacia dove per **efficacia** si intende *la capacità o il potere del trattamento infermieristico di produrre l'effetto desiderato*.

Questa definizione è conforme al codice deontologico dell'infermiere che negli articoli 11 e 12 recita:

Art. 11:

*“L'infermiere fonda il proprio operato su conoscenze validate e aggiorna saperi e competenze attraverso la formazione permanente, la riflessione critica, sull'esperienza e la ricerca”*

Art. 12:

*“L'infermiere riconosce il valore della ricerca, della sperimentazione clinica e assistenziale per l'evoluzione delle conoscenze e per i benefici sull'assistito.”*

Il modello concettuale EBN prevede dunque l'integrazione della migliore evidenza prodotta dalla ricerca sia con la competenza e l'esperienza clinica dell'infermiere sia con le preferenze e i valori del paziente {figura mod concettuale EBN}.



Gli elementi che vanno considerati sono:

**Stato e circostanze cliniche.** Lo stato e le circostanze cliniche (es. gravità della malattia, instabilità clinica, comorbidità) influenzano l'intensità assistenziale (o setting assistenziale). L'aspetto essenziale delle decisioni cliniche basate sull'evidenza è quello di effettuare azioni assistenziali appropriate alle specifiche circostanze del paziente.

**Preferenze ed azioni del paziente.** Le preferenze e le azioni del paziente si riferiscono alle aspettative che il paziente ha e che vanno considerate nella decisione clinica. Si noti come le azioni del paziente possono essere differenti dalle sue preferenze e/o desideri. Per esempio, un paziente può accettare "a parole" di perdere peso, smettere di fumare o prendere la terapia prescritta ma poi può non riuscire "nei fatti" a raggiungere questi obiettivi.

**Risorse disponibili.** Si riferiscono alle risorse utilizzabili per erogare l'assistenza infermieristica in un contesto organizzativo specifico in termini di dispositivi e presidi medici (qualità struttura), qualità del processo di assistenza, abilità e numerosità del personale, tempo a disposizione ecc.

**Evidenze dalla ricerca.** Nel nursing, come in tutte le scienze sanitarie, la migliore evidenza prodotta dalla ricerca si riferisce a studi epidemiologici che siano metodologicamente corretti e clinicamente rilevanti. Le linee guida e i protocolli diagnostico-terapeutici sono basati su prove (in inglese "evidences") di efficacia e sicurezza. Ne segue che le regole formali per interpretare i risultati della ricerca clinica devono essere insegnate come parte della regolare formazione infermieristica. Identificare le migliori evidenze scientifiche richiede rudimentali nozioni di epidemiologia.

**Esperienza personale** L'esperienza clinica è il mezzo per integrare le quattro componenti sopra citate. Si riferisce all'abilità dell'infermiere di identificare i bisogni assistenziali del pz, prevedere i rischi durante la degenza /convalescenza, saper agire/affrontare gli interventi assistenziali più appropriati, saper comunicare le informazioni ai pazienti e ai loro familiari, saper fornire loro un ambiente che sia confortevole e di supporto al paziente.

### 2.1.1 Benefici dell'approccio "evidence based"

Praticare EBN è da molti ritenuto necessario per erogare la migliore assistenza possibile e quindi rispettare l'obbligo degli infermieri verso la società. Le implicazioni del modello EBN sopra descritto sono che l'intuizione e l'esperienza clinica *non sistematica* del professionista e la mera conoscenza delle tecniche non siano sufficienti a garantire standard assistenziali qualitativamente elevati.

Per esempio, Heater et al. (1988) hanno riassunto 84 studi condotti da infermieri che comprendevano 4.146 pazienti. I pazienti assistiti da professionisti che praticavano EBN avevano miglioramenti considerevoli in comportamenti, conoscenze, parametri fisiologici e psicosociali rispetto ai pazienti assistiti in maniera tradizionale.

Cui et al. (2018) hanno riassunto 9 studi condotti su >1000 infermieri. Gli infermieri che hanno studiato EBN hanno una maggiore attitudine al pensiero critico e all'applicazione dell'assistenza più appropriata.

Alcune conseguenze della non applicazione dei principi EBN sono la erogazione di prestazioni sanitarie non ottimali, l'esposizione dei pz a rischi non necessari, la determinazione di costi non giustificati, la difformità nella pratica infermieristica tra reparti ed ospedali oltre alla scarsa crescita professionale.

### 2.1.2 Ostacoli e limiti all'applicazione dell'EBN

Uno degli ostacoli allo sviluppo dell'EBN in Italia è rappresentato dalla resistenza del personale infermieristico al cambiamento: conservazione della tradizionale organizzazione per compiti e consuetudine alle routine. L'assenza di sufficiente razionalità organizzativa e di adeguate motivazioni scientifiche a supporto delle attività assistenziali determinano spreco di risorse professionali e bassa efficacia complessiva dell'assistenza. Questo si associa spesso a demotivazione e all'abbassamento dei livelli di professionalità del personale infermieristico.

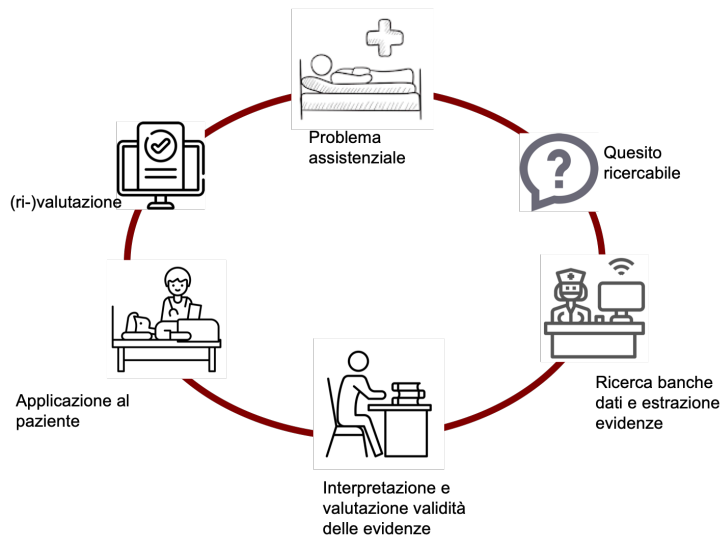
Un altro problema è costituito dall'assenza di risultati o risultati contrastanti della ricerca per alcuni quesiti clinici ("zone grigie" della letteratura). In molti settori dell'assistenza, come più in generale della medicina, vi sono numerose ed ampie zone grigie dove non sono reperibili evidenze sull'efficacia di un intervento assistenziale e/o delle sue alternative.

Altri ostacoli all'implementazione della EBN sono l'incremento continuo di nuove conoscenze che rende estremamente difficile per qualsiasi professionista mantenersi aggiornato e la scarsa trasferibilità dei risultati di alcune ricerche alla pratica clinica. Infine, la formazione universitaria fornisce solo in parte competenze specifiche per la ricerca e l'approccio critico alla letteratura sanitaria. A questo si sommano una scarsa conoscenza della lingua inglese, una limitata diffusione dei moderni strumenti d'informazione ed informatici nelle nostre strutture assistenziali.

## 2.2 Esercizio

- 1) Descrivi con parole tue le 5 componenti del modello EBN
  - Stato e circostanze cliniche
  - Preferenze ed azioni del paziente
  - Risorse disponibili
  - Evidenze della ricerca
  - Esperienza personale
- 2) Quali sono le conseguenze di non seguire la pratica clinica basata sulle prove di efficacia?
- 3) Descrivi alcune dei limiti all'applicazione della EBN in Italia

## 2.3 Le fasi della infermieristica basata sulle evidenze



Operativamente si possono identificare 5 fasi:

- 1) Identificare i problemi o i dubbi che derivano dalla pratica quotidiana o dall'assistenza ad un specifico paziente e tradurre queste incertezze in quesiti focalizzati e ricercabili ("quesito" o "dubbio" assistenziale)

- 2) ricercare nella banche dati con apposite strategie gli studi epidemiologici pubblicati che, con disegni appropriati, aiutano a rispondere al quesito
- 3) interpretare ed analizzare criticamente gli studi raccolti
- 4) adeguare la pratica clinica alle indicazioni individuate
- 5) rivalutare periodicamente l'efficacia

### Implicazioni

Le implicazioni di questo modello di assistenza al paziente sono:

- l'infermiere e' proattivo nell'identificare i bisogni assistenziali dei pz che non sono soddisfatti efficacemente;
- a partire dal bisogno del pz, e' in grado di formulare un quesito ricercabile nelle banche dati e condurre la ricerca (es. su PubMed);
- l'infermiere conosce la struttura degli studi epidemiologici ed e' in grado di valutarli ed ottenere una risposta al quesito;
- applica il risultato nell'assistenza al pz;
- rivaluta periodicamente l'appropriatezza dell'intervento.

## 2.4 Problema assistenziale e quesito di ricerca

La prima fase del ciclo EBN riguarda l'individuazione del problema relativo all'assistenza e la sua trasformazione in un quesito di ricerca che possa essere utilizzato in una banca dati. Il problema assistenziale sono le domande che l'infermiere si pone ogni volta che visita un paziente e che individuano le informazioni di cui ha bisogno per prendere la migliore decisione in ambito assistenziale. Quindi tutto nasce dai bisogni/richieste assistenziali del paziente che rimangono ancora irrisolti e che possono essere inerenti la diagnosi, il trattamento (terapia), la prognosi, l'eziologia o la prevenzione di una certa condizione medica.

**Formulazione ed importanza del quesito di ricerca** Il quesito di ricerca è fondamentale per il processo EBN. Esso deriva dal problema assistenziale che, a sua volta, origina dall'osservazione del paziente. "Finché non si è in grado di formulare quesiti a cui è possibile rispondere, si è destinati a sprecare molto del limitato tempo dedicato alla ricerca ed alla consultazione della letteratura disponibile con la conseguenza di rimanere non solo frustrati, ma di vedere diminuire la propria competenza clinica" (Chiari et al., 2011).

**Perché è importante chiarire bene il quesito di ricerca?** Perché dal quesito vengono estratte le parole chiave che useremo nella interrogazione della

banca dati. Dalla chiara espressione del quesito di ricerca possiamo definire i criteri di inclusione o di esclusione, ovvero a quali pazienti possono essere applicati i risultati della ricerca. La tipologia del quesito indica anche quale tipo di studio dobbiamo cercare.

Un buon quesito di ricerca risulta solitamente costituito dalle seguenti componenti:

- Chiara definizione delle caratteristiche del soggetto da assistere (popolazione)
- Tipo di azione che si intende attuare nei confronti del pz o fattore di rischio/prognostico di interesse (intervento)
- Intervento o esposizione di confronto (confronto)
- Risultati che si vogliono conseguire o eventi che si vogliono evitare (esito)

Per esempio: Come posso alleviare (questo particolare) dolore di (questo particolare) paziente in questa (particolare) fase della degenza? Che tipo di comportamento preventivo devo consigliare a (questo particolare) paziente per evitare ricadute (in questa particolare fase della convalescenza) di questa (particolare) malattia? Quale fattore di rischio ha contribuito a causare la malattia di questo particolare paziente?

**Quesiti di background** Riguardano gli aspetti generali di una patologia, intervento, situazione clinica, ecc. e riflettono la necessità di arricchimento/aggiornamento culturale e di conoscenza generale.

Per esempio: quali tipi di complicanze possono manifestarsi nei portatori di cateteri vescicali? Quali tipi di medicazioni usare per i portatori di CVC? Cosa si può fare per ridurre il rischio di errori nella somministrazione di farmaci?

**Quesiti di foreground (clinici)** I quesiti di foreground (o clinici) riguardano informazioni e conoscenze specifiche circa la gestione di un particolare paziente affetto da una determinata malattia o riguardano una specifica situazione.

Ad esempio: In un paziente con ictus è meglio posizionare i liquidi sull'arto plegico o su quello non plegico? Nel paziente anziano, quanto il rumore e la vibrazione determinata dal materasso antidecubito incide sul sonno e sul livello di stress? Nel paziente con ulcere cutanee infette, la terapia antibiotica sistemica è più efficace della terapia antibiotica topica?

## 2.5 Il metodo PICO

Il “dubbio” assistenziale è di solito formulato in maniera discorsiva o narrativa e deve essere “trasformato” per poter diventare un quesito a cui è possibile dare una risposta. Il metodo **PICO** permette contestualizzare il quesito e di trasformare il quesito dalla forma narrativa in una “stringa” di ricerca da inserire in una banca dati.

**P: Patient.** Descrivi il gruppo di pazienti o il problema clinico oggetto della ricerca. Come descriverei un gruppo di pazienti (popolazione) simile al mio? Considerare: età, sesso, patologia, instabilità clinica, stadiazione della malattia, storia personale e familiare, contesto socio-economico, storia di patologie pregresse ecc.

**I: Intervention.** Quale intervento sto prendendo in considerazione? Essere specifici. Può essere un trattamento o un intervento terapeutico sperimentale, nuova scala diagnostica, possesso di fattore eziologico/prognostico, una esposizione ad un fattore nocivo di origine ambientale ecc.

**C: Comparison.** Quale è l'alternativa da confrontare con l'intervento? Può essere nulla o più spesso un trattamento di controllo o un intervento standard, test diagnostico standard, assenza fattore eziologico/prognostico, la non esposizione ad un fattore nocivo di origine ambientale ecc.

**O: Outcome.** L'esito o risultato clinico a cui sono interessato. Quale effetto osservo in termini di esiti clinicamente rilevanti come per es. la morte, guarigione, sopravvivenza, infezione, ecc.

### 2.5.1 Tipologia quesito / domanda

Una classificazione molto utile riguarda la tipologia del quesito di ricerca. I quesiti di ricerca possono riguardare il trattamento, l'eziologia, la prognosi o la diagnosi di una patologia.

I quesiti di **Trattamento (terapia)** riguardano domande sull'*efficacia* degli interventi su pazienti affetti da uno o più patologie come per esempio valutazioni di efficacia di una terapia farmacologica o di una procedura assistenziale. Sono i quesiti più comuni nella pratica infermieristica.

I quesiti **Eziologici** riguardano domande sulle *cause* dell'insorgenza di una condizione patologica. Di solito viene formulato un quesito eziologico quando si vogliono indagare i fattori di rischio di una certa patologia. Per esempio potremmo essere interessati a identificare le caratteristiche del paziente (come gli stili di vita, l'età, le comorbidità ecc.) più frequentemente associate con un alto rischio di infarto del miocardio. Sono spesso quesiti di interesse per l'infermiere che presta servizio presso i presidi territoriali (distretto).



I quesiti di **Prognosi** riguardano domande sull' *evoluzione* di una patologia nei pz che ne sono già affetti. Si tenta quindi di identificare quei fattori ("fattori prognostici") che sono associati con una migliore o peggiore prognosi. Per esempio potremmo essere interessati ad individuare i fattori (come l'età, le comorbidità ecc.) associate con un recupero funzionale più lento nei pazienti che hanno subito un infarto del miocardio. Sono quesiti comuni per l'infermiere ospedaliero.

I quesiti di **Diagnosi** riguardano domande sull'efficacia degli strumenti o di procedure diagnostiche. Per esempio domande concernenti l'accuratezza della valutazione iniziale o le diagnosi (identificazione dei problemi del paziente) ed il confronto tra diversi sistemi per ottenere una certa diagnosi infermieristica.

Tipo di quesito	Significato	Esempio
Trattamento	Efficacia di un intervento	E' il trattamento X più efficace del trattamento Y?
Eziologici	Eziologia di una condizione	E' il diabete un fattore di rischio per l'infarto del miocardio?
Prognostici	Evoluzione di una condizione	Nel paziente ricoverato per infarto del miocardio, e' il diabete collegato con una degenza più lunga?
Diagnosi	Accuratezza diagnostica	E' una certa diagnosi infermieristica accurata?

### 2.5.2 Esempi

#### Quesito di trattamento

Siete in servizio presso il reparto di pediatria. Un collega vi chiede se un bambino di 8 anni che deve essere sottoposto a sutura di una ferita lacero-contusa, l'applicazione di pomata anestetica sia meno dolorosa della somministrazione di lidocaina sottocutanea per l'analgesia (livello di dolore percepito).

- Paziente: Pediatrico con ferita lacero-contusa
- Intervento: Trattamento con pomata anestetica
- Confronto: Trattamento con lidocaina sottocutanea
- Outcome: livello dolore percepito

#### Quesito eziologico

Sei un coordinatore di un reparto di medicina generale. Un pz di 50 anni ex fumatore e sovrappeso ricoverato per infarto miocardio vi chiede se praticare uno sport come la corsa a livello amatoriale possa essere stata la causa della sua malattia. Prima di rispondere decidi di svolgere la ricerca nelle banche dati.

- Paziente: individuo ex-fumatore, sovrappeso
- Intervento: Pratica sport aerobico
- Confronto: Non pratica sport
- Outcome: infarto

#### **Quesito prognostico**

Sei un coordinatore di un reparto di medicina generale. Un pz di 50 anni ex fumatore e sovrappeso ricoverato per infarto miocardio vi chiede se praticare uno sport come la corsa a livello amatoriale possa provocare un recidive/ricadute della sua malattia. Prima di rispondere decidi di svolgere la ricerca nelle banche dati.

- Paziente: pz exfumatore, sovrappeso, infartuato
- Intervento: Pratica sport aerobico
- Confronto: Non pratica sport
- Outcome: recidive

#### **Quesito diagnostico**

Un coordinatore di un reparto di geriatria e ti chiedono un consiglio relativamente alla migliore scala per diagnosticare il rischio di caduta nei pz affetti da demenza grave che entrano in reparto. Individui due scale: la scala di Conley e la scala Stratify. Ti chiedi quale sia la piu' accurata per pz di questo tipo.

- Paziente: pz geriatrico con demenza grave
- Intervento: Scala Conley
- Confronto: Scala Stratify
- Outcome: cadute in reparto

## **2.6 Ricerca delle evidenze**

La ricerca delle evidenze e' il secondo step nel ciclo EBN. Per prima cosa chiariamo cosa sono le "evidenze" e dove le possiamo reperire in maniera efficiente e poi facciamo un esempio di interrogazione della banca dati PubMed.

**Evidenze = prove scientifiche.** Come detto, le "prove di efficacia" sono delle dimostrazioni scientifiche che una determinata azione assistenziale (trattamento, diagnosi ecc.) funziona per lo scopo per la quale la facciamo. In altri

termini sono i risultati di ricerche di buona qualità che sono state pubblicate su riviste specializzate dopo essere stati sottoposti al processo di revisione tra pari (peer review). Ovvero sottoposte alla verifica preventiva della ricerca di professionisti/esperti del settore specifico. Una volta pubblicato, le conclusioni e le metodologie di un lavoro possono essere verificate da altri ricercatori su altri pazienti.

**Cosa viene archiviato in forma ricercabile?** Tutti gli abstract delle ricerche pubblicate su riviste internazionali vengono indicizzate nelle banche dati. Gli abstract riflettono la struttura dell'intero articolo scientifico che di solito è composto dalle seguenti sezioni:

- Introduction = motivazioni per affrontare quel particolare quesito di ricerca
- Methods = Come è stata svolta la ricerca e in che modo hanno analizzato i risultati
- Results = Cosa è stato provato/scoperto
- Discussion = Cosa gli autori pensano possano significare i risultati ottenuti
- Conclusions = Quali sono le implicazioni, il significato per l'assistenza infermieristica

**Quale studio è utile per EBN?** Al giorno d'oggi c'è sovraccarico di informazione disponibile: esistono >50 milioni di pubblicazioni biomediche disponibili in database, viene aggiunta una pubblicazione ogni 30 secondi. Per es. con una ricerca su PubMed su un problema clinico comune si ottengono facilmente migliaia di titoli ed abstract di pubblicazioni tra le quali è difficile orientarsi. Tuttavia, le informazioni contenute nel 70 - 80% di questi articoli sono spesso inutili perché derivanti da studi costruiti con metodologie scorrette o perché irrilevanti dal punto di vista clinico o perché obsoleti.

Perché sia rilevante per EBN uno studio deve:

- 1) Essere rilevante: dare indicazioni utili per la propria pratica clinica. Quindi deve dare un'informazione orientata al paziente ovvero riguardare esiti clinicamente significativi (eventi maggiori, mortalità, qualità di vita).
- 2) Essere valido: devono essere verificate la validità interna (assenza di errori casuali e sistematici) e la validità esterna (trasferibilità dei risultati ad altri contesti assistenziali)
- 3) L'informazione deve essere reperibile in maniera efficiente in termini di tempo, costi, energie mentali

## 2.7 Ricerca nelle banche dati

L'informazione relativa alle ricerche pubblicate (e a volte ancora non pubblicate, cioè in forma di pre-prints) può essere ricercata con i comuni motori di ricerca

o nelle apposite banche dati biomediche.

**Motori di ricerca (google).** I contenuti di una ricerca che vengono restituiti da google non devono adeguarsi ad alcuno standard qualitativo e l'informazione non è organizzata o stabile (cioè può scomparire). I risultati di una ricerca su google è una lista di link a pagine web e sono il prodotto di algoritmi automatici non controllati dall'utente. Non consentono ricerche complesse o combinate e hanno poche possibilità di applicare limiti e/o filtri. Tuttavia sono semplici da utilizzare e consentono di recuperare tutte le informazioni non indicizzate nelle banche dati (come per es. la letteratura grigia come i rapporti tecnici).

**Banche dati.** Le banche dati come per es. Pubmed, Scopus, Chinal sono dei cataloghi che contengono i riferimenti bibliografici di ogni ricerca pubblicata. I contenuti sono indicizzati da specialisti del settore e, come detto, sono stati precedentemente sottoposti a peer review. L'informazione contenuta è organizzata e stabile nel tempo, consentono la ricerca per parole chiave in molteplici campi (per es. nel titolo, nell'abstract, negli autori ecc.), consentono di visualizzare la cronologia delle ricerche effettuate, di combinare le ricerche tra loro, di salvare le ricerche, di impostare degli avvisi sulle novità concernenti le ricerche effettuate ed è possibile raffinare la ricerca tramite filtri e limiti dettagliati e peculiari.

**Cosa devo valutare?** Dalla lettura dell'abstract in genere si capisce se l'articolo è rilevante per rispondere ad un determinato quesito di ricerca. Se riteniamo, dopo la lettura dell'abstract, che un articolo sia rilevante passeremo al reperimento e successiva valutazione critica dei risultati previa lettura dell'intera pubblicazione. Come vedremo nei capitoli seguenti, la valutazione critica di una ricerca prevede l'analisi dei metodi e dei risultati, ovvero le sezioni Methods e Results dell'articolo.

### 2.7.1 PubMed

La banca dati PubMed [(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)] è la più utilizzata in campo biomedico. Una volta definito il quesito di ricerca in formato PICO, posso inserire le varie parole chiave, combinarle con opportuni *operatori booleani* e cercarle nei campi indicizzati (es. tutto l'abstract, il titolo...) degli abstract che sono stati archiviati nella banca dati.

**Operatori booleani** si tratta di operatori logici che possono essere utilizzati per stabilire una particolare relazione tra i termini da ricercare; quelli utilizzabili in PubMed sono i tre più noti: AND, OR, NOT, da scriversi in maiuscolo tra i due termini posti in relazione.

- AND recupera documenti che contengono entrambi i termini;
- OR recupera documenti che contengono almeno uno dei due termini, oppure entrambi;

– NOT recupera documenti che contengono solo il primo dei due termini, escludendo il secondo o i documenti in cui ci sia compresenza dei due.

#### Esempi:

– Pressure ulcers AND geriatric: i documenti contengono contemporaneamente i termini Pressure ulcers e geriatric

– Pressure ulcers OR geriatric: i documenti contengono o Pressure ulcers o geriatric, oppure entrambi;

– Pressure ulcers NOT geriatric: i documenti contengono solo Pressure ulcers, escludendo quelli in cui è presente anche geriatric.

La ricerca in cui i termini sono combinati con l'operatore OR produce un maggior numero di risultati rispetto alla stessa ricerca impostata con NOT. L'operatore AND, invece, restringe ulteriormente la ricerca.

**Uso di parentesi.** Nelle ricerche più articolate, in cui vengono combinati diversi termini, è possibile utilizzare le parentesi per stabilire un ordine di priorità nella lettura della stringa di ricerca: in assenza di parentesi, infatti, il sistema legge sequenzialmente, da sinistra a destra. Le parentesi ( ) indicano l'ordine con cui i termini vengono ricercati: quelli tra parentesi sono analizzati per primi. Importanti per estrarre i termini secondo l'eventuale condizione booleana. Es. volete ricercare come assistere un pz con infezioni specifiche delle piaghe da decubito, una stringa con nursing AND bedsores OR infections avrà come esito: nursing AND bedsores + infections. Per avere il risultato voluto nursing AND bedsores + nursing AND infections si possono utilizzare le parentesi in questo modo: nursing AND (bedsores OR infections)

**Caratteri jolly.** Le " " (virgolette) permettono di ricercare due o più termini nell'ordine preciso con il quale vengono scritte. Es: "pressure ulcers" Il motore cercherà nei vari campi testuali esattamente le due parole e nel preciso ordine in cui sono state scritte. Se non fossero presenti le virgolette l'ordine non sarebbe considerato, sarebbe calcolata la sola presenza delle 2 parole nel testo (pressure OR ulcers).

L'asterisco \* Permette di ricercare all'interno dei campi tutte le parole con una stessa radice. Es. ulcer\* Il motore cercherà nei vari campi testuali tutte quelle parole che cominciano con ulcer come ulcer, ulcers, ulceration...

**Uso dei termini MeSH.** Nel menu a tendina e' possibile selezionare l'archivio "MeSH". Si tratta di un "dizionario dei sinonimi" molto utile. Per es. selezionando il termine MeSH "pressure ulcers", comprendiamo nella ricerca tutti gli altri sinonimi di ulcere da pressione (Bedsores, Decubitus Ulcers) senza che li dobbiamo inserire manualmente nei campi di ricerca.

**Limiti.** Sulla homepage di PubMed, nel menu sulla sinistra, è possibile utilizzare lo strumento "Limits" per delimitare la ricerca. Diversi menu a tendina e box selezionabili permettono di aggiungere termini in uno specifico campo (autori, titoli di periodici) e di scegliere varie opzioni di restituzione dei records

come i soli record provvisti di abstract e/o di full-text, la data di pubblicazione degli articoli, il tipo di pubblicazione, il tipo di studio e moltio altri (si veda additional filters).

**Salvataggio delle ricerche effettuate.** Attraverso il menu a tendina “send to”, inoltre, sono possibili diverse azioni: visualizzare i risultati in formato testo (text), salvare su file nel formato scelto (file); stampare in formato testo (selezionando il numero di voci per pagina desiderato); inviare il risultato della ricerca alla propria e-mail o usufruire di altri servizi di archiviazione o elaborazione dei dati.

## 2.7.2 Esempio

Siete interessati a sapere di piu’ sull’efficacia della movimentazione (**repositioning**) sulla prevenzione delle ulcere da pressione (**pressure ulcer**) nel paziente geriatrico (**geriatric**). Preferibilmente ci indirizzeremo ad una revisione sistematica o ad una meta-analisi.

Di seguito una possibile strategia della ricerca, con il numero di records restituiti ( *ricerca effettuata il 29-01-2021*):

	Termini	Records
pressure ulcers		20313
pressure ulcers [MeSH] AND geriatric		707
pressure ulcers [MeSH] AND geriatric AND repositioning		23

Poi selezioniamo i box dei **limits to Systematic review** e quello delle **meta-analysis**. La banca dati ci restituisce 5 articoli di cui due abbastanza recenti che, a giudicare dalla lettura dell’abstract, potrebbero rispondere al nostro quesito di ricerca. Questi ( *ricerca effettuata il 29-01-2021*) sono:

Lozano-Montoya I, Vélez-Díaz-Pallarés M, Abraha I, Cherubini A, Soiza RL, O’Mahony D, Montero-Errasquín B, Correa-Pérez A, Cruz-Jentoft AJ. Non-pharmacologic Interventions to Prevent Pressure Ulcers in Older Patients: An Overview of Systematic Reviews (The Software ENgine for the Assessment and optimization of drug and non-drug Therapy in Older peRsons [SENATOR] Definition of Optimal Evidence-Based Non-drug Therapies in Older People [ONTOP] Series). J Am Med Dir Assoc. 2016 Apr 1;17(4):370.e1-10. doi: 10.1016/j.jamda.2015.12.091. Epub 2016 Feb 5. PMID: 26857298.

Vélez-Díaz-Pallarés M, Lozano-Montoya I, Abraha I, Cherubini A, Soiza RL, O’Mahony D, Montero-Errasquín B, Cruz-Jentoft AJ. Nonpharmacologic Interventions to Heal Pressure Ulcers in Older Patients: An Overview of Systematic Reviews (The SENATOR-ONTOP Series). J Am Med Dir Assoc. 2015 Jun 1;16(6):448-69. doi: 10.1016/j.jamda.2015.01.083. Epub 2015 Feb 27. PMID: 25737261.

Reddy M. Pressure ulcers. *BMJ Clin Evid.* 2011 Apr 28;2011:1901. PMID: 21524319; PMCID: PMC3217823.

Reddy M, Gill SS, Rochon PA. Preventing pressure ulcers: a systematic review. *JAMA.* 2006 Aug 23;296(8):974-84. doi: 10.1001/jama.296.8.974. PMID: 16926357.

### 2.7.3 Esercizi

Lavorate come infermiere nel reparto di pediatria (child). Vi chiedete se lo iodopovidone (povidone iodine) sia più efficace della clorexidina (chlorhexidine) nel prevenire le infezioni del sito chirurgico (surgical site infections). Prima definite il PICO e poi in Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) effettuare la ricerca usando opportunamente l'operatori booleano (AND, OR, NOT), le parentesi, virgolette e l'asterisco se necessari.

## 2.8 Che cosa è l'epidemiologia

L'infermiere ha tra i suoi obiettivi quello di offrire la migliore assistenza possibile per i pazienti. Abbiamo visto che le pratiche infermieristiche vengono continuamente aggiornate tramite i risultati della ricerca scientifica. Infatti, la ricerca è il "tentativo di incrementare le conoscenze disponibili, mediante la scoperta di nuovi fatti o relazioni attraverso un'indagine sistematica" e si basa sul metodo scientifico.

La ricerca clinica è l'oggetto dell'epidemiologia. Per questo motivo l'infermiere che vuole praticare EBN deve essere in grado di interpretare criticamente i risultati degli studi epidemiologici e conoscerne a grandi linee la struttura, le diverse tipologie e sapere individuare gli eventuali punti di forza e principali limiti. {figura ricerca met scientifico}

### 2.8.1 Definizioni

L'epidemiologia fornisce ai professionisti della sanità l'insieme dei metodi che permettono di effettuare ricerca in ambito clinico, leggere criticamente la letteratura scientifica ed interpretarne i risultati. È una disciplina metodologica che studia

la distribuzione e la frequenza degli esiti di salute e dei loro determinanti nelle popolazioni e l'applicazione dei risultati/conoscenza prodotta in sanità pubblica

Esaminiamo brevemente le componenti della definizione che abbiamo proposto:

**Esito (outcome)** L'epidemiologia studia sia gli esiti "negativi" sia gli esiti "positivi" per la salute (in inglese: esito = *outcome*). Sono esempi di esiti clinici negativi per la salute: morte, ricadute, complicanze, ulcere da pressione, difficoltà (sibilo) respiratoria ecc.). Esempi di esiti positivi: guarigione, qualità vita, assenza di ricadute...(cute integra, remissione sintomi respiratori, diminuzione dolore...)

**Determinanti** Rappresenta lo specifico intervento assistenziale di cui si vuole testare l'efficacia o più in generale tutti quei fattori che sono, almeno in teoria, associati con l'esito. Quindi può essere un trattamento (es. applicazione di lidocaina) oppure il possesso di un fattore di rischio (per es. essere obeso). In altre parole sono i fattori che sono associati con un maggiore / minore rischio di esito.

**Popolazione** La procedura assistenziale appropriata per il singolo paziente viene individuata partendo da osservazioni condotte su gruppi di pazienti con caratteristiche simili.

La popolazione può essere costituita da pz in regime di degenza (si parla quindi di "popolazione ospedalizzata") che hanno le stesse caratteristiche di presentazione del decorso della malattia, le stesse comorbidità, uguale trattamento terapeutico, appartengono allo stesso reparto ecc.

Se l'intervento infermieristico è di tipo preventivo, l'idonea strategia viene individuata su osservazioni condotte su individui non ospedalizzati, ovvero nel loro ambiente di vita e di lavoro ("popolazione generale"), con le loro caratteristiche socio-demografiche, stili ed ambienti di vita, dal possesso o meno di fattori di rischio ecc.

### 2.8.2 Tipi principali di studi epidemiologici

Come abbiamo visto in precedenza i quesiti di ricerca possono riguardare diversi aspetti dell'assistenza infermieristica (trattamento, eziologia, prognosi e diagnosi). Anche i principali studi epidemiologici hanno una struttura diversa a seconda degli obiettivi specifici della ricerca.

Alcuni degli obiettivi degli studi epidemiologici sono:

- Descrizione dei bisogni di salute;
- Descrizione dei bisogni assistenziali;
- Individuazione di fattori di rischio per la salute in popolazioni target (per es. obesità infantile);
- Individuazione di fattori prognostici per il decorso clinico in popolazioni di pz
- Valutazione di efficacia degli interventi clinici;



– Valutazione di efficacia di interventi disposti sulla popolazione (per es. vaccinazione)

Come vedremo nel proseguo del corso, gli studi epidemiologici principali per l'EBN sono gli studi sperimentali (o studi di trattamento), gli studi di corte, gli studi caso controllo e gli studi trasversali. Una categoria di studi secondari molto importante e' rappresentata dalle revisioni sistematiche e meta-analisi che integrano i risultati di piu' studi primari offrendo all'infermiere una sintesi delle evidenze relative ad un determinato quesito di ricerca.

Gli studi sperimentali hanno l'obiettivo di verificare l'efficacia di trattamenti preventivi o terapeutici. Comprendono i trial clinici, che sono descritti nel capitolo 3. Gli studi di corte, caso-controllo e gli studi trasversali sono studi osservazionali e hanno l'obiettivo di verificare l'effetto delle esposizioni (eziologia) o possesso di un fattore prognostico sugli outcome di salute. Sono descritti nel capitolo 4. Le revisioni sistematiche e meta-analisi sono analisi di piu' studi primari (sperimentali o osservazionali) e saranno l'oggetto del capitolo 5. Menzioniamo inoltre anche degli studi puramente descrittivi, i case report, che sono utilizzati nelle scienze mediche per descrivere il decorso clinico o la presentazione sinomatologica inusuale di determinati pazienti. Più case reports simili formano una case series (serie di casi).

Come vedremo nei capitoli successivi, i quattro modelli di studio che abbiamo menzionato si adattano con diversa efficacia ai diversi quesiti assistenziali. Gli studi sperimentali sono particolarmente adatti in caso di quesiti di trattamento (es. efficacia terapia / intervento preventivo), gli studi di corte e quelli caso controllo ai quesiti prognostici e a quelli eziologici, gli studi trasversali ai quesiti diagnostici.

### 2.8.3 Fonti di conoscenza

Le fonti di conoscenza in EBN possono essere di tipo primario, secondario o terziario.

Gli **studi primari** descrivono le singole ricerche e si basano su (tanti) dati individuali (dei singoli pazienti). Sono le fonti di conoscenza sulle quali e' piu' facile verificare la validita' interna. Come detto in precedenza, i 4 modelli principali di studi epidemiologici (studio sperimentale, di corte, caso-controllo e trasversale) vengono scelti dai ricercatori in base alla tipologia di quesito e ad altre considerazioni di fattibilità dello studio. Pubblicazioni secondarie.

Gli **studi secondari** o integrativi hanno lo scopo di riassumere e trarre le conclusioni dagli studi primari. Esempio: review sistematiche, metanalisi, linee guida. Sono le fonti di conoscenza migliori per verificare la generalita' dei risultati riportati nelle fonti primarie. Quindi esistono meta-analisi di studi sperimentali, studi di corte ecc.

Infine le **fonti terziarie** sono quelle tradizionali come il parere di un collega esperto, libri, riviste, revisioni narrative.

### 2.8.4 Piramide delle evidenze

I diversi tipi di studi epidemiologici hanno diverse caratteristiche di validità interna. Alcuni sono più soggetti a errori sistematici di altri e quindi devono essere valutati criticamente prima di applicare il risultato nella pratica clinica. La cosiddetta **piramide delle evidenze** esprime una gerarchia delle prove di efficacia in base al tipo di studio o in base alla sorgente di conoscenza. Ovviamente questa è una semplificazione. Per es. uno studio di corte ben condotto produce evidenze migliori rispetto ad un trial clinico con problemi di validità interna e/o esterna. Per questo motivo, l'attuale sistema di valutazione della qualità delle evidenze si basa su un metodo più complesso (il metodo GRADE), per il quale si rimanda ai riferimenti riportati in bibliografia.



### 2.8.5 Esercizio

Per ogni quesito di ricerca individua quale è la popolazione, l'esito ed il determinante studiato.

1. Esempio: La mobilitazione precoce diminuisce il rischio di ulcere da pressione nei pz allettati per frattura all'anca ? Risposta:
  - Popolazione: Pz allettati per frattura anca
  - Esito: lesioni da pressione
  - Determinante dell'esito: mobilitazione precoce
2. L'esposizione a fumo passivo determina sintomi respiratori nei bambini < 6 anni?

3. L'obesità negli adulti >55 anni aumenta il rischio di infarto?
4. L'incontinenza nell'anziano ricoverato aumenta il rischio di cadute accidentali in reparto?
5. Il riposizionamento del pz ogni 4h diminuisce il rischio di lesioni da pressione del pz immobilizzato per frattura agli arti?
6. La terapia con eparina diminuisce il rischio di trombosi venosa profonda nel paziente anziano ricoverato per polmonite interstiziale?

## **2.9 Letture e risorse utili**

Il metodo GRADE – Laura Amato, Luca De Fiore, Elena Parmelli, Marina Davoli



## Chapter 3

# Studi di trattamento

L'obiettivo degli studi di trattamento è verificare l'efficacia di un intervento rispetto allo standard di riferimento. In questi studi si interviene assegnando gli individui che partecipano allo studio a due o più gruppi che si differenziano per il ricevere o meno il trattamento "sperimentale". L'intervento può essere preventivo o terapeutico. Sono detti anche studi di intervento o studi sperimentali o trial. L'attiva manipolazione dell'assegnazione (o meno) del trattamento «sperimentale», ovvero dello status di esposizione, con *lo scopo esplicito di verificarne la sua efficacia* è la caratteristica che distingue gli studi sperimentali (in inglese «trial») dagli studi osservazionali. Spesso (ma non sempre) lo scopo esplicito dello studio è verificare se il trattamento sperimentale è più efficace del trattamento standard.

È opportuno far notare che anche in molti studi clinici osservazionali vengono confrontati, di solito retrospettivamente, gruppi di pazienti che ricevono uno o più trattamenti diversi. Tuttavia, negli studi osservazionali lo sperimentare non interviene nel processo di assegnazione dei pz ai diversi trattamenti che viene invece deciso secondo la routine clinica. Molte persone sono implicate in uno studio sperimentale, ognuno con la sua professionalità ed i suoi compiti specifici.

### 3.1 Tipologie

Vi sono diversi modi di classificare gli studi sperimentali.

Nei **trial individuali** le unità campionarie che vengono assegnate ai gruppi a confronto (sperimentale vs controllo) sono i singoli pazienti mentre nei **trial di comunità** le unità campionarie sono gruppi di individui (comunità), come per es. reparti ospedalieri. I **trial preventivi** studiano gli interventi che evitano l'insorgenza della patologia, sono condotti su individui sani, spesso in gruppi a

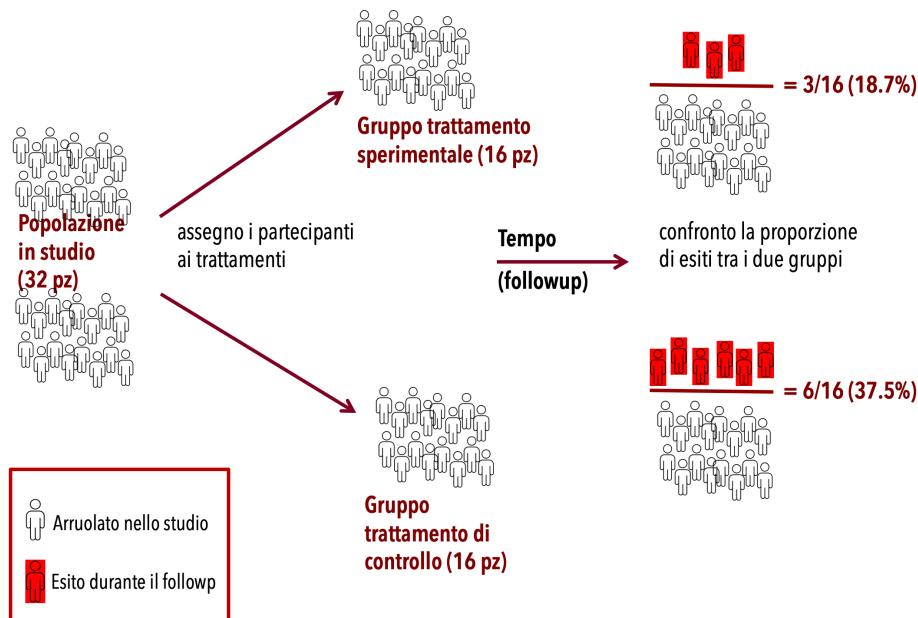
alto rischio, e possono riguardare l'esposizione ad un potenziale fattore benefico (es. vitamine, farmaci anticolsterolo) oppure interventi educativi che portano a migliori stili di vita (cambiamento dieta, esercizio fisico, uso del profilattico). La maggior parte degli studi sperimentali riguardano la valutazione di interventi clinici terapeutici (**trial terapeutici**) in ambiente clinico (**trial clinici**). Un ipotetico studio sperimentale che voglia verificare l'efficacia di un intervento educativo nelle scuole per la prevenzione delle malattie sessualmente trasmesse quindi e' un trial preventivo di comunita'.

Nei **trial controllati** e' presente un gruppo che riceve il trattamento di controllo che e' invece assente nei **trial non controllati**. Questi ultimi possono per esempio riguardare la sperimentazione di farmaci in fase 1 (tollerabilita' su volontari) e fase 2 (determinazione della dose-risposta su volontari malati). I **trial clinici randomizzati (RCT)** sono i trial piu' frequentemente utilizzati per la determinazione dell'efficacia di un trattamento. Questi sono spesso condotti in ambito clinico, sono randomizzati e con presenza di un gruppo di controllo. L'acronimo inglese RCT sta per randomized controlled trial. Nei **trial non randomizzati** l'assegnazione ai due gruppi in studio non e' casuale e puo' essere effettuata per es. secondo l'ordine di arrivo in reparto.

Nei **trial di superiorita'** si verifica se il trattamento sperimentale e' superiore (piu' efficace) al trattamento di confronto mentre nei **trial di equivalenza** e in quelli di **non inferiorita'** si verifica che il trattamento sperimentale abbia gli stessi effetti (ne' migliore ne' peggiore) o che la sua efficacia non sia inferiore al trattamento di confronto ma abbia dei vantaggi per il pz. In pratica si verifica che il trattamento sperimentale non dia effetti inferiori a quello di controllo (al netto di un certo margine predefinito di riduzione di efficacia), ma con vantaggi che possono essere in termini di sicurezza, facilita' di somministrazione, tollerabilita', costo. L'esempio della figura e' un trial clinico di superiorita' controllato e randomizzato.

## 3.2 Descrizione

La seguente descrizione si riferisce ad un trial clinico randomizzato di superiorita'.



In questo esempio, lo scopo di questo ipotetico studio è verificare la maggiore efficacia (la «superiorità») di un trattamento sperimentale rispetto allo standard of care (trattamento di controllo) per la terapia di una determinata patologia. L'esito studiato è un evento negativo, per es. la morte del paziente.

A partire dalla lista dei pazienti che sono stati selezionati in base a specifici criteri di inclusione, lo sperimentatore assegna casualmente gli individui al gruppo sperimentale o al gruppo di controllo. Dal momento dell'assegnazione ad uno dei due gruppi, inizia il tempo di followup. Durante il followup i pazienti vengono monitorati clinicamente seguendo un protocollo predefinito registrando tutti gli esiti, compresi gli eventi avversi di reazione al trattamento. Alla fine del followup si confrontano i due gruppi calcolando in ognuno di essi la proporzione di morti (numero di esiti sul totale dei pazienti che hanno iniziato il followup in quel gruppo).

Ne segue che in questo esempio, il trattamento più efficace sarà quello con la minore proporzione di morti. Ovviamente se l'esito studiato fosse stato un evento positivo per la salute (per es. la guarigione), il trattamento più efficace sarebbe stato quello che garantisce la maggiore proporzione di guariti.

Vengono di seguito accennate alcune caratteristiche generali dei trial clinici.

**Fasi di un trial.** Un trial solitamente prevede le seguenti fasi: formulazione dell'ipotesi di ricerca e stesura del protocollo particolareggiato dello studio, ottenimento dei fondi e approvazione da parte del comitato etico (analisi rischi e benefici del trattamento sperimentale proposto), arruolamento nello studio in base a criteri prestabiliti (criteri di eleggibilità) e previo consenso informato, allocazione dei partecipanti a uno o più gruppi che ricevono i diversi interventi

oggetto del confronto (ed eventuale randomizzazione), monitoraggio degli esiti (incluso gli eventi avversi) durante il followup, confronto tra proporzione degli esiti nei diversi gruppi e pubblicazione dei risultati.

**Criteri di inclusione (eleggibilità).** Chi è eleggibile? Il pre-requisito è che tutti gli individui arruolati possano avere (almeno in teoria) l'esito studiato durante il followup, o come si dice in gergo, siano "a rischio" di avere l'esito. Il tipo di popolazione selezionata dipende dagli scopi del trial e deve essere definita a priori. Più i criteri sono specifici, migliore è la precisione del risultato ma minore è la sua generalizzabilità ad altri setting assistenziali. E' inoltre molto importante che i pazienti nei due gruppi a confronto abbiano lo stesso livello di prognosi, oltre che ovviamente la stessa malattia. Se per esempio mettessimo tutti i pz gravi nel gruppo sperimentale osserveremo presumibilmente una minore efficacia indipendentemente dalla bontà o meno del trattamento.

**Dimensione del campione.** Il campione di individui dovrebbe essere abbastanza ampio da permettere di individuare una differenza di esiti con un potere statistico sufficiente e più sono gli esiti in studio, più individui sono necessari. La dimensione del campione deve essere calcolata in base all'effetto atteso in termini di differenza delle incidenze nei due gruppi ed alla precisione e accuratezza statistica che si vuole raggiungere e inserita nel protocollo sottomesso per l'approvazione del comitato etico.

**Randomizzazione.** E' l'assegnazione casuale del paziente ad un trattamento. Avviene tramite l'estrazione di numeri casuali. Ne' lo sperimentatore ne' il paziente possono influenzare l'assegnazione al trattamento. Rimuove potenziali bias derivanti dall'assegnazione dei soggetti nei gruppi di trattamento e tende a produrre gruppi confrontabili e intercambiabili, bilanciando (in media) sia i determinanti conosciuti, sia quelli sconosciuti dell'esito. E' molto importante effettuare una corretta randomizzazione che è una prerogativa degli studi sperimentali.

**Durata del followup.** La durata del followup dipende dagli obiettivi del trial, dal tipo di trattamento, dalle caratteristiche dei pazienti e dalla patologia ed esito che viene studiato. Può andare da pochi giorni fino ad alcuni anni.

**Effetto placebo.** L'effetto totale osservato in uno studio è la somma degli effetti del trattamento, del miglioramento spontaneo, della risposta specifica al farmaco e delle risposte aspecifiche soggettive dei pz. Il disegno sperimentale deve essere tale da evidenziare l'effetto del trattamento al netto di tutti gli altri effetti. L'effetto placebo sono la somma degli effetti soggettivi che non sono dovuti alla terapia ma a componenti psicologiche del pz come la fiducia nel medico, nella sperimentazione o nel tipo di terapia. Nei trial sull'efficacia dei farmaci si utilizzava un tempo il placebo: una sostanza farmacologicamente inerte ma identica al farmaco sperimentale. In molti trial moderni il gruppo di confronto riceve un farmaco di confronto (di solito lo standard of care).

**Mascheramento.** Si attua somministrando il trattamento in «cieco» per evitare interferenza dovute alle aspettative ottimistiche del pz o dello staff



implicato nel trial. Al contrario nei trial «aperti» (open label) non c'è mascheramento sul trattamento somministrato. Il mascheramento può essere di tipo:

- *singolo cieco*: i partecipanti non sono a conoscenza a quale gruppo di trattamento sono stati assegnati
- *Doppio cieco*: lo staff che somministra loro il trattamento non è a conoscenza a quale gruppo di trattamento sono stati assegnati
- *Triplo cieco*: lo staff che monitora l'esito non è a conoscenza a quale gruppo di trattamento i vari pazienti sono stati assegnati. Non è necessario quando l'outcome si basa su diagnostica strumentale, per gli outcome non oggettivi il problema è maggiore. A volte può essere in cieco anche lo statistico che fa l'analisi.

**Compliance (aderenza al protocollo).** È l'aderenza dei partecipanti alle procedure descritte nel protocollo. Deviazioni dal protocollo possono accadere per alcuni partecipanti a causa di effetti secondari del trattamento. Per questo motivo il pz può essere riassegnato per il proseguo dello studio al gruppo di controllo oppure il trattamento può venire interrotto). La non compliance rende i due gruppi a confronto più simili, riducendo la capacità dello studio di evidenziare differenze dell'esito del trattamento tra i due gruppi (diminuisce la potenza dello studio).

**Esiti primari ed esiti surrogati.** Negli studi clinici di solito si utilizzano esiti primari ed esiti secondari (o surrogati). Gli esiti primari sono esiti rilevanti clinicamente (morte, ricadute, guarigione...) mentre l'esito surrogato: esito che risulta correlato con l'esito primario ma è più semplice (o veloce) da ottenere. Per esempio negli studi sull'incidenza degli esiti cardiovascolari maggiori (infarto, ictus) viene utilizzato come esito surrogato l'ipertensione arteriosa oppure negli studi oncologici invece della morte può venire utilizzata la dimensione del tumore. In entrambi i casi l'esito surrogato si verifica prima durante il followup, accorciandone quindi i tempi. Tuttavia, non sempre all'esito surrogato segue temporalmente un esito primario. Per questo motivo sono più affidabili e significativi gli studi che verificano l'efficacia dei trattamenti su esiti primari.

**Aspetti etici e ruolo del comitato etico .** Negli studi sperimentali gli aspetti etici devono sempre essere considerati con il massimo scrupolo. Lo studio viene effettuato *solo* se c'è ragionevole incertezza su quale trattamento scegliere (e.g. quale trattamento è più efficace). Il ruolo dei Comitati Etici diventa cruciale nel valutare il protocollo dello studio prima di dare l'autorizzazione. Inoltre il comitato etico effettua un monitoraggio di tutto lo studio, predisponendo delle analisi ad interim durante tutta la durata del trial, per es. a 6, 12 e 18 mesi. Il comitato etico locale recepisce i dettami dell'International Review Board, salvaguarda i diritti e la salute dei pazienti che partecipano allo studio, verifica

che i rischi siano ragionevoli in relazione ai benefici attesi, verifica che il consenso informato sia documentato per ogni partecipante allo studio, garantisce l'integrità scientifica del trial e ne dispone l'eventuale interruzione.

**Motivi per l'interruzione del trial.** Un trial può essere interrotto prima del termine prefissato se c'è evidenza di maggiore efficacia del trattamento sperimentale nell'analisi ad interim o al contrario se c'è evidenza di inefficacia, se gli effetti collaterali del trattamento sono troppo gravi per continuare, se il reclutamento dei pazienti troppo lento, se i dati sono di scarsa qualità, se c'è scarsa compliance (aderenza al protocollo) o troppe perdite al followup.

**Consenso informato.** Descrive la natura dello studio, i trattamenti, le procedure, i rischi ragionevoli prevedibili e i benefici attesi. Deve indicare che lo studio è a fini di ricerca. Deve indicare che la partecipazione non implica perdita di benefici se il paziente rifiuta di partecipare durante lo studio (perdita al follow-up)

### 3.3 Risultati di uno studio sperimentale

Gli esiti clinici (morte, guarigione, ricadute) sono spesso espresse con una variabile dicotomica (sì / no, vivo / morto, ecc.). In questo caso, la misura di esito utilizzata in un RCT è l'incidenza cumulativa (o rischio di sviluppare l'esito) e i risultati sono organizzati in una tabella di contingenza. Nel caso invece che l'esito sia misurato tramite una variabile continua (per es. livelli marcatrici ematici, scala infermieristica ecc.), si calcola il valore medio per gruppo.

#### 3.3.1 Tabella di contingenza

Quando l'esito e il trattamento sono quantificati tramite variabili dicotomiche, l'organizzazione dei dati prevede la realizzazione di una tabella 2x2 (due righe x due colonne). Si può organizzare le righe e le colonne come si vuole ma un metodo facile da ricordare prevede che:

- la prima riga contenga il *trattamento sperimentale*
- la seconda riga il *trattamento di controllo*
- la prima colonna il numero di *esiti*, ovvero coloro che hanno avuto l'outcome durante il followup
- la seconda colonna il numero di *non esiti*, ovvero coloro che non hanno avuto l'outcome

	Trattamento	Esito	Non Esito	Tot
Trattamento Sperimentale	a	b		a+b
Trattamento Controllo	c	d		c+d
Tot	a+c	b+d		a+b+c+d

Così facendo procedendo da sx a dx avremo le seguenti celle (a, b, c, d):

a: numero esiti nel gruppo sperimentale

b: numero di non esiti nel gruppo sperimentale

c: numero esiti nel gruppo controllo

d: numero di non esiti nel gruppo controllo

Il totale della prima riga (a+b) rappresenta la somma dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento sperimentale, mentre la somma della seconda riga (c+d) rappresenta la somma dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento di controllo. La somma della prima colonna (a+c) rappresenta il totale dei pz che hanno avuto l'esito, la somma della seconda colonna (b+d) coloro che non lo hanno avuto. Il totale dei pz nel trial è la somma delle 4 celle (a+b+c+d).

### 3.3.2 Incidenza di malattia

L'incidenza (o rischio) di malattia è il numero di casi registrati alla fine del follow up rispetto al numero di pz che facevano parte del gruppo all'inizio dello studio.

$$\text{Incidenza} = \frac{\text{Numero casi durante followup}}{\text{Numero pz che hanno iniziato followup}}$$

Esprime la probabilità di avere l'esito durante il followup in una certa popolazione.

Si distinguono:

EER (experimental event rate) = incidenza (o rischio) nel gruppo sperimentale

$$EER = \frac{a}{(a + b)}$$

Dove a è il numero di casi durante il followup nel gruppo sperimentale e (a+b) è il numero di pz che hanno iniziato il followup nel gruppo sperimentale

CER (control event rate) = incidenza (o rischio) nel gruppo di controllo

$$CER = \frac{c}{(c + d)}$$

Dove  $c$  e' il numero di casi durante il followup nel gruppo di controllo e  $(c+d)$  e' il numero di pz che hanno iniziato il followup nel gruppo di controllo

**Esempio 1** Viene condotto un ipotetico trial per verificare l'efficacia del trattamento della ferita chirurgica addominale infetta. Il trattamento sperimentale con iodopovidone e' confrontato con il trattamento con clorexidina, l'esito e' la guarigione (remissione dell'infezione del sito chirurgico) alla fine del followup). Nel gruppo iodopovidone iniziano il followup 100 pz, 90 guariscono. Nel gruppo clorexidina iniziano follow up 100 pz, 88 guariscono. Quale dei due trattamenti sembra piu' efficace?

Formuliamo il quesito di ricerca tramite il metodo PICO

P: pz con ferita addome infetta

I: iodopovidone

C: clorexidina

O: guarigione

Poi realizziamo la tabella di contingenza 2x2

Trattamento	Guarigione	Non Guarigione	Tot
Iodopovidone	90	10	100
Clorexidina	88	12	100
Tot	178	22	200

$$EER = \frac{90}{100} = 0.9 \quad (90\%)$$

$$CER = \frac{88}{100} = 0.88 \quad (88\%)$$

Conclusione: il trattamento piu' efficace sembra quello tramite iodopovidone perche' guariscono il 90% dei pazienti rispetto a 88% delle guarigioni che ottengo trattando la ferita con la clorexidina.

**Esempio 2** Viene condotto un ipotetico trial per verificare quale trattamento di disinfezione preventiva del sito di inserimento del catetere arterioso sia piu'

efficace per la prevenzione delle infezioni (che rappresenta quindi l'esito studiato). Il confronto è tra soluzione alcolica (trattamento sperimentale) e soluzione saponosa (trattamento di controllo). Alla fine del followup nel gruppo soluzione alcolica su 100 pz, 2 hanno contratto le infezioni durante il followup; nel gruppo soluzione saponosa: inizio follow up 100 pz, 3 infezioni durante il followup. Quale dei due trattamenti sembra più efficace?

Formuliamo il quesito di ricerca tramite il metodo PICO

P: pz con catetere arterioso

I: soluzione alcolica

C: soluzione saponosa

O: infezioni

Poi realizziamo la tabella di contingenza 2x2

Trattamento	Infezione	Non Infezione	Tot
Sol. alcolica	2	97	100
Sol. saponosa	3	98	100
Tot	5	195	200

$$EER = \frac{2}{100} = 0.2 \quad (2\%)$$

$$CER = \frac{3}{100} = 0.3 \quad (3\%)$$

Conclusione: il trattamento preventivo più efficace sembra quello tramite soluzione alcolica perché il 2% dei pazienti contrae un'infezione al sito di inserzione del catetere rispetto a 3% nel gruppo trattato con soluzione saponosa.

**Esempio 3** Viene condotto un ipotetico trial per verificare quale trattamento analgesico sia più efficace per prevenire il dolore percepito dai bambini che devono essere sottoposti a sutura di una ferita lacero-contusa. Il confronto è tra l'applicazione di pomata anestetica (trattamento sperimentale) e somministrazione di lidocaina sottocutanea (trattamento di controllo). L'esito è misurato mediante una scala di valutazione numerica (NRS, da 0 nessun dolore a 10 dolore molto forte).

Sono reclutati 8 bambini nel gruppo trattato con la pomata anestetica e 10 nel gruppo trattato con lidocaina. I valori della scala NRS dopo l'applicazione del trattamento sono i seguenti:

bambino	NRS	trattamento
1	6	pomata
2	8	pomata
3	2	pomata
4	10	pomata
5	10	pomata
6	4	pomata
7	5	pomata
8	5	pomata
9	8	lidocaina
10	10	lidocaina
11	7	lidocaina
12	2	lidocaina
13	10	lidocaina
14	3	lidocaina
15	5	lidocaina
16	7	lidocaina
17	5	lidocaina
18	3	lidocaina

Formuliamo il quesito di ricerca tramite il metodo PICO

P: pz pediatrico con ferita lacero-contusa che richiede sutura

I: pomata analgesica

C: lidocaina sottocutanea

O: dolore percepito scala NRS

Si noti che in questo caso l'esito e' quantificato tramite una variabile numerica. Calcoliamo quindi le medie nei due gruppi a confronto.

Media NRS gruppo trattato con la pomata = 6.25

Media NRS gruppo trattato con lidocaina= 6.0

Conclusione: il trattamento con lidocaina sembra essere piu' efficace per rispetto alla pomata per l'analgesia del pz pediatrico che deve essere sottoposto a sutura di una ferita lacero-contusa.

### 3.3.3 Esercizi

**Esercizio 1** Siete in servizio presso il reparto di pediatria. Un collega vi chiede se un bambino di 4 anni che deve essere sottoposto a sutura di una ferita lacero-contusa, l'applicazione di pomata anestetica sia meno dolorosa della somministrazione di lidocaina sottocutanea per l'analgesia (livello di dolore percepito).

Fate la vostra ricerca nella banca dati e trovate uno studio sperimentale nel quale erano stati arruolati 255 bambini <5 anni con ferita lacero-contusa che dovevano essere sottoposti a sutura. Su ogni bambino veniva effettuata una valutazione del dolore percepito tramite scala VAS. Su 122 trattati con lidocaina, il livello di dolore alto era riportato da 90 di questi. Nel gruppo di controllo, 100 riportavano un alto livello di dolore percepito.

- 1) Definire la tabella di contigenza con l'intestazione di righe e colonne
- 2) Sulla base della tabella calcolare per ciascun gruppo l'incidenza dell'esito
- 3) Quale trattamento sembra essere migliore e perché?

**Esercizio 2** Un collega vi chiede un parere sull'efficacia dei bendaggi a 4 strati (4LB) in aggiunta alla terapia standard rispetto al bendaggio semplice (sempre in aggiunta alla terapia standard) per la medicazione delle ulcere venose aperte alle gambe negli anziani. Fate la vostra ricerca nella banca dati e trovate uno studio sperimentale con un followup di 2 mesi effettuato su pazienti >65 anni d'età. Su 215 pazienti che avevano ricevuto il bendaggio 4LB, 77 erano guariti. Nel gruppo di controllo su 209 pazienti, 62 erano guariti.

- 1) Definire la tabella di contigenza con l'intestazione di righe e colonne
- 2) Sulla base della tabella calcolare per ciascun gruppo l'incidenza dell'esito
- 3) Quale trattamento sembra essere migliore e perché?

**Esercizio 3** Un ipotetico studio sperimentale condotto in reparto di medicina con l'obiettivo di valutare l'efficacia della terapia antibiotica locale per prevenire la colonizzazione post-operatoria del sito chirurgico ha riportato i seguenti risultati. Di 32 pz che hanno ricevuto preventivamente l'antibiotico A, 14 hanno riportato colonizzazione della ferita chirurgica. Dei 30 pz che hanno ricevuto preventivamente l'antibiotico B, 12 hanno riportato colonizzazione della ferita chirurgica.

- 1) Definire la tabella di contigenza con l'intestazione di righe e colonne
- 2) Sulla base della tabella calcolare per ciascun gruppo l'incidenza dell'esito
- 3) Quale trattamento sembra essere migliore e perché?

### 3.3.4 Misure di associazione tra trattamento ed esito

Per confrontare numericamente i valori di incidenza degli esiti che si misurano nei due gruppi si hanno due opzioni:

1. Calcolare il rapporto di due misure di frequenza dell'evento (una misura per il gruppo sperimentale, l'altra per il gruppo di controllo). In questo caso la misura e' tipicamente l'incidenza.
2. Calcolare la differenza di due misure (una misura per il gruppo sperimentale, l'altra per il gruppo di controllo). In questo caso la misura puo' essere l'incidenza o la media (se l'esito e' espresso con una variabile continua).

### 3.3.5 Rischio relativo

Il rischio relativo ( $RR$ ) si utilizza quando si confronta l'incidenza dell'esito nel gruppo sperimentale e quello nel gruppo di controllo. Rischio relativo ovvero rapporto dei rischi e':

$$RR = \frac{EER}{CER}$$

Dove:

EER: Incidenza esito nel gruppo sperimentale

CER: Incidenza esito nel gruppo di controllo

Indica di quante volte è più grande (o più piccola) l'incidenza di esito nel gruppo sperimentale rispetto a quella misurata nel gruppo di controllo.

Il rischio relativo assume il valore  $RR = 1$  quando l'incidenza di esito nel gruppo sperimentale e' uguale all'incidenza di esito nel gruppo di controllo. In questo caso quindi i due trattamenti hanno *uguale efficacia*.

Se l'esito in studio e' un evento negativo per la salute (per es. la morte) e  $RR > 1$ , significa che l'incidenza (il rischio) di morte e' piu' alto nel gruppo sperimentale. Concluderemo quindi che il trattamento sperimentale e' *meno efficace* rispetto a quello di controllo. Al contrario se l'esito in studio e' un evento positivo per la salute (per es. la guarigione) e  $RR > 1$ , significa che l'incidenza di guarigione e' piu' alto nel gruppo sperimentale. Concluderemo quindi che il trattamento sperimentale e' *piu' efficace* rispetto a quello di controllo.

**Interpretazione rischio relativo.** Il rischio relativo da informazione sulla "forza" della relazione tra esposizione e evento. In altre parole possiamo concludere che i *pazienti del gruppo sperimentale hanno  $RR$  volte la probabilita' di avere l'esito in confronto ai pazienti del gruppo di controllo*. Oppure, in maniera equivalente, che l' *incidenza dell'esito nel gruppo sperimentale e'  $RR$  volte quella del gruppo di controllo*.

**Esempio interpretazione rischio relativo.** Si immagini che un ipotetico studio per verificare l'efficacia di due trattamenti sulla guarigione dei pz ricoverati per una determinata patologia abbia dato i seguenti risultati:



Incidenza di guarigione nel gruppo sperimentale

$$EER = 0.2 = 20\%$$

Incidenza di guarigione nel gruppo di controllo

$$CER = 0.05 = 5\%$$

$$RR = \frac{20}{5} = 4$$

La probabilit  di guarigione con il trattamento sperimentale   4 volte quella del trattamento di controllo ovvero i pz trattati con il trattamento sperimentale (in media) hanno 4 volte la probabilit  di guarire rispetto ai pz trattati con il controllo.

### 3.3.6 Differenza dei rischi

La differenza dei rischi ( $RD$ ) si utilizza, come il rischio relativo, quando si confronta l'incidenza dell'esito nel gruppo sperimentale e quello nel gruppo di controllo. Rischio relativo ovvero rapporto dei rischi  :

$$RD = CER - EER$$

Dove:

EER: Incidenza esito nel gruppo sperimentale

CER: Incidenza esito nel gruppo di controllo

Indica la differenza in valori assoluti dell'incidenza di esito nel gruppo sperimentale rispetto a quella misurata nel gruppo di controllo.

La differenza dei rischi assume il valore  $RD = 0$  quando l'incidenza di esito nel gruppo controllo   uguale all'incidenza di esito nel gruppo sperimentale. In questo caso quindi i due trattamenti hanno *uguale efficacia*.

Se l'esito in studio   un evento negativo per la salute (per es. la morte) e  $RD > 0$ , significa che l'incidenza (il rischio) di morte   piu' alto nel gruppo di controllo. Concluderemo quindi che il trattamento sperimentale   *piu' efficace* rispetto a quello di controllo. Al contrario, se l'esito in studio   un evento positivo per la salute (per es. la guarigione) e  $RD > 0$ , significa che l'incidenza di guarigione   piu' alto nel gruppo di controllo. Concluderemo quindi che il trattamento sperimentale   *meno efficace* rispetto a quello di controllo.

Si noti che  $RD$  puo' assumere valori negativi (varia tra -inf e +inf).

**Interpretazione differenza dei rischi.** La differenza dei rischi da informazione sulla differenza assoluta nelle incidenze di evento nei due gruppi a

confronto. In altre parole possiamo concludere che *la differenza dell'incidenza di esito tra il gruppo sperimentale e quello di controllo e' pari a RD*.

**Esempio interpretazione differenza dei rischi.** Si immagini che un ipotetico studio per verificare l'efficacia di due trattamenti per prevenire la morte dei pz ricoverati per una determinata patologia abbia dato i seguenti risultati:

Incidenza di morte nel gruppo sperimentale:

$$EER = 5\%$$

Incidenza di morte nel gruppo di controllo:

$$CER = 20\%$$

$$RD = 20\% - 5\% = 15\%$$

Quindi la differenza nella probabilita' di morte tra il trattamento sperimentale e quello di controllo e' di 15% (15 punti percentuale).

### 3.3.7 Numero necessario da trattare

Il numero necessario da trattare (*NNT*) e' il numero necessario di soggetti da trattare con il trattamento sperimentale per avere 1 evento favorevole in piu' rispetto al gruppo di controllo:

$$NNT = \frac{1}{CER - EER}$$

Si noti che quando CER e EER vengono riportati in percentuale, allora il numeratore della formula e' 100 invece di 1. Il risultato di NNT va sempre arrotondato al numero intero piu' vicino.

**Esempio interpretazione NNT.** Si immagini che un ipotetico studio per verificare l'efficacia di due trattamenti per prevenire la morte dei pz ricoverati per una determinata patologia abbia dato i seguenti risultati:

Incidenza di morte nel gruppo sperimentale:

$$EER = 15\%$$

Incidenza di guarigione nel gruppo di controllo:

$$CER = 30\%$$

$$NNT = \frac{100}{30 - 15} = 6.7 = 7$$

Ogni 7 pazienti trattati con il farmaco sperimentale, osservo un evento favorevole in piu' (ovvero una morte in meno) rispetto ai pazienti trattati con il farmaco di controllo.