

*Traduzione a cura di:
Infermiere CARMINE PELLECCIA e Infermiera MARIA CRISTINA ROBB
Centri studi EBN - Direzione Servizio Infermieristico e Tecnico
Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S.Orsola-Malpighi
Via Massarenti, 9
40138 Bologna, Italia*

VALUTAZIONE DEGLI STUDI SUL TRATTAMENTO O SUGLI INTERVENTI DI PREVENZIONE

Nel primo articolo di questa serie, abbiamo trattato di come la valutazione critica sia un passo importante nell'assistenza sanitaria basata sull'evidenza, in quanto diverse ricerche sanitarie pubblicate sono di qualità troppo scarsa per essere applicate facilmente alla pratica clinica. La valutazione critica è facilitata dalla presenza di check list della qualità che possono essere utilizzate per valutare sistematicamente ed efficientemente gli studi di ricerca. Con la pratica, i lettori non dovrebbero avere più bisogno delle check list e dovrebbero essere in grado di decidere se un articolo è il peggiore letto sull'argomento attuale. Se il quesito clinico è sul trattamento, sulla diagnosi, sulla prognosi o sulle cause, ci sono tre domande fondamentali che dovremmo farci per decidere se la ricerca potrebbe aiutarci a fornire un'assistenza migliore ai nostri pazienti.

I RISULTATI DEGLI STUDI SONO VALIDI?

Questa domanda considera se i risultati riportati nello studio riflettono con maggior probabilità la reale dimensione e la direzione dell'effetto del trattamento. La ricerca era stata condotta in modo da ridurre al minimo i bias e portare a conclusioni accurate, oppure era stata progettata, condotta ed analizzata in modo da aumentare le probabilità di una conclusione errata?

COM'ERANO I RISULTATI?

Una volta determinata la validità dei risultati, è importante comprendere cosa significano realmente i risultati.

Se il nuovo trattamento ha dimostrato la sua efficacia, quanto è grande l'effetto? Il risultato è clinicamente importante? Quanto è preciso l'effetto del trattamento (un'altra domanda è: quanto è probabile che l'effetto sia reale e non sia un risultato del caso?). La precisione di un risultato è comunque correlata al fatto che lo studio coinvolge un ampio numero di persone (che aumenta la precisione) o a un numero piccolo (che riduce la precisione).

I RISULTATI MI AIUTERANNO AD ASSISTERE I MIEI PAZIENTI?

Ci sono due concetti fondamentali alla base di questa

domanda. Inizialmente bisogna stabilire se i pazienti che hanno partecipato allo studio sono sufficientemente simili ai vostri, oppure se c'è una buona ragione per ritenere che potrebbe essere inappropriato applicare ai vostri pazienti i risultati. Secondariamente, ci sono rischi o danni associati al trattamento, che potrebbero avere maggior peso dei benefici?

In questa serie di articoli, utilizzeremo questa struttura per valutare in modo critico gli studi che rispondono a differenti tipi di quesiti clinici. In questa guida per gli utilizzatori di EBN, noi valuteremo in modo critico uno studio che esamina un intervento e ci limiteremo a considerare il primo quesito sulla validità; nel prossimo numero della guida per gli utilizzatori, esamineremo da vicino il secondo e il terzo quesito sui risultati e la loro applicabilità.

DOMANDE PRINCIPALI

- L'assegnazione dei pazienti ai trattamenti era randomizzata e tale tecnica era nascosta?
- Il follow-up era sufficientemente lungo e completo?
- I pazienti erano analizzati nei gruppi nei quali erano inizialmente randomizzati?

DOMANDE SECONDARIE

- I pazienti, i clinici, i rilevatori di esito e gli analisti dei dati erano inconsapevoli (ciechi o mascherati) dell'assegnazione dei pazienti?
- I partecipanti in ogni gruppo erano trattati nello stesso modo, eccetto che per l'intervento in studio?
- I gruppi erano simili all'inizio della sperimentazione?

Valutazione di studi di trattamento o di interventi di prevenzione: i risultati dello studio sono validi?

Iniziando con un certo scenario clinico, descriveremo a grandi linee una ricerca per identificare l'elevata qualità, gli studi rilevanti e valuteremo in modo critico uno degli studi utilizzando una serie di domande intermedie (tabella) che insieme rispondono alle domande fondamentali. Abbiamo usato le originali *guide degli utilizzatori della letteratura medica* come base per le nostre serie di nursing e utilizzeremo lo stesso approccio classificando i più importanti quesiti di valutazione come "primari", e gli altri, che ci indirizzano realmente verso i punti chiarificatori di validità, come "secondari".

SCENARIO CLINICO

Voi siete un infermiere specializzato nell'assistenza al paziente diabetico, e lavorate con dei colleghi podologi in una clinica per la cura dei piedi. Un paziente arriva in clinica con delle ulcere a tutto spessore sulla pianta del piede, con segni di neuropatia periferica, ma senza evidenze significative di malattia arteriosa. Il paziente aveva letto su internet di una sostituzione con epidermide artificiale e crede che questo tessuto artificiale aiuterà l'ulcera del suo piede a guarire molto più velocemente rispetto alle medicazioni tradizionali. Voi non ne siete sicuri e decidete di rivederlo dopo una settimana, durante tale periodo pianificate la ricerca per trovare la risposta al quesito su quell'intervento.

LA RICERCA

Ricorderete che le domande sull'efficacia degli interventi preventivi e terapeutici trovano le migliori risposte in randomised controlled trials (RCTs), ed, ancora meglio, in revisioni sistematiche di RCTs. Una ricerca sulla COCHRANE LIBRARY non identifica nessuna revisione sistematica sulla sostituzione dell'epidermide per l'ulcera del piede diabetico.

Una ricerca su Medline (Silver Platter), utilizzando le seguenti fonti:

- (1) Explode "Skin-Artificial"/all subheadings
- (2) Diabetic foot ulcer
- (3) 1 AND 2
- (4) 3 AND (Publication type = "RCT")

identifica un articolo: una sperimentazione randomizzata che confronta la pelle prodotta mediante l'ingegneria tissutale con le medicazioni tradizionali per le ulcere al piede diabetico. Ottenete l'articolo dalla biblioteca e vi accomodate con la vostra checklist.

I RISULTATI DEGLI STUDI SONO VALIDI?

DOMANDE PRINCIPALI

- *L'assegnazione dei pazienti ai trattamenti era randomizzata e tale tecnica era nascosta?*

Lo scopo della randomizzazione è quello di creare gruppi che siano simili tra loro in tutto, eccetto per l'esposizione all'intervento. Attraverso l'assegnazione casuale dei pazienti ai gruppi da porre in studio, i fattori, conosciuti e sconosciuti (per esempio l'età, il sesso e la gravità della malattia), che potrebbero influenzare gli esiti dello studio, sono distribuiti uniformemente fra i gruppi. I metodi di randomizzazione variano (per esempio, l'utilizzo del computer per generare dei numeri casuali, delle tavole di numeri randomizzati oppure dei lanci di moneta); la cosa importante è che il metodo utilizzato assicuri che tutti i partecipanti allo studio abbiano la stessa probabilità di entrare a far parte di ciascun

gruppo in studio. I metodi alternativi di assegnazione dei partecipanti: rispetto alla data di nascita (casualità o parità di età), oppure rispetto al numero di registrazione in ospedale, non danno ad ogni paziente la stessa possibilità di essere incluso in ciascuno dei gruppi e, quindi, non dovrebbe essere considerato un vero metodo di randomizzazione. Come possono giudicare i lettori se lo studio era stato randomizzato o meno? La strada migliore è quella di rivedere la sezione metodi del lavoro, per quanto riguarda la descrizione di come era stata eseguita la randomizzazione e, quindi, determinare se il metodo utilizzato permetteva che i pazienti avessero la stessa probabilità di entrare in ciascun gruppo.

Cosa fareste se non ci fossero randomised trials rilevanti sull'intervento? In tal caso la scelta successiva è lo studio osservazionale, nel quale la randomizzazione non è utilizzata per costituire i gruppi di studio. Questo disegno può portare a produrre dei bias in quanto i ricercatori (i quali probabilmente vogliono che l'intervento sia efficace) hanno il controllo su chi includere in ogni gruppo e potrebbero scegliere i partecipanti al gruppo di intervento in base al fatto che possano presentare, con più probabilità, risultati positivi. Il confronto dei risultati degli studi randomizzati con gli studi osservazionali, ha dimostrato che gli studi osservazionali hanno quasi sempre evidenziato effetti positivi dei trattamenti più ampi e gonfiati.

I clinici (per esempio, infermieri, medici ed altri professionisti sanitari) reclutando i pazienti per uno studio, non dovrebbero sapere a quale gruppo è stato assegnato il paziente. Questa è chiamata "collocazione nascosta". L'analisi degli studi precedenti ha evidenziato che se i reclutatori conoscono il progetto di assegnazione in anticipo, questo può (consapevolmente o inconsapevolmente) influenzare il loro comportamento. Per esempio, i clinici potrebbero non reclutare un paziente che dovrebbe essere assegnato al gruppo di controllo, oppure potrebbero modificare la sequenza di reclutamento in modo tale che i pazienti più gravi possano ricevere il nuovo trattamento. Tali azioni (in mancanza di ricerche evidenti) spesso danno credito al nuovo trattamento, considerandolo migliore rispetto a quello tradizionale (vecchio) o rispetto a non somministrarne nessuno. Esempi di strategie per una collocazione occultata comprendono la chiamata ad un ufficio centrale di coordinamento per ciascuna assegnazione di paziente; l'utilizzo di buste numerate, sigillate ed opache, oppure di bottiglie o di contenitori numerati e codificati.

- *Il follow-up era sufficientemente lungo e completo?*

L'approccio a questa domanda è composto da due parti: la prima si occupa di valutare per quanto tempo i pazienti vengono seguiti, in modo da vedere cosa accade in riferimento al risultato del trattamento. È richiesta una particolare attenzione nel momento in

cui si deve decidere se la durata del follow-up è sufficiente, ma solitamente sono i clinici che giudicano. Per esempio, se la sperimentazione sta valutando l'effetto di un intervento per un problema di salute cronico, o di prevenzione di un problema di salute, la fase di controllo nello studio deve essere abbastanza lunga per poter scoprire un importante effetto clinico, se esiste. I controlli di breve durata sono svantaggiosi, in quanto lo studio può fallire nell'evidenziare un numero sufficiente di pazienti che raggiunga risultati significativi.

Può sembrare ovvio che ogni paziente reclutato per una sperimentazione venga considerato fino alla fine, ma in realtà, questo accade raramente. Se un ampio numero di partecipanti vengono definiti come "persi al follow-up" viene messa in dubbio la validità dei risultati.

I pazienti escono dagli studi per ragioni non casuali. In questo caso, non sappiamo che cosa accada ai pazienti "persi", ed essi possono avere un decorso molto diverso dai pazienti che rimangono nello studio. E' sempre possibile che la perdita del follow-up sia causata dall'intervento stesso. Per esempio, i pazienti possono sparire dal gruppo in trattamento per smettere di fumare, perché imbarazzati dall'insuccesso che il nuovo trattamento ha avuto su di loro. Se un numero sproporzionato di rinunciatari di successo rimane nel gruppo del trattamento, questo appare più efficace di quanto non sia in realtà. Quando la percentuale di abbandono differisce tra il gruppo di intervento e quello di controllo, dovremmo essere sospettosi. Comunque è rassicurante che, in presenza di abbandoni o di perdita del follow-up, gli autori analizzino finemente ed effettuino nuovamente il calcolo dei risultati, utilizzando ipotesi diverse su che cosa possa essere accaduto ai pazienti persi. Per esempio, se i pazienti che ricevono un intervento ottengono risultati migliori rispetto a quelli del gruppo di controllo, i pazienti persi nel gruppo di intervento possono anche essere considerati come risultati negativi, e quelli del gruppo di controllo considerati come risultati positivi, in modo da determinare un ribaltamento delle conclusioni della sperimentazione.

Come logica conseguenza, non pubblichiamo su EBN articoli o abstract dove meno dell'80% delle persone, inizialmente randomizzate, siano state incluse nel follow-up.

- *I pazienti sono stati analizzati nei gruppi ai quali essi erano inizialmente assegnati?*

Può non apparire intuitivo, ma i pazienti dovrebbero essere analizzati nel gruppo all'interno del quale erano stati originariamente randomizzati, senza tener conto se essi ricevano o completino il trattamento assegnato. Questa è chiamata "analisi dell'intenzione a trattare". I pazienti possono essere discontinui nell'assunzione del medicamento a causa degli effetti collaterali o perché il medicamento li fa sentire peggio. Se i pazienti che sono discontinui

nell'assunzione del medicamento fossero omessi dall'analisi, rimarrebbero solo i pazienti che hanno più probabilità di essere accondiscendenti e che presentano gli esiti migliori. Il risultato finale sarebbe che il medicamento apparirebbe migliore di quanto non sia in realtà. I lettori dovrebbero cercare una dichiarazione che l'analisi dell'intenzione a trattare è stata fatta, e controllare che il numero presente nell'analisi sia vicino al numero inizialmente randomizzato.

DOMANDE SECONDARIE

- *I pazienti, i clinici, i rilevatori degli esiti e gli analisti dei dati sono all'oscuro (ciechi o mascherati) dell'assegnazione dei pazienti?*

Ci sono sempre due, e qualche volta quattro, gruppi di persone coinvolte in una sperimentazione clinica e tutti possono essere influenzati dal fatto di conoscere quali pazienti sono stati assegnati ai diversi trattamenti. Gli studi sono spesso classificati come singolo, doppio o triplo cieco, a seconda di quanti di questi gruppi di persone sono all'oscuro dell'assegnazione del trattamento. I ricercatori dovrebbero stabilire chiaramente quali gruppi debbano essere ciechi e quali accortezze devono rispettare per minimizzare i bias.

Se i pazienti conoscono il gruppo al quale sono stati assegnati, possono essere maggiormente sensibili agli effetti positivi o negativi del trattamento. Nelle sperimentazioni sui farmaci, la consapevolezza del paziente è generalmente evitata attraverso l'uso di un placebo che sembra identico al farmaco attivo. Spesso è difficile o impossibile rendere ciechi i pazienti agli interventi infermieristici, in particolare se hanno una componente psicosociale. Se i clinici che assistono i pazienti conoscono l'assegnazione, essi possono, senza volerlo, alterare il modo in cui forniscono le altre forme di assistenza, e possono anche avere una sensibilità maggiore agli esiti positivi o agli eventi avversi, in un modo che potrebbe inficiare la valutazione.

Idealmente, le persone che misurano gli esiti non sono le persone che forniscono l'assistenza sanitaria abituale. Se i rilevatori degli esiti sono a conoscenza del gruppo al quale è stato assegnato il paziente, la loro misurazione delle variabili chiave potrebbe essere influenzata. La distorsione della misurazione degli esiti (che spesso è inconscia) è meno probabile se la misura è oggettiva, come la concentrazione di nicotina come marker della condizione di fumatore. Sebbene non è sempre possibile per i pazienti, i clinici e i rilevatori degli esiti essere tenuti all'oscuro sul gruppo del trattamento, per gli analisti dei dati dovrebbe essere sempre possibile, usando dati codificati, senza l'identificazione del gruppo di trattamento.

I lettori di sperimentazioni randomizzate dovrebbero quindi cercare le evidenze che i pazienti, i clinici, i rilevatori degli esiti e gli analisti dei dati siano ciechi rispetto all'assegnazione dei pazienti. Se la "cecità"

non è possibile, i ricercatori dovrebbero esplicitare i mezzi che hanno utilizzato per minimizzare i bias.

- *I partecipanti di ciascun gruppo sono trattati allo stesso modo, eccetto che per l'intervento che si sta valutando?*

Visto che la randomizzazione dovrebbe assicurare che le sole differenze sistematiche tra i gruppi dello studio sia il trattamento in esame, è importante che questo principio non sia indebolito da trattamenti extra assistenziali, forniti ad un gruppo e non all'altro (conosciuti come "co-interventi"). Chiaramente, se ai pazienti viene somministrato un intervento più qualche extra come un follow-up più ravvicinato o un tempo maggiore con un infermiere specializzato, sarà impossibile attribuire qualsiasi effetto all'intervento stesso. Se i clinici sono all'oscuro dell'assegnazione essi non forniranno co-interventi ad un gruppo piuttosto che all'altro. I lettori di sperimentazioni randomizzate dovrebbero osservare accuratamente la descrizione degli interventi ricevuti da tutti i gruppi, particolarmente dove i clinici non sono resi ciechi all'assegnazione.

- *I gruppi erano simili all'inizio della sperimentazione*

Il processo di randomizzazione dovrebbe assicurare che i gruppi siano, inizialmente, sufficientemente simili; i ricercatori, comunque, dovrebbero rassicurare di questo se stessi e i loro lettori, presentando le caratteristiche di base (o di entrata) dei partecipanti di ciascun gruppo. Le caratteristiche descritte dovrebbero essere quelle che è risaputo che abbiano, o possono avere, un'influenza sugli esiti di interesse. Se la sperimentazione ha un campione troppo piccolo, la randomizzazione può fallire nell'assicurare che alcuni fattori siano uniformemente distribuiti. I ricercatori possono avere fatto i test statistici per vedere se c'era una qualsiasi differenza significativa nelle caratteristiche di base; più importanti che la significatività di qualsiasi differenza sono le sue dimensioni e con quale probabilità lo squilibrio ha inficiato la validità del risultato. Squilibri nelle caratteristiche di base, che sopraggiungano dopo la randomizzazione, possono essere sistemati usando la tecnica statistica, e il lettore dovrebbe cercare le evidenze di ciò. I lettori possono essere più sicuri quando il risultato è coerente con l'analisi fatta, con o senza sistemazione.

Le tre domande di valutazione critica, primarie e

secondarie, descritte precedentemente, possono essere applicate a qualsiasi studio che abbia lo scopo di valutare gli effetti di un intervento di prevenzione o terapeutico, e aiuterà il lettore a decidere se il risultato di uno studio ha buone probabilità di essere valido (fare una stima reale dell'effetto dell'intervento). Se concludete che uno studio è valido, dovrete considerare l'ampiezza dell'effetto: l'effetto è sufficientemente significativo per voi da voler usare l'intervento? In quali pazienti? Considereremo queste domande nella prossima guida degli utilizzatori.

RISPONDENDO AL QUESITO ORIGINALE

Il randomised trial sulla pelle di ingegneria tissutale confrontata con i trattamenti tradizionali dell'ulcera del piede nel diabetico incontra molti, ma non tutti, criteri di valutazione critica. Lo studio è descritto dagli autori come un singolo cieco, randomised controlled trial, sebbene essi non dicano come hanno proceduto con la randomizzazione, così non possiamo giudicare l'adeguatezza del sistema di occultamento dell'assegnazione. I dati sono presentati per l'84% dei pazienti a 12 settimane di follow up, sebbene gli autori abbiano stabilito che il follow up continuasse per 32 settimane. Solo i pazienti erano all'oscuro del trattamento in questo studio. I clinici, i rilevatori degli esiti e gli analisti dei dati avrebbero potuto essere influenzati durante la conduzione, la misurazione e l'analisi dalla conoscenza di quale trattamento stava ricevendo ciascun paziente.

I gruppi sembrano aver avuto trattamenti simili. Non siamo in grado di determinare se la randomizzazione ha distribuito i pazienti con successo rispetto alle caratteristiche di base tra i gruppi perché tali dati non erano presentati.

Considereremo i risultati e l'applicabilità di questo lavoro nella prossima guida degli utilizzatori.

Bibliografia, vedi articolo originale

NICKY CULLUM, Rn PhD
Centre for Evidence Based Nursing,
Department of Health Studies
University of York,
York, UK.

