

# Ricerca Clinica Applicata: la trasferibilità del risultato nella pratica clinica

Milano, 29 settembre 2016

h. 09.00 - 18.30

# WISPO<sup>2016</sup>

CONVEGNO NAZIONALE

“Sperimentazioni Cliniche  
Il Nuovo Regolamento Europeo:  
dalla teoria alla pratica”



Hotel Michelangelo Conference Center  
Piazza Luigi di Savoia, 6

**Roberto Labianca**

Coordinatore Comitato Esecutivo ROL

Direttore DIPO Bergamo

Direttore Cancer Center

 Ospedale  
Papa Giovanni XXIII

Sistema Socio Sanitario

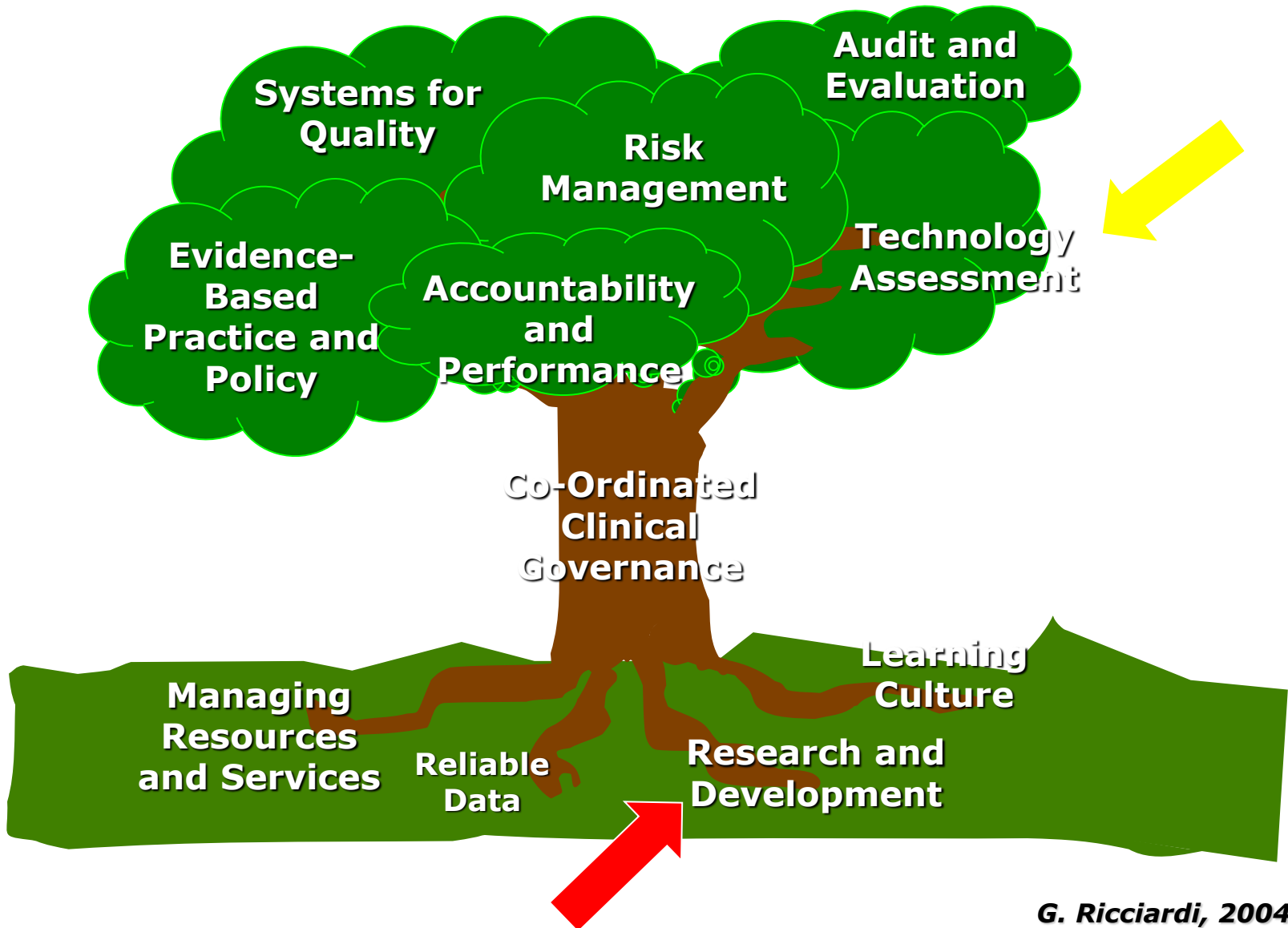
 Regione  
Lombardia

ASST Papa Giovanni XXIII

## **UN DOVEROSO RINGRAZIAMENTO A:**

- Gualberto Gussoni
- Nino Cartabellotta
- Eugenia Caggese

# Clinical Governance



# Perché fare Ricerca ?

Per curiosità / motivazione personale

Pro-curriculum

Scambio culturale / confronto con altri

"Su commissione"

.....

# Sviluppo delle competenze professionali correlate alla Ricerca

- Comprendere le componenti di un processo di ricerca e i diversi disegni e tipi di studio
- Ricercare le evidenze disponibili in letteratura
- Analizzare criticamente un articolo di ricerca
- Utilizzare i risultati delle ricerche per prendere decisioni assistenziali
- Descrivere e documentare i problemi con importanti implicazioni per la pratica
- Partecipare a progetti di ricerca
- Elaborare progetti di ricerca

*Prefazione alla edizione italiana del volume  
"La ricerca infermieristica: leggerla, comprenderla e applicarla"  
di J.A. Fain*

# Quale è l'obiettivo della Ricerca ?



E' rispondere ad un  
**need medico**



conoscitivo



diagnostico-terapeutico

# Ricerca clinica

 Sperimentazione clinica  
("interventistica")

 Studi osservazionali

# Ricerca e pratica

- la crescita esponenziale dell'informazione biomedica ha reso sempre più difficile l'aggiornamento professionale del medico
- l'assistenza ricevuta dai pazienti non riflette adeguatamente i risultati della ricerca, perché diversi fattori ostacolano il loro trasferimento nella pratica clinica
- la crisi economica dei sistemi sanitari, contemporanea alla crescita della domanda e dei costi dell'assistenza, genera esigenza di sostenibilità
- lo sviluppo delle tecnologie informatiche, culminato nella esplosione di Internet, apre una nuova era dell'informazione biomedica



## **Quindi:**

Questi eventi hanno rilevato i limiti di una pratica clinica guidata dall'esperienza e dai principi della fisiopatologia ed hanno favorito la crescita culturale della Evidence-based Medicine (EBM) - medicina basata sulle evidenze - che secondo la definizione di Sackett consiste "nell'integrare l'esperienza del medico con le migliori evidenze scientifiche disponibili dalla letteratura".

# **EBM perchè**

La EBM, migliorando la comunicazione tra ricerca e pratica clinica, si pone come soluzione scientifica e razionale per assicurare la qualità dell'assistenza in un regime di risorse limitate

Anche se non esistono evidenze dirette, studi preliminari condotti negli Stati Uniti e nel Regno Unito hanno dimostrato che, attraverso un utilizzo appropriato dell'informazione biomedica, è possibile ridurre la richiesta di test diagnostici e di interventi terapeutici, la durata della degenza ed il numero di riammissioni in ospedale

# La produzione della ricerca

L'informazione biomedica è il prodotto della ricerca, le cui priorità non vengono definite dalle necessità di salute pubblica.

Infatti, il maggior supporto finanziario proviene dalle industrie farmaceutica e tecnologica, che hanno interessi ed obiettivi differenti rispetto a quelli delle istituzioni.

Di conseguenza, in molti settori della medicina non esiste ricerca di buona qualità, ma numerose ed ampie zone grigie che, per essere progressivamente chiarite, dovrebbero indirizzare i futuri progetti di ricerca.

# Gli studi primari

Studio	Obiettivo	Disegno
<b>Eziologia</b>	Individuare la responsabilità di un agente ambientale o farmacologico nel determinismo di malattia	Studi di coorte e studi caso-controllo
<b>Diagnosi</b>	Definire la performance dei test diagnostici	Studi <i>cross-sectional</i>
<b>Prognosi</b>	Definire la storia naturale delle malattie ed individuare la potenza dei fattori prognostici	Studi longitudinali di coorte
<b>Terapia</b>	Valutare l'efficacia dei trattamenti preventivi, terapeutici e riabilitativi	Studi clinici randomizzati

# Publicazione

I risultati della ricerca proposti alle riviste biomediche, in seguito al processo formale di peer review (revisione tra pari), vengono pubblicati oppure rifiutati, e, di solito, rinviati ad un'altra rivista.

Lawrence Altman, giornalista medico del New York Times, sostiene che: è difficile che qualunque lavoro, per quanto scadente, non riesca ad essere pubblicato, se gli autori insistono abbastanza.

Anche se non esistono valide alternative, il processo di revisione tra pari non è scevro da difetti, per cui se da un lato è possibile che studi condotti in maniera adeguata non sopravvivano alla peer review, dall'altro viene spesso pubblicata ricerca di scarsa qualità o che addirittura riporta risultati errati.

Oltre che nelle riviste, i risultati della ricerca possono essere pubblicati in altre fonti - atti di congressi, technical reports, libri — dove il processo di peer review è meno rigoroso o addirittura inesistente.

# Anatomia dell'informazione biomedica

**Fonti primarie**  
(studi primari)

Eziologia  
Diagnosi  
Prognosi  
Terapia

**Fonti secondarie**  
(studi integrativi)

Revisioni sistematiche  
Linee-guida  
Analisi economiche  
Analisi decisionali

**Fonti terziarie**  
(opinion-based)

Revisioni tradizionali  
Trattati  
Editoriali  
Colleghi esperti

*Distorsione dei risultati originali  
della ricerca*



# L'archiviazione della letteratura (1)

Gli articoli pubblicati dalle riviste vengono archiviati in formato elettronico nelle banche dati che facilitano enormemente la ricerca dell'informazione biomedica, ma sono gravate da numerosi limiti.

Le principali banche dati sono il MEDLINE e l'EMBASE che archiviano solo 6.000/20.000 delle riviste biomediche esistenti, con una forte prevalenza di quelle in lingua inglese ed una sovrapposizione di circa il 30%.

Esistono altre banche dati specialistiche, ognuna con differenti criteri di indicizzazione, riviste indicizzate, interfacce di ricerca, costi ed accessibilità.

Per facilitare la ricerca bibliografica, ogni articolo archiviato nelle banche dati viene associato a numerose parole chiave e ad un tipo specifico di pubblicazione.

## L'archiviazione della letteratura (2)

Tuttavia, l'architettura fisica del database e l'indicizzazione umana poco riproducibile, non consentono di ritrovare tutte le citazioni rilevanti (sensibilità della ricerca) escludendo tutte quelle irrilevanti (specificità della ricerca).

Ad esempio, diversi studi hanno dimostrato che, anche in mani esperte, circa il 50% dei RCT sfugge alla ricerca bibliografica.

Le citazioni possono essere ottenute per ordine alfabetico del primo autore o per data di pubblicazione, ma non esiste alcuna possibilità concreta di ordinarle in base alla loro rilevanza clinica.

Pertanto, nonostante gli enormi progressi della tecnologia informatica, la medicina manca ancora di una infrastruttura che colleghi in maniera efficiente la produzione della ricerca, la sua archiviazione e la ricerca delle informazioni da parte degli utenti



# Caratteristiche dell'informazione biomedica

**Crescita esponenziale** - Ogni anno vengono pubblicati oltre 2.000.000 di articoli in più di 20.000 riviste biomediche e vengono aggiunte nel MEDLINE da 350.000 a 400.000 citazioni. Il tempo di raddoppiamento del volume della letteratura viene stimato in circa 19 anni.

**Obsolescenza** - La spinta inarrestabile del progresso scientifico e tecnologico ed il ritardo nella disseminazione ed utilizzazione dei risultati della ricerca determinano una rapida obsolescenza dell'informazione biomedica, particolarmente in quei settori dove è maggiore il turnover delle conoscenze.

**Frammentazione** - In seguito alla crescita progressiva dell'interesse della comunità scientifica intorno ad un certo settore, la letteratura prodotta diventa sempre più difficile da organizzare.

Infatti, nonostante l'esistenza di riviste specialistiche, articoli che riguardano lo stesso argomento sono pubblicati in riviste differenti.

# L'utilizzo dell'informazione biomedica (1)

## *I limiti della mente umana*

Per trasmettere al paziente le conoscenze prodotte dalla ricerca, il medico si affida tradizionalmente alle sue capacità di apprendimento e memorizzazione.

Tuttavia, un settore come la biomedicina, caratterizzato dalla crescita esponenziale della letteratura, enfatizza la "capacità lillipuziana della mente umana di memorizzare e richiamare le conoscenze acquisite".

In particolare esistono numerose "cadute di tensione" che ostacolano la trasmissione lineare dell'informazione biomedica:

# L'utilizzo dell'informazione biomedica (2)

- la mente umana è in grado di apprendere una quantità limitata di conoscenze;
- non tutte le conoscenze apprese vengono memorizzate;
- la maggior parte delle conoscenze memorizzate diventano obsolete in tempi più o meno brevi e non esiste alcun sistema che ne garantisca l'aggiornamento;
- anche se consideriamo sufficienti ed aggiornate le conoscenze del medico, è estremamente complesso integrarle con i dati unici ed irripetibili che ogni singolo paziente presenta.

Queste "cadute di tensione" rendono necessario introdurre nella pratica clinica quotidiana nuovi strumenti, che permettono di accedere all'informazione nel momento in cui il medico, consapevole dei propri limiti delle proprie conoscenze, vuole approfondirle per risolvere i problemi del paziente.

# I trattati (1)

Anche se il loro ruolo educativo rimane indiscusso, i trattati non forniscono sufficienti garanzie di completezza e aggiornamento riguardo alle innovazioni diagnostico-terapeutiche, contribuendo a ritardare l'introduzione di interventi efficaci ed al mancato abbandono di procedure inefficaci o dannose.

Ad esempio, anche se nel 1985 una revisione sistematica condotta su 33 RCTs aveva dimostrato l'efficacia della trombolisi nel ridurre la mortalità nell'infarto del miocardio, la seconda edizione del prestigioso Oxford Textbook of Medicine del 1987 sottolineava che i benefici di questo trattamento non erano ancora ben definiti.

Analogamente, la lidocaina nel post-infarto è stata raccomandata dai trattati per molti anni dopo che gli RCT ne avevano dimostrato, oltre che l'inefficacia, anche un rischio maggiore nei pazienti.

## I trattati (2)

Esistono diverse motivazioni che rendono i trattati poco affidabili come strumenti di riferimento per la pratica clinica:

- la selezione delle evidenze scientifiche non è sistematica né esplicita, per cui i trattati costituiscono un mix inestricabile tra l'opinione/esperienza degli autori e gli studi originali, abitualmente riportati in numero insufficiente;
- sono già datati al momento della pubblicazione: infatti occorrono in media due anni per la stampa, gli autori si riferiscono a lavori ancora precedenti e bisogna considerare anche i tempi necessari per l'eventuale traduzione in lingua italiana;
- sono poco utili per la formulazione di ipotesi diagnostiche, perché organizzati per malattie e non per presentazioni cliniche; inoltre le informazioni riportate spesso mancano di dati quantitativi;
- gli indici analitici sono generalmente poco dettagliati, limitando la ricerca di specifici quesiti clinici.

# Le riviste

I medici dichiarano di dedicare alla lettura delle riviste 1-3 ore alla settimana, ma spesso ricorrono ai periodici distribuiti gratuitamente. Queste pubblicazioni risentono spesso di interessi promozionali, raramente comprendono lavori originali, non prevedono revisioni critiche e gli indici analitici sono insufficienti o addirittura non esistono.

I migliori prodotti dalla ricerca clinica sono contenuti nelle riviste dotate del processo di peer-review, che pubblicano articoli selezionati da esperti, valutabili criticamente, con ampia bibliografia e periodicamente indicizzati nelle banche dati.

Esistono tuttavia alcuni problemi che ostacolano un utilizzo efficiente delle riviste: il numero estremamente elevato, la frammentazione degli argomenti e la rarità di studi definitivi da trasferire alla pratica clinica.

## Le revisione tradizionali (o narrative)

Piuttosto che leggere articoli originali, i medici si affidano spesso alle revisioni tradizionali che, sintetizzando in poche pagine i progressi relativi ad un determinato settore, rappresentano un tentativo di mediare i problemi posti dalla ricerca/interpretazione critica degli studi originali.

Tuttavia, anche se pubblicate da prestigiose riviste, le revisioni narrative hanno le stesse carenze metodologiche dei trattati relativamente alla selezione/interpretazione delle evidenze scientifiche: infatti, tale processo viene distorto da numerosi fattori, come la facile reperibilità, l'accessibilità linguistica, l'autocitazione e la sintonia con l'opinione dell'autore.

Questi limiti hanno contribuito allo sviluppo delle revisioni sistematiche **(vedi infra)**, un nuovo strumento editoriale che ha aperto una nuova era nella scienza della sintesi delle conoscenze

# **I limiti per adattare i risultati dei trials al paziente individuale (1)**

Sackett ha recentemente precisato che la EBM non si limita all'applicazione degli RCTs; ma in realtà la EBM è prevalentemente evidence-based therapy: infatti i suoi promotori si concentrano principalmente sulla ricerca, valutazione e prescrizione di trattamenti di efficacia documentata da RCT, mentre è minore l'attenzione che la EBM dedica a problemi diagnostici o prognostici.

Gli RCTs rappresentano il disegno di studio più affidabile per acquisire evidenze sperimentali sull'efficacia di un intervento terapeutico, ma esistono - oltre alle già discusse aree grigie - numerosi problemi per adattare i loro risultati al paziente individuale.



# **I limiti per adattare i risultati dei trials al paziente individuale (2)**

Gli RCT generalmente vengono condotti su popolazioni selezionate ed omogenee, escludendo i pazienti "complessi" — quelli con comorbidità, gli anziani, le donne — che possono alterare la validità interna dello studio.

La competenza e la motivazione di chi partecipa ad un RCT - oltre che le condizioni organizzativo-assistenziali - sono "ideali" rispetto alla realtà media. La pratica clinica è fatta invece di "pazienti reali, assistiti da medici reali che operano in strutture sanitarie reali", per cui spesso è difficile riconoscere tra la popolazione selezionata di un RCT la variabile e complessa (comorbidità, polifarmacia) individualità del singolo paziente.

I "risultati medi" di un RCT non possono prevedere la risposta nel paziente individuale.

Esistono alcune "distorsioni percettive" legate sia agli end-point misurati dagli RCT - spesso surrogati invece che clinicamente significativi - sia ai metodi utilizzati per riportare i risultati — quasi sempre misure relative che hanno la capacità di enfatizzare l'efficacia dei trattamenti.

# Rilevanza dell'informazione biomedica

L'informazione biomedica rilevante viene definita POEMs - Patient- Oriented Evidence that Matters - e deve soddisfare i tre punti che seguono.

Deve essere potenzialmente utile per la propria pratica clinica.

Deve essere un'informazione patient-oriented, cioè riguardare interventi sanitari su end-points clinicamente significativi (eventi maggiori, mortalità, qualità di vita). La maggior parte dell'informazione biomedica è invece disease-oriented, cioè migliora la conoscenza delle malattie, ma non fornisce indicazioni di comportamento clinico.

Deve essere incorporabile nella pratica clinica, modificandola.

# Evidence-Based Medicine: il metodo

**Formulazione del quesito clinico**



**Ricerca delle migliori evidenze disponibili**

- Identificare la banca dati da utilizzare
- Definire la strategia di ricerca
- Perfezionare la strategia di ricerca
- Filtrare i risultati della ricerca



**Valutazione critica delle evidenze**

- Validità interna
- Applicabilità clinica



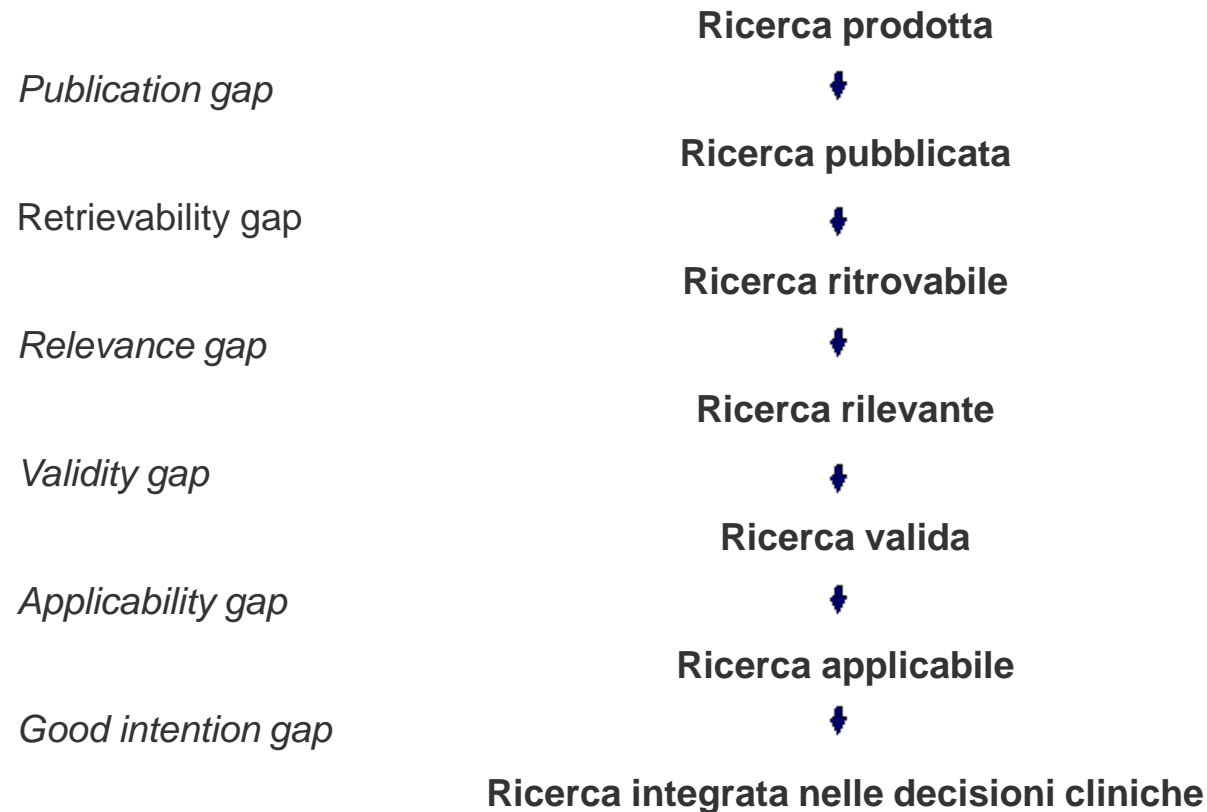
**Integrazione delle evidenze  
nelle decisioni cliniche**

# **Le revisioni sistematiche e la Cochrane Collaboration**

A differenza di una revisione tradizionale, una revisione sistematica è una vera ricerca scientifica con un protocollo che definisce un preciso obiettivo e descrive le fonti e i metodi utilizzati per ricercare, selezionare e sintetizzare quantitativamente gli studi primari.

La scienza delle revisioni sistematiche viene oggi sostenuta dalla Cochrane Collaboration, un'organizzazione internazionale nata per preparare, aggiornare e disseminare revisioni sistematiche degli studi clinici controllati sugli effetti dell'assistenza sanitaria e, laddove non sono disponibili studi clinici controllati, revisioni sistematiche delle evidenze comunque esistenti.

# Dalla ricerca alla pratica clinica (\*)



# Conclusioni (1)

A Horwitz, che definisce la EBM literature based medicine, Sackett replica che la EBM nasce con il paziente e finisce con il paziente: infatti, anche se è fondamentalmente basata sull'utilizzo della letteratura, non è sufficiente leggere articoli per praticare la EBM, ma bisogna essere capaci di integrare la pratica clinica con la formazione permanente.

In altre parole il medico, oltre ad accedere alla letteratura quando l'assistenza al paziente genera un gap di conoscenze, deve essere capace e disponibile ad integrare i risultati della ricerca nelle proprie decisioni, modificando la pratica clinica.

## **Conclusioni (2)**

Tuttavia, i più accesi conservatori della professione medica etichettano la EBM come la dilagante tendenza del momento, sostenuta da un gruppo di giovani competenti in scienze numeriche, che vuole sminuire la performance professionale di clinici esperti, utilizzando un gergo epidemiologico e finezze statistiche.