

Come pianificare uno studio clinico



S. De Riu¹, M.L. Casagrande¹, A. Da Porto¹, I. Gaeta¹, A. Maffettone¹, S. Gentile²
 essederiu@libero.it

¹ Co-Editors; ² Editor in Chief - Il Giornale di AMD

Parole chiave: Metodologia, Ricerca clinica, Studio, Obiettivi

Key words: Methodology, Clinical research, Study, End points

Il Giornale di AMD, 2013; 16:377-383

Riassunto

La necessità di ogni ricercatore di dare una risposta alla propria idea deve passare attraverso una struttura codificata, affinché le risposte attese dallo studio siano chiare e coerenti. La letteratura internazionale indica la strada entro la quale è necessario muoversi per non cadere in analisi e interpretazioni dei dati raccolti errate. I principi della ricerca sono scientifici ma anche etici e devono sempre essere ispirati da esigenze di crescita per la collettività e mai da propri interessi personali.

Summary

The need for each researcher to give an answer to his/her own idea must go through a coded structure, so that the expected responses from the study are clear and consistent. The international literature shows the way by which you need to move to avoid falling into the analysis and interpretation of data collected incorrectly. The principles of a scientific research must also be ethical and always inspired by the need for growth for the community and never for their own personal interests.

Premessa

I primi passi da fare quando si ha in mente di pianificare una ricerca clinica sono schematizzati nella ta-

bella 1. I nove punti in essa elencati rappresentano il percorso lineare che chiunque abbia deciso di proporre uno studio dovrebbe seguire, affinché la propria idea, la propria domanda si possa trasformare in un dato chiaro, coerente, affidabile, presentabile e non contestabile.

L'idea

La necessità di pianificare uno studio clinico nasce da una domanda, e dall'incertezza che il ricercatore desidera risolvere attraverso lo studio. L'idea dello studio origina da esperienze professionali vissute, dalla propria curiosità, dalla frequentazione di congressi, dall'osservazione dei pazienti. La domanda è un buco nero, anche piccolo, al quale si avverte la necessità di dare luce. Prima di utilizzare tempo e risorse per rispondere a questa domanda, è indispensabile verificare se qualcuno abbia già trovato una risposta⁽¹⁾.

Il ricercatore deve allora analizzarle seguenti componenti necessarie prima di iniziare il suo studio:

- Fattibilità:** Ho disponibili le risorse e le competenze tecniche richieste dallo studio?
Novità: lo studio è davvero necessario o vi sono già sufficienti evidenze?

Tabella 1. Come pianificare una ricerca clinica con metodologia scientifica.

1	L'idea	ovvero il lampo che genera la domanda
2	Ricerca bibliografica	raccolta di tutte le evidenze disponibili
3	Epicrisi	ovvero la ricerca bibliografica conferma la validità della mia idea o la nega? Qualcuno ha già dato risposte sufficienti?
4	Pianificazione	tipo di studio da strutturare, risorse economiche, aspetti etici
5	Redazione del protocollo	organizzazione coerente e logica dello studio
6	Rilevamento dati	raccolta sistematica e attenta di tutti i dati emersi
7	Analisi dei dati	utilizzare un test statistico per validare l'ipotesi (idea) che ha generato la ricerca
8	Interpretazione	è stata convalidata l'idea? Ci sono risultati inaspettati?
9	Presentazione dei risultati	orale, scritta, online

Etica: lo studio rispetta le norme di etica?
Rilevanza: quanto è rilevante lo studio per la conoscenza scientifica, la medicina e la salute pubblica?

Tabella 2. Le domande principali da porsi nell'approccio alla ricerca clinica.

Eziologia	valutare i fattori di rischio di malattia
Prognosi	valutare la storia naturale di malattia e la potenza dei fattori prognostici
Diagnosi	valutare l'accuratezza dei test diagnostici
Terapia	valutare l'efficacia di trattamenti preventivi, farmacologici, educativi, riabilitativi

I soggetti dello studio

Perché uno studio sia ben fatto bisogna individuare con cura sia la domanda a cui si vuole dare risposta, sia la popolazione di pazienti da arruolare nello studio (campione), assicurandosi che sia sufficientemente ampia ed omogenea per dare significatività statistica all'analisi dei risultati.

L'omogeneità del campione viene garantita attraverso i criteri di inclusione/esclusione che non devono essere mai troppo rigidi altrimenti si rischia di selezionare un campione virtuale, e non rappresentativo della popolazione (validità esterna).

Determinazione della dimensione, o numerosità, campionaria

La determinazione della dimensione, o numerosità, campionaria, cioè del numero necessario di individui, soggetti o campioni da osservare e studiare, è una componente cruciale della fase di disegno di ogni indagine di laboratorio o clinica. Troppo spesso, infatti, si inizia uno studio avendo soltanto una vaga idea di quanto ampio debba essere il campione da analizzare per testare l'ipotesi di interesse. Nel valutare differenze tra due o più gruppi rispetto ad una certa caratteristica oggetto di studio, è di fondamentale importanza avere ben chiaro che:

- uno studio basato su un campione troppo grande può portare a dei risultati che pur essendo statisticamente significativi sono clinicamente non importanti;
- uno studio basato su un campione troppo piccolo può far concludere che differenze, nella realtà importanti e reali, sono statisticamente non significative.

Si comprende così come un'adeguata valutazione della dimensione campionaria necessaria sia il presupposto irrinunciabile per una corretta interpretazione dei dati.

I risultati della quasi totalità degli studi effettuati con tecniche statistiche, qualunque esse siano, sono basati su un problema di verifica d'ipotesi. Tale problema, che è noto con il nome di **test di ipotesi**, rac-

chiude in sé quattro elementi su cui è basato il calcolo della dimensione campionaria. Tali elementi, che sono componenti fondamentali per lo studio finale e che nel prosieguo verranno analizzate in dettaglio, sono:

1. *effect size*: l'entità della differenza nella misura di interesse che si vuole rilevare;

2. *probabilità di errore di I specie* (o livello di significatività α) il livello di rischio che si è disposti a correre nel concludere che esiste una differenza (e che questa è statisticamente significativa) quando in realtà tale differenza non esiste;

3. *probabilità di errore di II specie* (o livello β ?): il livello di rischio che si è disposti a correre nel concludere per l'assenza di differenza, quando invece tale differenza esiste. Alla quantità $(1 - \beta)$ si dà il nome di potenza dello studio.

4. una valutazione della *variabilità della misura di interesse* nella popolazione (quando questa sia calcolabile)⁽²⁾.

Il disegno

Uno studio può essere sperimentale o osservazionale.

Sperimentale

Uno studio sperimentale offre al ricercatore la possibilità di intervenire direttamente sui predittori per controllare l'*end-point*. La variante più importante di studio sperimentale è lo studio randomizzato controllato (RCT).

Gli RCT si utilizzano per verificare se un determinato intervento sanitario possa portare beneficio o meno, studiato su un campione rispetto ad un altro di controllo. Condizione fondamentale è che la popolazione oggetto di studio (campione) sia distribuita in modo casuale (randomizzazione, ovvero l'assegnazione casuale dei soggetti ai gruppi dello studio – condizione che protegge i risultati dello studio dall'effetto dei fattori confondenti noti e, ciò che più conta, ignoti). Questi trials posso essere *in cieco* (l'individuo non sa se è assegnato al campione oggetto di studio oppure a quello di controllo) o *in doppio cieco* (sia l'individuo che lo sperimentatore sono all'oscuro di come sono organizzati i due gruppi): solo così vengono ridotti al minimo per non dire annullati tutti i rischi di influenza esterna (definiti *bias*): ecco perché gli RCT randomizzati in doppio cieco sono gli studi che rappresentano il livello di evidenza più alto.

In un RCT lo sperimentatore parte dal presupposto che per dimostrare l'efficacia del trattamento X (sperimentale) rispetto al trattamento Y (controllo) è necessario rifiutare l'ipotesi nulla, secondo la quale i trattamenti X e Y hanno lo stesso effetto. Quando invece X si dimostra superiore a Y, o viceversa, si dice che l'ipotesi nulla è falsa. In pratica se l'analisi statistica dimo-

Tabella 3. Raccomandazioni internazionali per verificare l'efficacia di uno studio sperimentale.

E	Evidence	quale è lo stato attuale delle evidenze scientifiche?
P	Population	quale è la popolazione di interesse?
I	Intervention	quale è il trattamento di interesse?
C	Comparison	quale è il controllo?
O	Outcome	quale è l'outcome o end-point primario?

stra che $p < 0,05$ significa che l'ipotesi nulla è falsa. L'ipotesi nulla è la possibilità che l'efficacia del trattamento sia dovuta al caso. Quindi l'obiettivo principale dell'analisi statistica è quello di dimostrare che l'efficacia di un trattamento sia reale e non casuale.

Vale la pena ricordare che uno studio che si dimostra statisticamente significativo può essere del tutto irrilevante da un punto di vista clinico.

Se si vuole pianificare uno studio sperimentale per verificare l'efficacia di un trattamento bisogna attenersi alle raccomandazioni internazionali evidenziate nell'acronimo EPICO⁽³⁾ (Tabella 3).

Osservazionale

Gli studi osservazionali sui farmaci sono di particolare importanza per la valutazione del profilo di sicurezza nelle normali condizioni di uso e su grandi numeri di pazienti, per approfondimenti sull'efficacia nella pratica clinica, per la verifica dell'appropriatezza prescrittiva e per valutazioni di tipo farmaco-economico.

Per le loro caratteristiche, gli studi osservazionali non comportano rischi aggiuntivi per i pazienti ai quali sono offerte le migliori condizioni di assistenza clinica. Di conseguenza richiedono procedure differenziate rispetto a quanto previsto negli studi clinici sperimentali. Ogni studio osservazionale deve fondarsi su un protocollo in cui gli obiettivi ed il disegno dello studio devono essere definiti in modo chiaro e coerente. Nel protocollo presentato deve essere chiaramente valutabile l'ipotesi della ricerca, i risultati attesi, il tipo di studio osservazionale, la scelta della dimensione campionaria, le informazioni che saranno raccolte, l'eventuale coinvolgimento della struttura e/o degli operatori sanitari, le risorse richieste, l'origine del finanziamento, le modalità di partecipazione e di informazione rivolte al paziente⁽⁴⁾.

Descrittivi, ovvero il *case report* e il *case series*

Questi studi permettono di evidenziare effetti non attesi di determinati farmaci o di scoprire nuovi aspetti di determinate malattie.

Il *case report* (caso clinico) descrive una situazione clinica osservata in un singolo individuo al fine di fornire informazioni per riconoscere e descrivere una

nuova malattia, approfondirne i meccanismi, riconoscerne le manifestazioni rare e individuare effetti sconosciuti di farmaci.

Il *case series* descrive un certo numero di casi clinici riferiti ad un determinato quadro clinico, l'effetto di una terapia, o altro; è di solito riferito a casi insoliti e poco frequenti⁽⁵⁾.

Analitici, ovvero il *caso controllo*, gli *studi di coorte*, gli *studi trasversali*

Lo studio caso-controllo confronta un gruppo di soggetti con e senza una determinata caratteristica in relazione all'outcome di interesse. Questo studio serve a chiarire quale è il fattore di rischio che ha determinato la malattia. Lo studio di coorte offre una stima di incidenza, ovvero del numero di nuovi soggetti con una determinata caratteristica sul totale dei soggetti studiati. Lo studio trasversale consente una stima di prevalenza, ovvero del numero di soggetti con una determinata caratteristica sul totale dei soggetti studiati.

Studio caso-controllo

Domanda: Esiste un'associazione tra retinopatia diabetica (RD) e livelli di HbA1c > 8 nei pazienti del mio ambulatorio? Conto i casi HbA1c >8 tra i pazienti con RD e li confronto con quelli dei pazienti senza RD.

Studio di coorte, stima l'incidenza

Domanda: Qual è l'incidenza di RD nel mio ambulatorio? Conto i pazienti senza RD all'ingresso che hanno sviluppato la complicanza durante un arco di tempo definito e li divido per il totale dei pazienti senza RD all'ingresso

Studio trasversale, stima la prevalenza

Domanda: Qual è la prevalenza di RD nel mio ambulatorio? Conto i pazienti con RD in un periodo di tempo determinato e li divido per il totale dei pazienti che ho esaminato nello stesso periodo.

Gli end-points

L'end-point (o outcome) è la variabile di interesse primario nello studio.

Gli end-points sono suddivisi in:

Clinici	<ul style="list-style-type: none"> - mortalità (totale o specifica) - eventi clinici (es. infarto del miocardio) - fisiologici (es. circonferenza vita, pressione arteriosa) - misure metaboliche (colesterolo, emoglobina glicata)
Economici	<ul style="list-style-type: none"> - clinici diretti (n° ospedalizzazioni, test diagnostici, ecc.) - clinici indiretti (perdita posto di lavoro, inabilità)
Umanistici	<ul style="list-style-type: none"> - qualità della vita - soddisfazione

Il ricercatore deve chiarire qual'è l'end-point primario del suo studio, perché è quello sul quale viene tarata la potenza statistica dello studio stesso. È diventata però prassi comune definire anche uno o più end-points secondari, che possono essere singoli oppure compositi. Non è detto che l'end-point primario sia più importante di quello secondario dal punto di vista clinico ma è quello sul quale si dovrebbe basare l'interpretazione statistica del trial. Gli end-points secondari sono utili quando vanno nella stessa direzione di quelli primari ma, se per esempio, l'end-point primario non risulta ridotto in maniera significativa mentre quello secondario lo è, può essere arduo trarre delle conclusioni affidabili. Infatti, lo ripetiamo, è sull'end-point primario che si sono svolti i calcoli preliminari di tipo statistico.

Gli endpoints clinici si differenziano in clinicamente rilevanti e surrogati.

Ricerare un end-point primario clinicamente rilevante (mortalità e morbilità) significa dover pianificare uno studio con un campione molto numeroso, e che si strutturi per un lungo periodo di tempo.

Per tale motivo spesso i ricercatori preferiscono obiettivi più facilmente dimostrabili.

Tutti gli obiettivi "minori" (la riduzione di colesterolemia, dell'emoglobina glicata, della pressione arteriosa ecc.) sono appunto considerati end-points surrogati, perché vengono utilizzati al posto degli end-points veri. Anche se sembra ragionevole dedurre, ad esempio, che alla riduzione di HbA1c si associ una minore incidenza di complicanze o che a una riduzione di LDL colesterolo si associ una diminuzione di IMA, si deve sempre ricordare il principio che in clinica non sempre ciò che è ragionevole è vero. La letteratura ci offre moltissimi esempi a favore di questa affermazione. Un end-point surrogato può essere considerato un reale sostituto dell'end-point vero solo se è in grado di predire in modo inequivocabile l'evento maggiore e se è possibile dimostrare che l'intervento sull'end-point surrogato modifica sempre anche l'incidenza dell'evento. In tal caso l'end-point surrogato viene definito validato⁽⁶⁾.

Quando ci si accinge a scrivere un articolo si devono avere a disposizione i dati della ricerca e la struttura razionale sulla quale è stata impostata. Le conclusioni alle quali il ricercatore arriva devono essere confrontate con i dati della letteratura internazionale, al fine di stabilire se il proprio contributo apporti un miglioramento, anche piccolo, alle conoscenze ed al progresso della propria disciplina. Vanno sempre citati gli articoli scientifici e i testi di riferimento che sostengono e avallano le proprie argomentazioni. Nella comunità scientifica internazionale un articolo scientifico deve essere organizzato nell'ordine suggerito dall'acronimo IMRAD: *Introduction-Methods-Result-And-Discussion*^(7, 8).

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Hicks NJ, Moody J, Twaddle S, Timimi H, Young P. A catalogue of reporting guidelines for health research. *BMJ* 333: 804-806, 2006.
2. (a) <http://www.sunhope.it/numerosita%C3%A0.pdf>.
3. Brunnhuber K, Chalkidou K, Chalmers I, Clarke M, Fenton M, Forbes C, Glanville J, How to formulate research recommendations. *BMJ* 333, 2006.
4. Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci, Ministero della salute, Agenzia Italiana del Farmaco. 2007.
5. Jan P Vanderbroucke. In defense of Case Reports e Case Series. *Ann Intern Med* 333-334, 2001.
6. Evans, Thornton, Chamlers. Testing treatments, 2006, The British Library. Free available. www.creativecommons.org.
7. Huth EJ. Structured abstracts for papers reporting clinical trials. *Ann Internal Med* 106(4): 626-7, 1987.
8. Come scrivere un articolo scientifico, Cerotti, Cerotti, Franzini, *Biochimica clinica* 32 (3), 2008.

Appendice 1

Studio clinico

Il termine di **studio clinico**⁽¹⁾ viene utilizzato in diversi contesti e talvolta con diversi significati.

1) Nell'accezione più generale si intende uno studio *epidemiologico* con cui si cerca di aumentare la conoscenza sulla incidenza, *eziologia*, *diagnosi* e *terapia* di uno stato morboso o del suo opposto ovvero lo stato di salute. Due casi tipici sono quando si cerca di dimostrare un'associazione statistica fra una malattia ed un ipotizzato agente causale, oppure un'associazione tra una terapia per una malattia e un beneficio.

2) Nell'accezione più tradizionale uno **studio clinico (clinical trial)** è un tipo di ricerca condotto per raccogliere dati sulla sicurezza e sull'efficacia di nuovi farmaci o di dispositivi.

I trial possono essere condotti solo dopo che siano state raccolte sufficienti informazioni sulle caratteristiche del prodotto e sulla sua sicurezza preclinica, ed un *comitato etico* garantisca per lo staff medico che seguirà ed effettuerà lo studio.

Classificazione generale

A) Studi osservazionali

- *Analitici od eziologici*: servono ad analizzare associazioni tra fattori di rischio (determinanti) o fattori protettivi e la patologia in studio. Si suddividono in:

1. Studi longitudinali

- *Studi di coorte* divisi in *prospettivo* e *retrospettivo* (studi a coorte storica o "historical cohorts")
- *Studi caso-controllo* (sono solo retrospettivi) e includono gli *Studi caso controllo nidificati*

2. Studi trasversali

3. Studi di correlazione geografica o temporale

- *Descrittivi*

1. Serie di casi (descrizione di uno o più casi di una determinata malattia [case report], effet-

tuata in particolare per le sue peculiarità o per la novità)

2. Studi ecologici (descrizione delle caratteristiche di tutta la popolazione rispetto ad una determinata qualità o malattia, a partire dai registri di popolazione esistenti)
3. Distribuzione spaziale
4. Andamento temporale

B) **Studi sperimentali** (studi di intervento che valutano gli effetti di un nuovo trattamento su di un gruppo di soggetti o in una comunità)

- Trial sul campo
- Trial di interventi di comunità
- Trial controllati randomizzati (sperimentazioni cliniche)

Definizioni

- **Studio longitudinale:** è uno studio che si realizza con dati ottenuti nel susseguirsi del tempo e può essere retrospettivo o prospettico
 1. Studio longitudinale retrospettivo: è uno studio longitudinale effettuato con dati del passato.
 2. Studio longitudinale prospettico: è uno studio longitudinale all'inizio del quale si raccolgono i dati riferiti al momento corrente, per poi seguirne l'evoluzione nel tempo.
- **Studio trasversale:** è uno studio che si realizza con dati ottenuti in un momento preciso (letteralmente si "taglia trasversalmente").

Il National Institutes of Health (NIH) suddivide i trial in 6 tipi differenti in base allo scopo⁽²⁾.

- **Trial preventivi:** hanno lo scopo di individuare il miglior modo per prevenire la malattia in persone che non hanno mai avuto questa malattia *prevenzione* primaria. Questo approccio può includere farmaci, vaccini, vitamine, minerali o cambiamenti dello stile di vita.
- **Trial di screening:** studiano le metodiche di *prevenzione* secondaria (diagnosi precoce di una malattia in soggetti a rischio che non manifestano sintomi).
- **Trial diagnostici:** condotti per trovare migliori test o procedure per diagnosticare una particolare malattia o condizione.
- **Trial terapeutici:** testano trattamenti sperimentali, nuove combinazioni di farmaci e nuovi approcci di terapia chirurgica o radiante.
- **Trial sulla qualità della vita** (o Supportive Care Trials): esplorano il modo di migliorare il comfort e la qualità della vita per individui affetti da una malattia cronica.

- **Trial ad uso compassionevole:** forniscono terapie sperimentali, prima che abbiano raggiunto l'approvazione finale dell'FDA. Sono diretti a pazienti per i quali altre terapie sono risultate fallimentari. Normalmente deve essere concessa l'approvazione dell'FDA, caso per caso. In Italia l'*uso compassionevole* è regolamentato da un decreto ministeriale⁽³⁾.

1. https://it.wikipedia.org/wiki/Studio_clinico.
2. Glossary of Clinical Trial Terms, NIH Clinicaltrials.gov.
3. L'uso compassionevole. "Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica". (G.U. n. 173, 28 luglio 2003, Serie Generale) <http://www.agenziafarmaco.gov.it/frontend/cortesia.html>

Appendice 2

Studio di coorte

Uno **studio di coorte** (*cohort study* o *panel study*) studia una coorte, ovvero un gruppo che sperimenta un dato evento, in un periodo di tempo selezionato e lo studia ad intervalli di tempo.

Permette quindi di rilevare i possibili fattori di rischio di una popolazione ed il suo follow-up.

Esso consiste nel confronto della diversa incidenza di un determinato fenomeno, ad esempio una malattia professionale, fra il gruppo esposto al fattore di rischio ed il gruppo non esposto.

È considerato uno dei metodi osservazionali più utili ed idonei, assieme a quelli "caso-controllo", per indagare un rapporto causa/effetto⁽¹⁾.

Una *coorte* è un gruppo di persone che mostrano una caratteristica comune in un determinato periodo di tempo, ad esempio anno di nascita, interruzione della scuola, perdita del lavoro, essere esposti ad un farmaco o vaccino... Il gruppo di confronto (gruppo di controllo) potrebbe essere la popolazione generale dal quale il gruppo di coorte è "ritagliato", oppure potrebbe essere un'altra coorte di persone che abbiano solo una piccola o nessuna esposizione al fattore in studio. Quindi una popolazione a rischio per patologia, o evento, è seguita nel tempo per osservare l'eventuale insorgenza della patologia, o evento. Per ogni paziente è nota l'informazione sullo stato di esposizione in tutto il periodo di *follow up*. Dal momento che è nota l'esposizione della popolazione durante il follow up, è possibile calcolare il *tasso d'incidenza*. In molti studi di coorte che coinvolgono l'esposizione al farmaco, coorti d'interesse a confronto sono selezionate sulla base dell'uso del farmaco e seguite nel tempo. Gli studi di coorte sono utili quando c'è la necessità di conoscere il tasso d'incidenza di eventi avversi. In pratica si procede così⁽²⁾:

$$\text{incidenza malattia} = \left(\frac{\text{nuovi casi di malattia nella popolazione esposta}}{\text{nuovi casi di malattia nella popolazione esposta} + \text{popolazione a rischio nel periodo}} \right)$$

Può essere difficile reclutare un numero sufficiente di pazienti che sono stati esposti ad un farmaco d'interesse, come un farmaco orfano, o studiare degli eventi molto rari. Come negli studi caso controllo, negli studi di coorte l'identificazione dei pazienti può provenire da grossi *database* automatizzati o dai dati raccolti manualmente e specificatamente per lo studio. Inoltre, gli studi di coorte possono essere usati per esaminare i problemi della sicurezza in popolazioni speciali (anziani, i bambini, pazienti con condizioni co-morbide, gravidie, ecc) attraverso un sopra campionamento di questi pazienti o stratificando la coorte se esiste un numero sufficiente di pazienti⁽³⁾.

Rappresenta lo studio analitico più potente per valutare i fattori di rischio. Lo studio di coorte ha lo svantaggio di essere di lunga durata, difficile, costoso. Non è adatto per le malattie rare.

Studio di coorte prospettico

Si effettua seguendo nel tempo una popolazione selezionata (coorte), per osservare l'incidenza di un particolare evento. Il più famoso studio per coorte prospettico è il *Framingham study*.

Studio di coorte retrospettivo

Sono studi condotti sulla base di documentazione raccolta in passato e, quindi, già esistente prima della decisione di iniziare lo studio; si tratta quindi di una ricerca d'archivio. In pratica si tratta di osservazioni su persone delle quali è a conoscenza l'esposizione nel passato, seguite per un certo tempo osservando il numero di eventi⁽¹⁾.

Studio caso-controllo

Uno **studio caso-controllo** è utilizzato per identificare i fattori che possono contribuire al realizzarsi di una determinata condizione clinica.

Si confronta un gruppo di soggetti con una certa malattia con un gruppo simile ma privo della malattia e si valuta se ci sono state esposizioni o fattori di rischio.

Si risale quindi dall'esito, ovvero la malattia, all'esposizione, valutando se esiste una differente incidenza di una determinata caratteristica, *eziologia*, fra casi e controlli.

Questi studi sono relativamente poco costosi ed usati frequentemente per studi epidemiologici, anche in virtù della possibilità di essere svolti da un solo o pochi ricercatori. Si tratta di studi retrospettivi, in quanto l'esposizione non può non precedere l'esito. Riguardano più l'eziologia che gli esiti. Questo tipo di studio può correlare solo l'associazione, ma non la causalità. Mancano quasi sempre dati obiettivi sull'esposizione dal momento che è riferita ad eventi del

passato. Tra i limiti è necessario ricordare le molte distorsioni possibili:

nella scelta dei casi, nella scelta dei controlli, mancanza frequente di dati obiettivi sulla esposizione, atteggiamenti diversi degli osservatori nell'interpretazione dei dati⁽³⁾. Il più grande trionfo di questo tipo di studi è stata la dimostrazione del legame tra tabacco e tumore al polmone.

Gli studi caso controllo sono particolarmente utili quando il fine è indagare se vi è un'associazione tra un farmaco ed uno specifico evento avverso raro, come pure i fattori di rischio per gli eventi avversi. I fattori di rischio possono includere condizioni quali disfunzione renale ed epatica, questi possono modificare la relazione tra l'esposizione al farmaco e l'evento avverso. In condizioni specifiche uno studio caso-controllo può fornire il tasso d'incidenza assoluto dell'evento. Se vengono individuati tutti i casi di interesse (o una frazione ben definita di essi) nell'area di raccolta ed è nota la frazione dei controlli proveniente dalla popolazione d'origine, si può calcolare un tasso d'incidenza⁽³⁾.

	Soggetti malati	Soggetti di controllo non malati
Esposti	a	B
Non esposti	c	D
Totali	a+c	b+d

Un tipo particolare di case-control è il **nested case-control study** o **studio caso-controllo nidificato**, che è un misto del case-control e dello studio di coorte. Offre un'importante riduzione nel costo e nella fatica di raccolta dei dati e di analisi rispetto all'approccio full cohort, con una relativa minore perdita in efficienza statistica. Rispetto agli studi caso-controllo il NCC riduce il *recall bias* e l'ambiguità temporale.

Lo svantaggio di studi *nested* è che le persone non affette da malattia, individuate da quelle selezionate nei controlli, non possono essere pienamente rappresentative della coorte originale, in caso di morte o di incapacità nel follow-up dei casi.

Studio osservazionale trasversale o cross-sectionale

Uno **studio osservazionale trasversale** o **cross-sectional** (o di prevalenza) si basa sull'osservazione di un fenomeno o di un evento clinico in un determinato periodo di tempo. Viene usato per studiare la *prevalenza* istantanea di una malattia oppure per misurare l'associazione tra il fattore di rischio di malattia/condizione e la malattia/condizione.

I risultati, ovvero la prevalenza di una malattia, possono quindi variare tra 0 e 1 (oppure tra 0% e 100)⁽²⁾.

$$prevalenza\ malattia = \left(\frac{N. \text{ eventi sanitari osservati nell'istante}}{N. \text{ eventi sanitari osservati nell'istante} + \text{persone a rischio nell'istante dell'osservazione}} \right)$$

Negli studi di questo tipo non si fa altro che prendere dei campioni di popolazione e rilevare la prevalenza di una determinata malattia.

Questi studi offrono risultati immediati e sono economicamente poco rilevanti in quanto non richiedono l'impiego di mezzi, tempo e personale per lunghi periodi.

D'altro canto, però, essi non consentono di calcolare misure d'incidenza, da non confondere con la prevalenza, né tantomeno di associare con sicurezza un fattore di rischio ad una malattia, in quanto non permettono di verificare con certezza con quale fattore di rischio un "ammalato" sia entrato in contatto.

Sono utili per descrivere il carico di una malattia al "tempo 0" e la distribuzione di una "variabile". Analizzano l'associazione fra una malattia ed un fattore causale ed infine, sono poco costosi e di breve durata.

Questi studi forniscono indicazione sulla prevalenza e non sulla incidenza. La prevalenza è infatti il rapporto tra il numero dei casi con una determinata malattia, in quel momento, ed il numero di componenti della popolazione in esame. Gli studi trasversali possono essere pensati come un'istantanea di una malattia in una popolazione in un particolare momento. Questo tipo di studio può essere utilizzato per misurare la prevalenza di condizioni acute o croniche nella popolazione. Tuttavia, visto che l'esposizione e lo stato di malattia sono misurati nello stesso momento, non è quasi mai possibile distinguere se l'esposizione precede o segue la malattia. Quindi il principale inconveniente consiste nel fatto che la relazione temporale tra l'esposizione e l'esito non può essere direttamente identificata^(3,4).

Lo studio trasversale può essere: *descrittivo od analitico*.

• Studio trasversale descrittivo

Si ricerca la prevalenza di una malattia nel tempo. Lo studio trasversale congela un momento specifico

nel tempo, mira a trovare lo stesso tipo di rapporti che possono essere visualizzati con il "figure in movimento" dello studio di coorte, ma a costi molto minori.

• Studio trasversale analitico

In uno studio trasversale uno specifico gruppo è osservato per vedere se una sostanza od attività, come il fumo, è correlata agli eventi da investigare, per esempio il cancro polmonare. Se un più grande numero di fumatori hanno il tumore al polmone, rispetto a coloro che non fumano, ciò supporta l'ipotesi che il tumore polmonare sia correlato con il fumo. L'analisi trasversale (in generale) studia la relazione tra differenti variabili in un determinato momento⁽⁵⁾.

Studi di correlazione geografica o temporale

Quasi sempre sono studi di mortalità per una certa malattia in due o più territori dove la mortalità è messa in rapporto con la diversa esposizione/distribuzione di uno o più fattori di rischio.

I limiti sono lo scarso controllo della qualità dei dati, basandosi su statistiche correnti dove i dati sono rilevati "per altri scopi da altri osservatori". Presenza di fattori confondenti e distorsioni⁵.

1. <http://www.etruriamedica.com/Servizi/agg-medico/Formazione%202006-2007/Saper%20leggere%20gli%20studi%20clinici%20DR%20Angori/gli%20studi%20eziologici.ppt>.
2. Prevalenza e incidenza: definizioni - Quaderno di Epidemiologia. www.quadernodiepidemiologia.it/.
3. <http://www.farmacovigilanza.org/corsi/051130-02.asp> METODI DI FARMACOVIGILANZA, (secondo l'ICH Harmonised Tripartite Guideline - Pharmacovigilance Planning E2E, 18 novembre 2004).
4. Sir Richard Doll: "A life's research", BBC News, 22 June, 2004.
5. <http://www.farmacovigilanza.org/corsi/051130-02.asp> Metodi di Farmacovigilanza, (secondo l'ICH Harmonised Tripartite Guideline - Pharmacovigilance Planning E2E, 18 novembre 2004).

