

La lettura critica dell'articolo scientifico

Un giusto approccio

- ▶ La sensazione di inadeguatezza di fronte all'articolo scientifico nasce da molti fattori ma soprattutto dal fatto che non lo si studia nei corsi universitari
- ▶ Il giusto modo per approcciare l'articolo scientifico è di acquisire un metodo per valutare quanto sia attendibile ciò che si sta leggendo

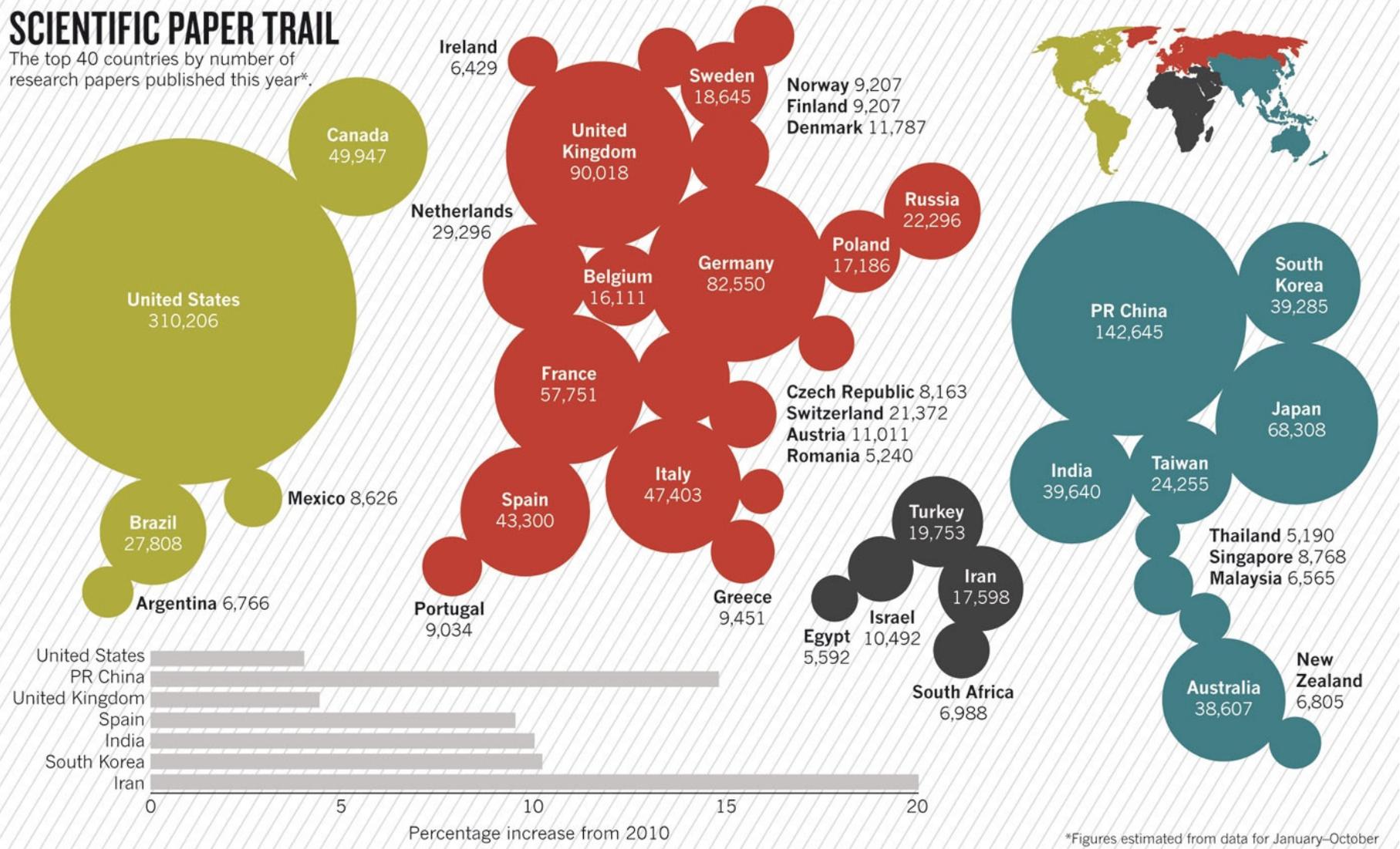
Un mare di pubblicazioni

- ▶ Nel 2006 sono stati pubblicati nel mondo 1.346.000 articoli scientifici
- ▶ Ogni settimana vengono inseriti in Medline oltre 12.000 nuovi articoli in ambito medico
- ▶ Ogni settimana vengono inseriti in Medline 300 trial controllati e randomizzati

Il contributo dei vari paesi

SCIENTIFIC PAPER TRAIL

The top 40 countries by number of research papers published this year*.



La definizione

- ▶ **La lettura critica è “l'applicazione di regole oggettive a uno studio per valutarne la validità dei dati, la completezza, i metodi, le procedure, le conclusioni, il rispetto dei principi etici**
- ▶ **Ogni operatore sanitario deve essere in grado di valutare criticamente ciò che sta leggendo**

I tipi di studio

I vari tipi di studio

- ▶ Studi controllati e randomizzati
- ▶ Revisioni sistematiche
- ▶ Studi di coorte
- ▶ Studi caso-controllo
- ▶ Studi trasversali
- ▶ Case report

Quale studio per quale quesito

Categoria clinica	Studio preferibile
Terapia: valutare l'efficacia e l'efficienza di un trattamento farmacologico o chirurgico o di altro tipo	Studio controllato e randomizzato in doppio cieco, controllato rispetto a placebo o ad altro intervento
Diagnosi e screening: misurare la qualità e la riproducibilità di un test diagnostico o valutare l'efficienza di un test di screening	Studio trasversale (confrontando il nuovo test con il <i>gold standard</i> di riferimento)
Cause: determinare se un agente è correlato allo sviluppo di una malattia o di un problema	Studio di coorte o studio caso-controllo, dipende da quanto è rara una data malattia; i case report possono pure fornire informazioni cruciali
Prognosi: determinare che cosa sia probabile che accada successivamente quando si fa una diagnosi precoce	Studio longitudinale di coorte

Studi controllati e randomizzati

- ▶ Studi prospettici
- ▶ Partecipanti assegnati in maniera casuale (randomizzazione) a un intervento o a un altro di confronto (placebo o altro trattamento)
- ▶ Definizione degli esiti e della durata dello studio a priori

A quali domande rispondono

- ▶ Il farmaco A è meglio del farmaco B o del placebo per questa malattia?
- ▶ La prescrizione digitale dei farmaci, rispetto a quella manuale, riduce gli errori?

NB: Dal punto di vista etico il ricorso al placebo come confronto è ammissibile solo qualora non ci siano farmaci di confronto per la malattia in studio

Revisioni sistematiche

- ▶ Sono ricerche secondarie, sempre retrospettive
- ▶ La revisione è detta sistematica se viene condotta secondo un metodo predefinito (revisioni Cochrane)
- ▶ Il problema dell'eterogeneità dei dati e della possibilità di condurre una metanalisi

Studi di coorte

- ▶ **Studi prospettici, seguono nel tempo due o più gruppi di persone selezionate in base alla loro differente esposizione a un particolare agente**
- ▶ **Durano anni e i risultati devono tenere conto dei possibili fattori di confondimento**

A quali domande rispondono

- ▶ **Può l'ipertensione arteriosa migliorare nel tempo senza terapia?**
- ▶ **Che cosa accade dei bambini nati prematuri in termini di sviluppo psico-fisico a distanza di tempo?**

Studi caso-controllo

- ▶ Studi retrospettivi nei quali soggetti con una data malattia o condizione vengono confrontati con i controlli (il più possibile simili tranne che per l'assenza di malattia) esplorando nel passato le abitudini e i comportamenti
- ▶ Si basano sul ricordo di quanto accaduto in passato e quindi sono soggetti al recall bias

A quali domande rispondono

- ▶ Il vaccino contro la pertosse può causare danni permanenti?
- ▶ Somministrare benzodiazepine aumenta il rischio di cadute negli anziani?
- ▶ I campi elettromagnetici possono favorire la comparsa di leucemie?

Studi trasversali

- ▶ Sono indagini nelle quali un campione di soggetti viene intervistato o esaminato per avere risposte rispetto a un quesito
- ▶ Equivalgono a una istantanea in cui tutti i parametri vengono valutati nello stesso tempo

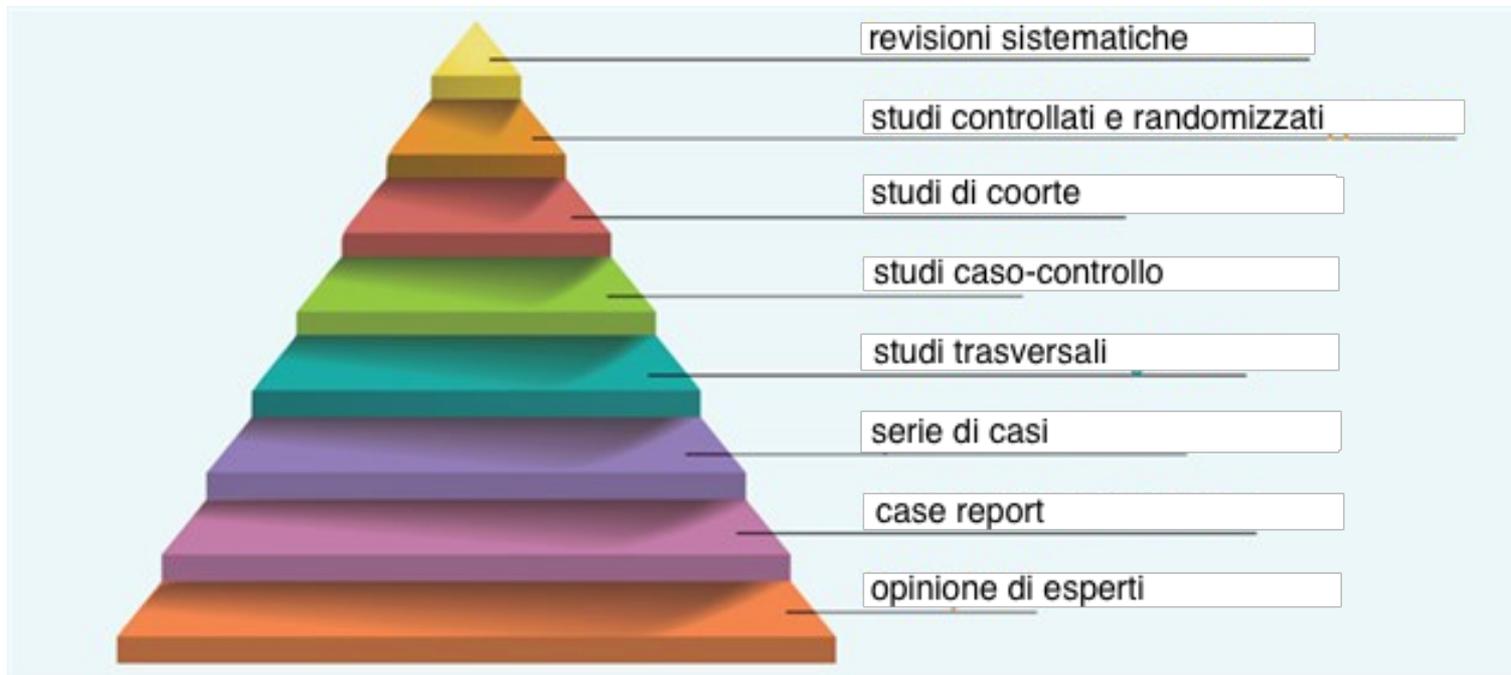
A quali domande rispondono

- ▶ Qual è l'altezza normale per un bambino di 3 anni?
- ▶ Quanti sono i pazienti con infezione chirurgica?
- ▶ E' vero che metà dei casi di diabete non vengono diagnosticati?

Case report

- ▶ **Un case report describe la storia clinica di un singolo paziente**
- ▶ **E' una segnalazione aneddotta**
- ▶ **Si parla di serie di casi se l'articolo raccoglie più case report**

La piramide delle prove



La struttura dell'articolo

La struttura dell'articolo

- ▶ Titolo e autori
- ▶ Abstract
- ▶ Introduzione
- ▶ Metodi
- ▶ Risultati
- ▶ Discussione
- ▶ Limiti
- ▶ Conclusioni
- ▶ Conflitti d'interesse
- ▶ Bibliografia

Articolo specchio del metodo

Sezione dell'articolo scientifico	Metodo scientifico
Introduzione	Porsi una domanda Condurre ricerche su quanto già si sa (<i>background</i>) Costruire un'ipotesi da sottoporre al metodo scientifico
Metodi	Come sottoporre l'ipotesi a test
Risultati	Raccolta dei dati e loro presentazione
Discussione e conclusioni	Analisi dei dati e conclusioni tratte

Titolo e autori

- ▶ Il titolo fornisce informazioni sull'importanza dell'articolo rispetto ai propri interessi
- ▶ Il titolo dovrebbe contenere i dati essenziali per capire di che cosa si sta parlando
- ▶ Non è detto che autori noti o di istituzioni prestigiose pubblichino sempre lavori di qualità o interessanti

Abstract

- ▶ **Consente di determinare la rilevanza dell'articolo e di identificare rapidamente i dati salienti**
- ▶ **E' strutturato (ma non sempre) in sottosezioni:**
 - **Introduzione**
 - **Metodi**
 - **Risultati**
 - **Conclusioni**
- ▶ **Non permette una valutazione critica che può aversi solo leggendo tutto il lavoro**
- ▶ **Spesso è l'unico elemento disponibile online qualora la lettura del full text sia a pagamento**

Introduzione

- ▶ **Contribuisce a inquadrare la sperimentazione e la sua credibilità sulla base di quanto già noto**
- ▶ **Spiega perché si è deciso di condurre la nuova ricerca**
- ▶ **Indica quali sono le ipotesi che si vogliono valutare nello studio**

Metodi 1

- ▶ E' la sezione di più difficile lettura ed è fondamentale per una valutazione critica del lavoro
- ▶ Consente di capire se lo studio è stato ben condotto e se ci sono bias che possono avere influenzato i risultati
- ▶ Consente di valutare gli esiti che sono stati considerati dagli autori

Metodi 2

- ▶ **Bisogna valutare:**
 - **il disegno dello studio**
 - **la dimensione del campione**
 - **le modalità di arruolamento**
 - **i criteri di inclusione dei partecipanti**
 - **i criteri di esclusione dei partecipanti**
 - **la cecità dello studio (singolo, doppio, triplo)**
 - **gli strumenti statistici usati**
 - **i fattori di confondimento**
 - **gli esiti dello studio**

Alcuni termini di statistica

- ▶ **Significatività statistica e significatività clinica**
- ▶ **P (valore di P)**
- ▶ **Limiti di confidenza al 95%**
- ▶ **Rischio relativo**
- ▶ **Rischio assoluto**
- ▶ **Numero di casi da trattare**
- ▶ **Hazard ratio**
- ▶ **Odds ratio**
- ▶ **Analisi secondo il principio dell'intenzione al trattamento**
- ▶ **Bias**

Risultati

- ▶ I risultati vanno compresi per capire se rispondono alle domande iniziali per cui è stata condotta la ricerca
- ▶ Devono essere illustrati in maniera completa e attendibile
- ▶ In questa sezione si trovano gli elementi oggettivi (i dati) sui quali ogni lettore può farsi un'idea dell'attendibilità

Risultati: controlli da effettuare

- ▶ I dati riportati in tabelle corrispondono a quelli indicati nel testo?
- ▶ Gli esiti riportati sono quelli che erano stati indicati nella sezione metodi?
- ▶ I dati vengono presentati in maniera omogenea?
- ▶ I dati forniti hanno realmente una significatività statistica o clinica?
- ▶ I dati ottenuti sono coerenti e attendibili?
- ▶ Tutti i pazienti arruolati sono stati inseriti nell'analisi finale?

Discussione

- ▶ E' la sezione più soggettiva di un articolo
- ▶ Aiuta a comprendere i risultati secondo quanto interpretato dagli autori
- ▶ Le affermazioni dei ricercatori (per esempio la significatività di un dato) devono essere controllate con i dati riportati nella sezione Risultati
- ▶ Ideale è trarre le proprie conclusioni dai risultati e poi leggere quelle degli autori

Limiti

- ▶ E' una sezione non sempre presente
- ▶ La sua presenza è indice di trasparenza
- ▶ Serve a indicare i punti deboli e i difetti di uno studio, in modo che il lettore possa fare un'adeguata tara sui risultati e sulle conclusioni

Conclusioni

- ▶ In questa sezione gli autori traggono le conclusioni del lavoro fatto
- ▶ Vengono sottolineati i dati rilevanti e i possibili sviluppi futuri
- ▶ A volte le conclusioni sono in contrasto, almeno in parte, con i dati della sezione Risultati, in tal caso è bene diffidare del lavoro

Conflitti d'interesse

- ▶ Al termine dell'articolo bisogna sempre leggere i conflitti d'interesse dichiarati dagli autori e la presenza di finanziamenti da parte di aziende
- ▶ I conflitti d'interesse possono essere di ordine economico ma anche di altro genere
- ▶ Considerare con cautela gli studi che hanno tra gli autori dipendenti di un'azienda farmaceutica o di dispositivi medico-sanitari

Gli studi con risultati positivi

- ▶ **Studi pubblicati in letteratura dimostrano che gli studi sponsorizzati raggiungono più spesso un risultato a favore del trattamento in esame. Ciò si ottiene in vari modi, tra cui:**
 - disegno dello studio
 - tipo di esito che viene valutato
 - tipo di analisi statistica
 - bias di pubblicazione

Bibliografia

- ▶ E' l'ultima sezione di un articolo scientifico e spesso viene trascurata
- ▶ Consente al lettore di risalire direttamente alle fonti citate dall'autore
- ▶ Permette di valutare se i riferimenti bibliografici sono pertinenti e corretti rispetto a quanto scritto dagli autori
- ▶ E' bene diffidare dei lavori nei quali la bibliografia riporta numerosi articoli degli autori stessi, ciò infatti indica una pericolosa autoreferenzialità

I trabocchetti degli articoli

Quali sono i trabocchetti

- ▶ **Gli esiti multipli e surrogati**
- ▶ **La presentazione dei risultati**
- ▶ **Le analisi a posteriori**
- ▶ **Il bias di pubblicazione**
- ▶ **Le frodi scientifiche**

Gli esiti surrogati

- ▶ **Gli esiti surrogati non sono rilevanti per il malato ma si presuppone siano associati a esiti clinicamente rilevanti**
- ▶ **Qualche esempio:**
 - **riduzione della massa di un tumore invece della mortalità**
 - **riduzione della pressione arteriosa invece della mortalità totale o cardiovascolare o dei casi di infarto**
 - **riduzione di un marcatore tumorale (es PSA) invece della mortalità**
 - **riduzione della glicemia nei diabetici invece della riduzione della mortalità o di complicanze gravi**
 - **riduzione della carica virale nel**

Un esempio famoso

- ▶ **Studio CAST, nel quale sono stati usati 3 antiaritmici (flecainide, moricizina ed encainide) in pazienti con contrazioni ventricolari premature (CVP), a loro volta predittive di morte cardiaca improvvisa**
- ▶ **I 3 farmaci hanno ridotto le CVP, dimostrandosi quindi efficaci. La sperimentazione è però stata bloccata perché a 10 mesi morivano di più i pazienti in terapia antiaritmica**
- ▶ **Questo perché i farmaci agivano sull'esito surrogato ma non su quello rilevante, cioè la mortalità: riducevano i casi di CVP ma aumentavano il**

Gli esiti multipli o compositi

- ▶ **Gli esiti multipli o compositi comprendono più esiti che vengono valutati in maniera cumulativa**
- ▶ **Per esempio si valuta se un dato farmaco riduce il colesterolo, riduce i casi di ospedalizzazione da cardiopatia ischemica e la mortalità cardiovascolare**
- ▶ **Così facendo è più facile dimostrare l'efficacia di un trattamento, è quindi sempre bene diffidare di un esito composito, a meno che i diversi esiti compresi non siano tutti rilevanti per il malato**

Gli esiti cambiati in corso d'opera

- ▶ **Gli autori pubblicano un lavoro in cui valutano un esito che però non era stato definito a priori come esito primario dello studio**
- ▶ **Per esempio, accorgendosi al termine della ricerca che il farmaco riduce la pressione ma non la mortalità, indicano come esito dello studio la riduzione dei valori pressori mentre lo studio era stato concepito per valutare la mortalità**
- ▶ **Come ci si può accorgere di ciò? Da qualche anno è stato imposto l'obbligo di pubblicare i disegni degli studi nelle banche dati internazionali prima di**

La presentazione dei risultati

- ▶ La differenza tra rischio relativo e rischio assoluto
- ▶ L'importanza dell'NNT (il numero di casi da trattare) e il suo significato
- ▶ L'influenza del dato statistico fornito sulla volontà di prescrivere o meno
- ▶ Il modo migliore di comunicare il risultato di uno studio sull'efficacia di un farmaco è il numero di casi da trattare, seguito dal rischio assoluto e come ultimo dal rischio relativo

Le analisi a posteriori

- ▶ Le analisi che verranno condotte sui dati devono essere definite prima di iniziare lo studio
- ▶ Le analisi a posteriori non hanno alcuna attendibilità statistica
- ▶ Suddividendo i malati di una sperimentazione in 32 sottogruppi alla fine dello studio, c'è il 19% di probabilità (dovute al caso) che il farmaco studiato sembri essere efficace in quel sottogruppo di pazienti

Il bias di pubblicazione

- ▶ **Il bias di pubblicazione consiste nel fatto che spesso gli studi con risultati negativi non arrivano alla pubblicazione**
- ▶ **Ciò comporta un quadro incompleto di un dato farmaco, per il quale sembra che tutte le ricerche mostrino effetti positivi, in realtà gli articoli con esiti negativi semplicemente non sono mai stati pubblicati**

Si può ovviare?

- ▶ **Le banche dati per la registrazione dei trial clinici: pro e contro**
- ▶ **Non firmare contratti capestro nei quali la pubblicazione dei dati è nelle mani dell'azienda farmaceutica, che può decidere se consentire o meno la pubblicazione dell'articolo**

Le frodi scientifiche

- ▶ **1,97% dei ricercatori ammette di avere fabbricato, falsificato o modificato i dati di uno studio almeno una volta nella carriera**
- ▶ **Il 33,7% dei ricercatori ammette comportamenti che sono stigmatizzabili per la poca correttezza**
- ▶ **I ricercatori ritengono che il 14,2% dei colleghi abbia avuto almeno una volta un comportamento fraudolento**

Gli strumenti a disposizione

CASP: Critical Appraisal Skills Programme

- ▶ Ideato nel 1993 fornisce strumenti utili per confrontarsi con la evidence based medicine, tra cui le checklist che aiutano nella lettura critica dell'articolo scientifico
- ▶ Ci sono check list specifiche per ogni tipo di studio
- ▶ Sono strumenti pensati per il lavoro in piccoli gruppi

www.casp-uk.net

Il metodo Reader

- ▶ **Rivolto in particolare ai medici di medicina generale, aiuta nella lettura critica dell'articolo scientifico**
- ▶ **Sommando i punti che si ottengono rispondendo a una serie di domande relative al lavoro si ottiene un punteggio finale sulla sua affidabilità**

Domanda 1

La banca dati di PubMed attualmente contiene oltre:

- 1. 25 milioni di citazioni bibliografiche**
- 2. 2,5 milioni di citazioni bibliografiche**
- 3. 250 milioni di citazioni bibliografiche**
- 4. 2,5 miliardi di citazioni bibliografiche**

Domanda 2

Per determinare se un agente è correlato allo sviluppo di una malattia o di un problema occorre usare:

- 1. uno studio controllato e randomizzato**
- 2. uno studio longitudinale di coorte**
- 3. una serie di casi**
- 4. una revisione sistematica**

Domanda 3

Dal punto di vista etico in uno studio controllato e randomizzato oggi:

- 1. è obbligatorio in tutti i casi il ricorso al placebo per avere un confronto**
- 2. è sempre controindicato il ricorso al placebo**
- 3. è inammissibile ricorrere al controllo con placebo invece che con farmaci già disponibili ed efficaci per una determinata condizione**
- 4. è preferibile per il confronto ricorrere al placebo piuttosto che ad altre terapie già in uso**

Domanda 4

Le revisioni sistematiche sono:

- 1. sempre prospettiche**
- 2. esenti dal bias di pubblicazione**
- 3. ricerche primarie**
- 4. sempre retrospettive**

Domanda 5

In uno studio caso-controllo:

- 1. il confronto è fatto in maniera retrospettiva**
- 2. il confronto è fatto in maniera prospettica**
- 3. il confronto è fatto in cieco**
- 4. il confronto è fatto almeno in doppio cieco**

Domanda 6

In uno studio in triplo cieco:

- 1. né il malato, né l'operatore sanitario né i familiari sanno che cosa ha ricevuto il paziente**
- 2. solo il paziente sa se ha ricevuto un farmaco o un placebo**
- 3. si ha una probabilità 3 volte superiore che i risultati finali sull'efficacia dell'intervento siano attendibili**
- 4. né il malato, né l'operatore sanitario, né i valutatori sanno che cosa ha ricevuto il paziente**

Domanda 7

L'hazard ratio:

1. è usato per indicare la significatività statistica dei dati ottenuti
2. è un rapporto di rischio usato nelle analisi di sopravvivenza
3. non viene mai usato nelle metanalisi
4. è oramai sempre usato al posto del rischio relativo

Domanda 8

Il bias di selezione si ha:

- 1.** quando almeno il 20% dei pazienti arruolati alla partenza ha successivamente abbandonato lo studio
- 2.** quando la selezione dei risultati migliori porta a sovrastimare l'efficacia di un trattamento
- 3.** quando il campione dello studio non è stato assemblato correttamente per cui i due gruppi di pazienti non sono confrontabili tra loro
- 4.** quando la selezione dei partecipanti avviene in maniera randomizzata

Domanda 9

Nella sezione Risultati di un articolo scientifico:

- 1. vengono riportati i dati emersi nella ricerca ed è quindi la sezione più oggettiva**
- 2. vengono riportati i dati emersi nella ricerca e la valutazione da parte degli autori ed è quindi la sezione più oggettiva**
- 3. vengono riportate le valutazioni soggettive sui dati ottenuti da parte degli autori**
- 4. vengono riportati i dati ottenuti nello studio e i metodi statistici che sono stati impiegati per ottenerli**

Domanda 10

I limiti di uno studio:

- 1. indicano qual è il periodo temporale in cui è stata svolta la ricerca**
- 2. indicano la durata del follow up dei pazienti**
- 3. indicano i motivi per cui si sono ottenuti dei risultati negativi**
- 4. indicano quali sono i punti deboli del lavoro**

Domanda 11

La letteratura sui conflitti d'interesse dimostra che:

- 1. i conflitti d'interesse non possono influenzare i risultati di una ricerca se questa è condotta con buona metodologia statistica**
- 2. tutti gli studi sponsorizzati giungono a risultati che non sono attendibili perché influenzati dai conflitti economici**
- 3. gli studi sponsorizzati giungono più spesso a conclusioni favorevoli per il trattamento in esame rispetto agli studi non sponsorizzati**
- 4. non esiste un problema di conflitti d'interesse nella ricerca biomedica**

Domanda 12

Gli esiti cambiati in corso d'opera:

- 1. rafforzano la credibilità dell'articolo scientifico**
- 2. minano la credibilità dell'articolo scientifico**
- 3. servono ad ampliare il più possibile i risultati della ricerca**
- 4. non influenzano la qualità finale della ricerca**

Domanda 13

Per cercare di risolvere il problema del bias di pubblicazione:

- 1. gli studi clinici, per poter essere pubblicati sulle più importanti riviste scientifiche, prima dell'inizio della ricerca devono essere registrati in banche dati apposite**
- 2. al termine degli studi clinici gli autori devono sempre dichiarare apertamente i propri conflitti d'interesse**
- 3. basterebbe che ci fosse l'obbligo di pubblicare ogni dieci articoli con risultati positivi uno con risultati negativi**
- 4. si può ricorrere ai referee che sono in grado di valutare se uno studio merita o meno la**

Domanda 14

Le analisi a posteriori:

1. sono quelle più significative perché raccolgono tutti i dati dello studio
2. si possono fare solo negli studi retrospettivi
3. forniscono solide prove in termini di efficacia di un trattamento
4. non hanno alcuna significatività statistica essendo state fatte a studio terminato

Domanda 15

Nell'esito composito:

- 1. si ha l'esito ideale perché mette insieme vari esiti rilevanti per il malato**
- 2. vengono messi insieme più esiti in modo che sia più facile alla fine ottenere una significatività statistica rispetto all'esito valutato**
- 3. prevalgono di solito gli esiti più rilevanti, per esempio la mortalità**
- 4. si corre il rischio di sottostimare l'efficacia del trattamento in studio**