

PILLOLE DI METODOLOGIA DELLA RICERCA

La formulazione dei quesiti di ricerca

Da un'idea generica alla formulazione strutturata con EPICOT+

La produzione della ricerca clinica è caratterizzata da tre step fondamentali: la stesura del protocollo, la conduzione dello studio e la sua pubblicazione. Il protocollo deve ovviamente derivare da un quesito di ricerca (*research question*) ben definito al quale lo studio deve fornire una risposta; tuttavia, la stesura di un protocollo di ricerca richiede tempo e impegno di uno o più ricercatori e generalmente viene prodotto per finalizzare un bando di ricerca. In una logica di *research governance*, in particolare nella pianificazione della ricerca indipendente, è indispensabile disporre di strumenti più agili, al fine di permettere a un numero sempre maggiore di professionisti sanitari di essere coinvolti nella pianificazione della ricerca. Questo permetterebbe, anche all'interno delle Aziende sanitarie, di standardizzare le proposte di ricerca clinica per una valutazione preliminare del comitato etico, senza eccessivi sforzi redazionali e poi scegliere quelle che per fattibilità clinica, organizzativa e finanziaria si prestano alla stesura del protocollo e alla successiva realizzazione dello studio. Lo strumento che permette di raggiungere tale obiettivo è la formulazione strutturata del quesito di ricerca utilizzando il modello EPICOT+ secondo quanto raccomandato da prestigiose organizzazioni internazionali: *BMJ Publishing Group, Centre for Reviews and Dissemination, National Coordinating Centre for Health Technology Assessment, National Institute for Health and Clinical Excellence, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, UK Cochrane Centre*.

Nel 2005 i rappresentanti di queste organizzazioni hanno organizzato un meeting per finalizzare il *Database of Uncertainties about the Effects of Treatments (DUETs)*, una banca dati che archivia "incertezze" sull'efficacia degli interventi sanitari. Tutti i componenti del gruppo di lavoro hanno riconosciuto notevole difformità di metodologie con cui gli autori di linee guida e revisioni sistematiche, una volta delimitate le aree grigie, forniscono raccomandazioni sulla necessità di ulteriore ricerca e strutturano le relative proposte. Peraltro, la letteratura riporta solo alcune metodologie individuali, ma nessuna iniziativa collaborativa realizzata per standardizzare tali raccomandazioni. Il gruppo di lavoro ha definito che per la formulazione strutturata dei quesiti di ricerca relativi all'efficacia degli interventi sanitari sono indispensabili sei elementi "core": quattro coincidono con il modello PICO, integrati da due elementi che "fissano" nel tempo le evidenze già disponibili. Il modello PICO, che permette di strutturare un quesito clinico secondo il primo step

dell'*Evidence-based Medicine*, è stato successivamente utilizzato per la rappresentazione della conoscenza clinica, per migliorare l'efficienza della ricerca MEDLINE e, dal BMJ, per la *submission* della ricerca clinica.

Lo strumento proposto dal Brown et coll. (BMJ, 2006) si applica alla formulazione strutturata dei quesiti di ricerca relativi all'efficacia di qualsiasi intervento sanitario. Sono necessari ulteriori ricerche e consultazioni per applicare il formato, con eventuali modifiche, a *research questions* di accuratezza diagnostica, di prognosi e di eziologia e fattori di rischio di malattia.

Gli elementi core di EPICOT+

Evidenze. Ogni quesito di ricerca deve prevedere una revisione sistematica delle evidenze disponibili: se la qualità/quantità della ricerca già pubblicata non lascia dubbi sulla superiorità di uno dei due interventi che si intendono confrontare, viene a mancare un presupposto etico fondamentale. Infatti, al momento dell'avvio di uno studio sperimentale, i due interventi a confronto dovrebbero essere considerati di pari efficacia (ipotesi nulla). Nel caso in cui uno dei due trattamenti risulti più efficace l'ipotesi nulla viene rifiutata. Da tenere presente che nelle revisioni sistematiche il *bias* di pubblicazione (tendenza a non pubblicare gli studi con risultati negativi), sovrastima l'efficacia degli interventi sanitari.

Popolazione. Identificano la popolazione in studio: malattia, stadio, eventuali comorbidità, fattori di rischio, età, genere, etnia, elenco dei principali criteri di inclusione e di esclusione, setting di arruolamento.

Intervento. Tipologia di intervento sanitario (preventivo, diagnostico, terapeutico, assistenziale, riabilitativo, palliativo, etc), dose e frequenza e durata di somministrazione, eventuali fattori prognostici noti.

Confronto. Tipologia di confronto, inteso come intervento attivo, oppure placebo o assistenza standard.

Outcome. Elenco degli end-point clinici, economici e umanistici che si intende misurare, migliorare, influenzare, oltre alle principali metodologie per misurare gli outcome.

Time stamp. Data in cui è stata effettuata l'ultima ricerca bibliografica che "fotografa" le evidenze scientifiche disponibili.

Questi elementi permettono di formulare un quesito di ricerca senza particolari restrizioni; tuttavia, il gruppo di lavoro ha previsto alcuni elementi opzionali per rendere più flessibile e applicabile il modello proposto.

Gli elementi opzionali di EPICOT+

Disease burden. Solo raramente un quesito di ricerca ha un valore assoluto, perchè la sua priorità relativa è condizionata da vari fattori: prevalenza locale, gravità e impatto economico della malattia/condizione, priorità dell'organizzazione che intende finanziare la ricerca.

Timeliness. Riguardano alcune specifiche temporali correlate agli elementi core: l'età media della popolazione, la durata della somministrazione dell'intervento e del confronto, la durata del follow-up.

Study type. E' il disegno dello studio più appropriato per rispondere al quesito di ricerca. Considerato che l'obiettivo è valutare l'efficacia degli interventi sanitari, il disegno di studio ideale è, generalmente, rappresentato da un trial controllato e randomizzato; tuttavia, la sua fattibilità deve tenere conto di aspetti etici, organizzativi, metodologici ed economici.

La tabella riporta in maniera strutturata, secondo il modello proposto da Brown et coll, un quesito di ricerca relativo all'efficacia di un intervento preventivo: nei soggetti anziani residenti in *nursing homes* (residenze protette), il vaccino pneumococcico 23-valente, rispetto al placebo, è efficace nel ridurre l'incidenza di polmonite (pneumococcica e non) e la mortalità sia da polmonite, sia per tutte le cause? Lo studio è stato recentemente pubblicato da Maruyama et coll. sul BMJ.

Nino Cartabellotta
Direttore Scientifico GIMBE

KEY POINTS

- **La formulazione di un quesito di ricerca deve precedere la stesura del protocollo**
- **Un gruppo di lavoro internazionale ha definito quali elementi costituiscono un quesito di ricerca relativo all'efficacia degli interventi sanitari**
- **Gli elementi essenziali sono codificati dall'acronimo EPICOT: evidenze, popolazione, intervento, confronto, outcome, time stamp**
- **Gli elementi opzionali sono: il potenziale impatto, gli aspetti temporali relativi agli elementi core, il disegno di studio più appropriato**

Per saperne di più

Letture introduttive

- Brown P, Brunnhuber K, Chalkidou K, et al. How to formulate research recommendations. *BMJ* 2006;333:804-6.
- Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RSA. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions [editorial]. *ACP J Club* 1995;123:A12-3.

Approfondimenti

- Groves T, Godlee F. Innovations in publishing *BMJ* research. *BMJ* 2008;337:a3123.
- Schardt C, Adams MB, Owens T, et al. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Med Inform Decis Mak* 2007;7:16.
- Huang X, Lin J, Demner-Fushman D. Evaluation of PICO as a knowledge representation for clinical questions. *AMIA Annu Symp Proc* 2006:359-63.

ELEMENTI CORE

ESEMPIO

ELEMENTI CORE	ESEMPIO
E Evidenze	Sebbene la morbilità e la mortalità per polmonite siano elevate nei residenti <i>nursing homes</i> e lo <i>Streptococcus pneumoniae</i> il patogeno più comune, la copertura con il vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente è bassa. Le raccomandazioni nei soggetti ad alto rischio sono estrapolate da popolazioni con polmonite acquisita in comunità e nessun trial ha mai valutato l'efficacia del vaccino nei residenti in <i>nursing homes</i>
P Popolazione	Soggetti anziani residenti in <i>nursing homes</i> . Criteri di esclusione: soggetti immunocompromessi, bassa compliance al follow-up, precedente vaccinazione pneumococcica, ipersensibilità alle componenti del vaccino
I Intervento	Vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente, 0.5 ml per via intramuscolare
C Confronto	Placebo (cloruro di sodio) per via intramuscolare
O Outcome	Polmonite (sintomi clinici più evidenza radiologica), polmonite pneumococcica (coltura positiva ematica o nel fluido pleurico o nell'espettorato, oppure test delle urine positivo per l'antigene pneumococcico), mortalità per polmonite pneumococcica, mortalità da tutte le cause
T Time stamp	Gennaio 2006

ELEMENTI OPZIONALI

d Disease burden	La morbilità e mortalità per polmonite pneumococcica sono elevate nei residenti nelle <i>nursing homes</i> Età media della popolazione: 85 anni
t Timeliness	Durata dell'intervento: monosomministrazione Durata del follow-up: almeno 24 mesi
s Study type	Trial controllato randomizzato vs placebo in doppio cieco