

L. Callegaro¹
R. Crocchiolo²

¹RN, CRN, CRA, IRCCS
Fondazione centro San
Raffaele, Milano;

²IRCCS Fondazione centro
San Raffaele Milano, Italy

Architettura della ricerca clinica (anatomia della ricerca)



Introduzione

Capire cosa sia, e cosa rappresenti, la ricerca clinica oggi è uno degli obiettivi principali di ogni professionista della salute. Occuparsi di salute senza occuparsi di ricerca nella medicina moderna è impossibile. Ogni qualvolta un professionista prende una decisione clinica (sia essa medica o infermieristica) in realtà sta utilizzando le conclusioni di un processo iniziato molto tempo prima, il quale, se metodologicamente corretto, ha portato alla pubblicazione del risultato. In particolare, tale processo influenza non solo la decisione di un professionista, ma, soprattutto, la vita di un soggetto; di conseguenza, è bene che ogni professionista della salute conosca i principi e le basi metodologiche intrinseche alla ricerca clinica, per coglierne gli aspetti salienti, i messaggi più importanti ed individuare talvolta i limiti e le debolezze. Ovviamente il nostro intervento non può essere né completo né approfondito: ogni argomento trattato potrebbe essere tema di uno o più capitoli di un libro sulla ricerca clinica; tuttavia l'obiettivo che ci proponiamo è quello di fornire una visione generale ed il più ampia possibile sull'architettura della ricerca clinica, in modo particolare sulla sua anatomia,

lasciando una più completa comprensione del processo e dei principi che la governano. Obiettivo secondario di questo scritto è quello di stimolare la lettura e l'approfondimento secondo le curiosità dei singoli lettori.

Definizione

Definiremo la ricerca come ciò che "... porta a nuove conoscenze attraverso un procedimento sequenziale ..." (Karl R. Popper); ed in maniera più approfondita, relativamente alla ricerca scientifica, "... un processo attivo, diligente e sistematico di indagine al fine di scoprire, identificare e revisionare fatti ...". In queste definizioni sono presenti alcune parole chiavi di ciò che si intende per ricerca, quali "Processo attivo", cioè caratterizzato dall'azione anziché dall'osservazione; "diligente", cioè sviluppato con scrupolosa attenzione e accuratezza; "sistematico", cioè relativo ad un sistema creato allo scopo. Ed è quest'ultimo argomento che approfondiremo.

Metodo

Assumendo come "nostro" il metodo esposto nella Tabella 1, analizzeremo il processo della ricerca clinica partendo dal presupposto che tutto nasce da un

quesito clinico (osservazione della realtà), al quale il professionista della salute cerca di rispondere attraverso un processo metodologico standardizzato e contenuto nell'“Evidence Based Practice”, noto come ricerca bibliografica. Dalla letteratura egli ricava una o più risposte, con diversi livelli di “evidence”: se il livello trovato non soddisfa i criteri richiesti, oltre ad assistere il paziente nel modo che egli ritiene più adeguato, sarà nelle condizioni di iniziare il processo della ricerca. Dapprima creando un'ipotesi differente, rispetto a quella nota in letteratura, successivamente attraverso un percorso, che da qui in poi definiremo come protocollo di ricerca clinica (PRC), egli potrà verificare nella realtà se l'ipotesi innovativa è migliore di quella precedente.

Struttura

Trattando quest'articolo l'architettura di un PRC, cercheremo di definire gli elementi essenziali di un protocollo di ricerca clinica. Ogni protocollo dovrebbe contenere nell'indice le voci riportate nella Tabella 2. Dal razionale dello studio, nel quale è contenuto il ragionamento che ha portato a definire la necessità di creare un protocollo di ricerca, deve emergere l'obiettivo dello studio (definito come scopo per il quale si esegue una specifica ricerca); esso contiene quale tipo di descrizione si intende ottenere (esplorativa, confermativa, di sicurezza, d'azione, d'efficacia) e quale tipologia di parametro si intende modificare (clinica, farmacologia, biologica etc). Esistono due tipi di obiettivi: quello primario (solitamente uno) e quelli secondari. Con l'obiettivo primario si descrive lo scopo dello studio, con i secondi si intende descrivere quali altri fattori, secondari rispetto allo scopo principale, si vuole analizzare. In seguito discuteremo più approfonditamente questo aspetto. Per verificare l'obiettivo primario (talvolta

Tabella 1. Metodo scientifico.

-
1. Osservazione della realtà
 2. Individuazione delle aree grigie
 3. Formulazione di un'ipotesi
 4. Verifica dell'ipotesi attraverso una sperimentazione
 5. Pubblicazione dei risultati
 6. Accettazione o no dei risultati da parte della comunità scientifica
-

Tabella 2. Indice di un protocollo di ricerca.

Indice

1. Introduzione
 2. Razionale
 3. Obiettivi dello studio
 4. Disegno dello studio
 5. End-points
 6. Selezione dei pazienti
 7. Trattamento proposto
 8. Valutazione della sicurezza
 9. Valutazione dell'azione
 10. Valutazione dell'efficacia
 11. Valutazione del rischio/beneficio
 12. Tempistica
 13. Gestione dati e monitoraggio
 14. Considerazioni statistiche
 15. Considerazioni etiche
 16. Considerazioni amministrative
 17. Regole per la pubblicazione
 18. Bibliografia
-

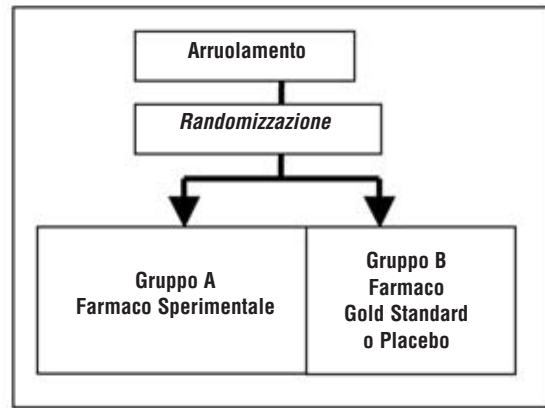
definito anche “endpoint” primario) si formulano le ipotesi statistiche [nulla (H_0) ed alternativa (H_1)]; la creazione delle ipotesi non rappresenta solo un fattore statistico ma, secondo il nostro parere, un forte fattore etico nella conduzione dello studio. Nella costruzione del protocollo è necessario avere un atteggiamento diretto alla negazione dell'ipotesi nulla (affermazione dell'obiettivo del protocollo): al termine dello studio, se i dati dimostrano che tale ipotesi è verosimilmente falsa, accetteremo l'ipotesi alternativa. Contestualmente allo studio delle ipotesi statistiche, va menzionata l'esistenza di due tipologie di errori (tipo 1 e tipo 2). L'errore di tipo 1 è quello che si commette rifiutando l'ipotesi nulla quando questa è vera, mentre quello di tipo 2 si commette

Tabella 3. Fattori da considerare per il disegno di uno studio.

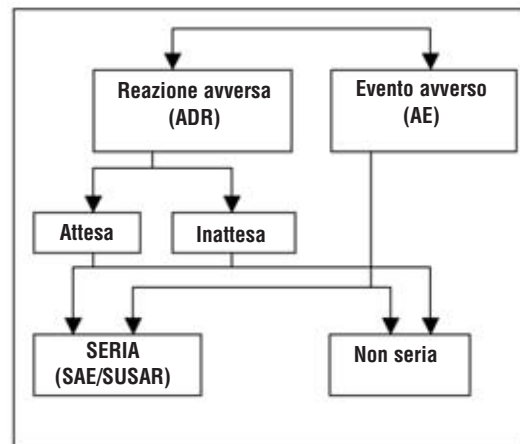
1. Tempo
2. Spazio
3. Soggetti
4. Trattamenti
5. Tipologia
6. Fase di sviluppo
7. Metodi per correggere gli errori

accettando l'ipotesi nulla quando invece questa è falsa. Come si può facilmente immaginare, l'accettazione, in errore, dell'ipotesi o la sua negazione potrebbero determinare un danno per i soggetti che in futuro riceveranno, o no, il farmaco in sperimentazione. La scelta dell'entità dell'errore di tipo 1 e 2 dipende dal tipo di studio che si intende eseguire; per alcuni trials è più opportuno ridurre al minimo l'errore di tipo 1 e tollerare un errore di tipo 2 più grande, per altri è vero il contrario. In ogni caso i due errori sono correlati fra loro e con la dimensione campionaria (di cui tratteremo in seguito).

Terminata la definizione degli obiettivi e delle ipotesi statistiche è necessario costruire il disegno del protocollo, tenendo conto dei fattori riportati nella Tabella 3. Rispetto al tempo bisogna determinare se è uno studio prospettico, retrospettivo o misto; in riferimento allo spazio si deve decidere se lo studio si svolge in un unico centro (monocentrico) o in diversi luoghi (multicentrico); nella valutazione dei soggetti vanno tenute in considerazione fattori etnici e la presenza o meno di soggetti vulnerabili; in relazione ai trattamenti, oltre a quello che stiamo sperimentando, è necessario capire se è utile l'utilizzo di un placebo o se utilizzare un farmaco sperimentato in off-label. In riferimento alla tipologia ne sono state standardizzati quattro tipi: "Farmacologici sull'uomo, terapeutico esplorativo, terapeutico confermativo, uso terapeutico". Gli studi farmacologici sull'uomo hanno come obiettivi principali quelli di valutare la tolleranza, definire e



Flow-chart 1. Randomizzazione semplice a 2 trattamenti. 1 tempo.



Flow-chart 2. AE - SAE - ADR - SUSAR.

descrivere la farmacocinetica e la farmacodinamica, esplorare il metabolismo del farmaco e l'interazione con altri farmaci ed infine stimare l'attività del farmaco in sperimentazione. Gli studi terapeutici esplorativi hanno come finalità quella di esplorare le indicazioni d'uso, studiare il dosaggio per gli studi successivi, creare le basi (disegno, end-point) per gli studi confermativi. Gli studi di tipo terapeutico confermativo hanno come obiettivo quello di dimostrare e/o confermare l'efficacia, stabile il profilo di sicurezza, valutare la relazione rischio/beneficio, stabilire la relazione dose/risposta. Gli studi di uso terapeutico affi-

nano la conoscenza sui rischi/benefici, determinano la relazione tra popolazione generale e popolazioni speciali, identificano le ADR (*Adverse Drug Reaction*) non comuni, affinano le raccomandazioni sul dosaggio terapeutico. In associazione alla tipologia va esaminata anche la fase di sviluppo del farmaco: essa è standardizzata a livello internazionale su quattro livelli (I, II, III, IV), i primi tre vengono denominati “registrativi”, il quarto solitamente è rappresentato da studi eseguiti quando il farmaco è già commercializzato, quindi ha ottenuto tutte le autorizzazioni degli enti regolatori (EMA ex EMEA). Gli obiettivi generali delle varie fasi sono riassunti nella Tabella 4. L’ultimo aspetto da tenere in considerazione nella creazione di un disegno sono i metodi utilizzati per correggere gli errori (intesi come concetto diverso dall’errore statistico trattato precedentemente). In ricerca esistono due tipi principali d’errori, quello casuale e il sistematico. Il primo tipo di errore è legato perlopiù ai sistemi di misurazione ed ha un effetto imprevedibile, cioè distribuisce in maniera casuale il risultato nell’affermazione o negazione dell’endpoint di riferimento. Il secondo tipo di errore, quello sistematico o Bias, è invece un errore metodologico del protocollo ed ha un andamento costante, cioè indirizza il risultato in un’unica direzione, sia essa positiva o negativa rispetto all’endpoint primario. Gli errori casuali si prevencono generalmente attraverso la formazione ed il controllo sui metodi di misurazione, i bias invece si correggono attraverso tre strumenti metodologici: “Randomizzazione, studi in cieco, gruppo di controllo”.

Tabella 4. Obiettivi delle fasi di sviluppo di un farmaco.

Fase	Obiettivo	Nr soggetti
I	Studiare la sicurezza del nuovo farmaco	Decine-Centinaia
II	Studiare l’azione del farmaco	200-400
III	Studiare l’efficacia del farmaco	> 400
IV	Studiare gli effetti sull’intera popolazione	Migliaia

La randomizzazione è l’assegnazione casuale del soggetto ai bracci di trattamento dello studio. Per studi in cieco intendiamo la somministrazione del farmaco sperimentale, in alternativa al “gold standard” o ad un placebo, senza che lo sperimentatore e/o il soggetto siano a conoscenza di quale farmaco stanno utilizzando (singolo o doppio cieco). Il gruppo di controllo è un insieme di soggetti, sani o malati, che non ricevono il farmaco sperimentale, i risultati emersi da questo gruppo saranno messi a confronto con quelli del gruppo trattato con il farmaco sperimentale per valutare la reale efficacia.

Un fattore molto importante da determinare in uno studio è l’endpoint. Esso rappresenta un indicatore primario d’attività in funzione dell’obiettivo dello studio, il criterio attraverso il quale si determina se tale studio ha raggiunto l’obiettivo che si prefiggeva all’inizio. È facilmente intuibile l’importanza nel costruire correttamente l’endpoint. Elementi essenziali sono l’affermazione clinica, la scala valutativa



Flow chart 3. Tempistiche di un protocollo di ricerca clinica.

ed il tempo della sua applicazione. Le sue principali caratteristiche sono la facilità nel rilevarlo e la sua misurabilità. Esistono tre tipologie principali di endpoints: primario, secondari e surrogati. Il primario è quello che testa l'obiettivo principale dello studio, con esso generalmente si determina il *sample size*, cioè il campione necessario al raggiungimento dell'endpoint. Gli endpoint secondari testano gli obiettivi secondari dello studio. Gli endpoint surrogati sono una particolare famiglia: sostituiscono gli endpoint clinici quando gli stessi non sono quantificabili o il tempo necessario per la loro valutazione sarebbe troppo lungo, non compatibile con i tempi della ricerca clinica stessa. Essi sono solitamente identificabili come biomarcatori. In generale, la scelta dell'endpoint è cruciale perché rappresenta il motivo centrale dell'interesse medico e/o infermieristico: una differenza statisticamente significativa di un parametro (per es. la pressione arteriosa media) tra due gruppi di trattamento può essere di scarso interesse, se poi ciò non si traduce in un outcome clinico più importante, come per esempio una differenza nel tasso di ictus o infarto miocardico.

La selezione dei soggetti da includere nei protocolli di ricerca avviene attraverso l'applicazione di criteri di inclusione ed esclusione: questi sono e devono essere specifici per l'ambito che si intende indagare, devono avere caratteristiche di disponibilità al momento della loro applicazione, essere realmente utili per la selezione dei soggetti, espressi in modo semplice e chiaro (non interpretabile), contenere unità di misura riconosciute, avere valori soglia ed infine un tempo di applicazione. In alcuni casi la mancata specifica di una tempistica applicativa provoca l'esclusione (Drop-out) forzata del soggetto dal protocollo. È importante ricordare che tanto più restrittivi sono i criteri di inclusione ed esclusione tanto maggiore potrebbe essere l'omogeneità dei dati che emergeranno alla fine, ma, di conse-

guenza, tanto minore sarà la possibilità di applicare i dati del campione all'intera popolazione (inferenza). Poiché l'applicabilità dei risultati ottenuti in un trial è riservata, tramite il processo d'inferenza, all'universo di pazienti con le stesse caratteristiche di quelli arruolati nel trial stesso, è intuitivo il fatto che uno studio clinico con criteri di inclusione/esclusione molto restrittivi non può fornire delle conclusioni applicabili ad una popolazione più ampia di pazienti, poiché si rischierebbe di effettuare un'inferenza non corretta. Per tale motivo è molto importante essere critici ed attenti nella lettura dei criteri d'arruolamento quando si analizzano i risultati di un lavoro scientifico, poiché è solo in quel ambito di pazienti (coloro che rispettano i criteri) che possiamo poi pensare di applicare le conclusioni di un trial clinico. Una volta determinato quale tipo di "campione di pazienti" trattare, vengono selezionati i criteri di sicurezza (*safety*), d'azione (*efficacy*) e d'efficacia (*effectiveness*). La definizione dei primi prende in considerazione due tipologie di parametri, gli eventi avversi (AE qualsiasi episodio sfavorevole di natura medica che si verifichi in un soggetto arruolato in protocollo di ricerca clinica) e le reazioni avverse (ADR un evento avverso nel quale vi sia almeno una possibilità ragionevole di una correlazione causale tra prodotto ed evento). Sia gli AE che le ADR possono essere "serie" (che causano ricovero o prolungamento dello stesso, un'infermità più o meno permanente, pericolo di vita, morte o danno genetico) o "non serie", mentre la ADR si classificano generalmente in attese o inattese. La capacità di un trattamento di indurre modificazioni sulla malattia viene chiamata azione, ed i principali criteri di valutazione sono clinici e biologici. La capacità di indurre un beneficio clinico negli ammalati, spesso rispetto ad un altro trattamento, è definita efficacia: i principali criteri quantitativi considerati in oncologia sono il tempo di sopravvivenza

libero da malattia (DFS) o la sopravvivenza globale (OS) ma non solo; a questo livello si iniziano ad usare criteri qualitativi quali la valutazione della qualità di vita (QoL). Anche se ancora non vi sono linee guida riconosciute a livello internazionale, E.M.E.A. (European Medicine Agency) ha instaurato un gruppo di lavoro con lo scopo di formulare indicazioni generali sulla valutazione del rischio/beneficio. Oltre all'agenzia europea, altri enti regolatori, in particolare NIH inglese e l'FDA, hanno formulato raccomandazioni rivolte ai promotori (o sponsor) di studi clinici al fine di tenere in considerazione tre ambiti generali di valutazione del rischio: "potenziali rischi generali, potenziali rischi inerenti i soggetti, potenziali rischi inerenti lo studio". La tempistica di un protocollo è generalmente suddivisa come descritto nella flow-chart n° 3. Dopo che il soggetto ha firmato il consenso informato (arruolamento) si eseguono dei controlli (*screening*) finalizzati alla verifica della presenza o assenza dei criteri d'inclusione/esclusione, successivamente all'inclusione del soggetto gli viene assegnato il trattamento (attraverso la randomizzazione se più di uno), prima di eseguire lo stesso gli vengono fatti esami e/o visite (*baseline*) per determinare una fotografia iniziale; dopo il trattamento vengono programmate le visite previste dal protocollo (*follow-up*) fino al termine previsto (*close-out*) per il singolo soggetto o all'esclusione dello stesso (*drop-out*) per uno dei fattori previsti dal protocollo.

Ultimo fattore, ma non ultimo per importanza, è la determinazione del tipo d'analisi da applicare allo studio. Attualmente i tipi di analisi più utilizzati sono l'*Intention-to-treat* nel quale vengono tenuti in considerazione per l'analisi tutti i pazienti ai quali si intendeva applicare il trattamento, a prescindere da ciò che è successo; l'analisi per protocollo nel quale vengono tenuti in considerazione tutti i soggetti che non hanno violato il protocollo; l'analisi

per treatment nel quale vengono tenuti in considerazione tutti i pazienti in relazione al trattamento che hanno realmente effettuato.

Conclusioni, la complessità della struttura di un protocollo di ricerca clinica, come si può facilmente immaginare, deriva dalla coesistenza di diversi principi, i quali formano le basi della medicina basata sull'evidenza. Il nostro articolo prende in esame solo una piccola parte del processo inerente il concepimento, l'attuazione e l'applicazione di un protocollo di ricerca clinica; infatti soltanto la partecipazione multidisciplinare di varie figure professionali (scientifiche, cliniche, statistiche, amministrative) permette di sviluppare un processo di ricerca completo. Il professionista della salute, fruitore delle conoscenze derivanti dalla ricerca clinica, è pertanto tenuto a conoscere almeno i principi fondamentali metodologici, etici, statistici, economici, che ispirano la ricerca clinica, al fine di acquisire gli strumenti intellettuali per poter correttamente applicare i risultati ed analizzare criticamente i dati e i processi impiegati nella ricerca.

References

- Sackett DL et al. Evidente-Based Medicine; how to practice and teach ebm. London: Churchill-Livingstone 1996.
- Culotta P, Feroce I, Callegaro L. Ricerca Clinica. Dalla Good Clinical Practice alla buona assistenza. 2008 Edizione medico scientifiche.
- Amadori D. Sperimentazione clinica in oncologia; 2004 Poletto Editore.
- ICH; General consideration for clinical trials; E8 1998.
- ICH; Statistical Principles for Clinical Trials; E9 1998.
- ICH; Good Clinical Practice; E4 1996.
- Hulley SB et al. Designing Clinical Research; 2007 third edition, Lippincott Williams & Wilkins.
- Brown RB, Saunders M. Dealing with statistic, what you need to know; 2008 McGraw Hill.
- Bacchieri A, Della Coppa G. Fondamenti di Ricerca Clinica; 2004 Springer.
- European Medicine Agency – CHMP; Reflection paper on benefit-risk assessment methods in the context of the evaluation of marketing authorisation applications of medicinal products for human use; 2008; Doc Ref EMEA/CHMP/15404/2007.
- MRC/DH joint project to codify good practice in publicly-funded UK clinical trials with medicines; Workstream 4: Trail management and monitoring: A) Clinical trials risk assessment; Draft last revised 2004-03-09.

F. Alberani

Istituto di Ematologia
Seràgnoli, Azienda
Ospedaliera Universitaria
S.Orsola-Malpighi, Bologna

Aspetti etici e normativi della progettazione e realizzazione di un studio (Good Clinical Practice). Ruolo degli infermieri

La buona pratica clinica. Principi etici nella ricerca

La prima regolamentazione per la ricerca sull'uomo è rappresentata dal Codice di Norimberga, approvato nel 1947, con l'obiettivo, dopo i crimini commessi dai nazisti "in nome della scienza", di proteggere i soggetti umani coinvolti nella ricerca e stabilire norme di comportamento per i ricercatori.

Nel 1964 ad Helsinki l'Assemblea Generale della World Medical Association emana la Dichiarazione di Helsinki: Principi etici per la ricerca medica che coinvolge i soggetti umani (www.farmacistinetwork.it/doc/Dichiarazione_Helsinki.pdf) e che rappresenta il principale punto di riferimento etico a cui si rifanno le Linee Guida di Buona Pratica Clinica: agli sperimentatori è richiesto di dichiarare formalmente che il singolo protocollo di ricerca che si intende applicare è conforme ai principi contenuti nella Dichiarazione di Helsinki: "La buona pratica clinica [Good Clinical Practice (GCP)] è uno standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgono soggetti umani. L'aderenza a que-

sti standard di GCP garantisce pubblicamente non solo la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che partecipano allo studio, in conformità con i principi stabiliti dalla dichiarazione di Helsinki, ma anche l'attendibilità dei dati relativi allo studio".

Questa affermazione apre le Linee Guida per la Buona Pratica Clinica-CPMP/ICH/135/95 allegato al Decreto 15 luglio 1997 del Ministero della Salute: Recepimento delle Linee Guida della U.E. di Buona Pratica Clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali. (<http://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it/normativa>).

Oltre al suddetto Decreto i principali e più recenti riferimenti legislativi italiani in materia di sperimentazione clinica sono:

- D.Lgs. 24/06/2003, n. 211: Attuazione della Direttiva "2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico.

- D.M.17 dicembre 2004

Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della prati-

ca clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria.

- D.Lgs. 6 novembre 2007, n.200: Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione ad uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali.

- D.M. 21 dicembre 2007 Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico.

- Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco 20 marzo 2008: Linee Guida per la classificazione e la conduzione degli studi osservazionali sui farmaci.

Relativamente alle sperimentazioni cliniche con dispositivi medici bisognerà fare riferimento anche ai D.Lgs. 507 del 14 dicembre 1992 e 46 del 24 febbraio 1997.

I principi fondamentali che devono guidare la ricerca sono:

- La priorità dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in studio, che costituiscono le considerazioni più importanti e devono prevalere sugli interessi della scienza e della società.

- Ciascun soggetto deve essere adeguatamente informato e fornire liberamente il consenso, prima della sua partecipazione.

- Particolare attenzione dovrà essere posta nei confronti dei soggetti deboli: minori, soggetti legalmente incapaci o con ridotta capacità di comprensione e in tutte quelle condizioni in cui si opera in urgenza

- Deve essere garantita l'autonomia della ricerca.

- La ricerca deve essere conforme ai principi della Dichiarazione di Helsinki, di GCP e alle normative vigenti.

- L'obiettivo della ricerca deve essere il

miglioramento della pratica clinica.

- Gli eventuali rischi e inconvenienti prevedibili, sia per il singolo che per la società, dovranno essere giustificati dai benefici attesi.

- Gli studi devono avere comprovata validità scientifica ed essere descritti con chiarezza e in maniera dettagliata in un protocollo.

- Prima di essere attivato, un protocollo di studio deve aver ricevuto l'approvazione di un Comitato Etico o dell'autorità competente.

- Tutti gli individui coinvolti nella realizzazione e nella conduzione dello studio devono possedere le competenze necessarie per espletare le attività specifiche richieste e concorrere alla buona riuscita della sperimentazione.

- Deve essere garantita la riservatezza dei soggetti coinvolti.

- I risultati della ricerca devono essere messi a disposizione della comunità scientifica.

La competenza e la professionalità degli infermieri sono fondamentali per la buona conduzione della ricerca clinica e per l'affidabilità dei risultati, quindi per la conformità della ricerca ai requisiti etici.

Nell'ambito di uno studio agli infermieri sono affidate molteplici attività: somministrazione dei farmaci sperimentali e non, la sorveglianza del paziente, la rilevazione e registrazione di dati che a volte rappresentano l'outcome, l'esecuzione di procedure diagnostiche, la somministrazione di questionari, l'informazione al paziente, la gestione di aspetti organizzativi.

Come esplicitato nel Codice Deontologico del 1999 (www.ipasvi.it/professionel/) attualmente in vigore, l'infermiere ha responsabilità precise nei confronti della persona assistita che trovano importante ragione di essere anche nell'ambito della ricerca: Art.3.1. L'infermiere aggiorna le proprie conoscenze attraverso la formazione permanente, la riflessione critica sull'esperienza e la ricerca, al fine di migliorare la sua competenza [...] promuove ed attiva la ricerca, cura la diffusione dei risultati, al fine

di migliorare l'assistenza infermieristica. Art.3:3. L'infermiere [...] si astiene dal ricorrere a sperimentazioni prive di guida che possono costituire rischi per la persona." Art.3.4. L'infermiere si attiva per l'analisi dei dilemmi etici vissuti nell'operatività quotidiana [...] contribuendo così al continuo divenire della riflessione etica". Art.4.4. L'infermiere ha il dovere di essere informato sul progetto diagnostico terapeutico, per l'influenza che questo ha sul piano di assistenza e la relazione con la persona."

Patto infermiere cittadino: Io infermiere mi impegno nei tuoi confronti a: GARANTIRTI competenza, RISPETTARE la tua dignità, SEGNALARE agli organi e figure competenti le situazioni che possono causare danni e disagi.

La revisione in atto del Codice Deontologico, con l'obiettivo di redigere un nuovo testo che sarà presentato in occasione del XV Congresso Nazionale dei Collegi IPASVI a Firenze il 26, 27 e 28 febbraio 2009, consolida e sviluppa questi concetti, con riferimenti al dovere di astenersi "dal partecipare a sperimentazioni nelle quali l'interesse del singolo sia subordinato all'interesse della società" e dichiarando che "l'infermiere concorre alla sperimentazione clinico-assistenziale conoscendone il protocollo, anche per valutare le implicazioni per l'assistenza e per l'assistito".

Il consenso informato

Il Consenso Informato rende lecito l'atto medico e il trattamento sanitario; esprime il diritto di autodeterminazione alla salute ed è fondamentale per la collaborazione e partecipazione della persona (Comitato Nazionale di Bioetica" *Informazione e consenso all'atto medico*", 1992). La Costituzione Italiana, la Carta dei diritti fondamentali della U.E. e la

Convenzione di Oviedo esprimono in maniera netta e compiuta questo concetto. Se il consenso informato del soggetto è fondamentale per ogni trattamento sanitario, tanto più si impone nell'ambito della ricerca clinica, che configura una di quelle condizioni che richiedono un'informazione e un consenso scritti.

La dichiarazione di Helsinki e in particolare modo le Linee Guida di Buona Pratica Clinica danno grande rilevanza al consenso informato, garanzia di libertà, dignità e consapevolezza per i soggetti coinvolti in uno studio, e forniscono indicazioni precise sulle modalità di acquisizione del consenso e sulle informazioni che devono essere fornite.

Il modulo informativo deve contenere gli elementi indispensabili perché la persona sia in grado di scegliere in maniera consapevole e quindi dovrà essere chiaro, adeguato alle capacità e alla cultura del soggetto, esaustivo e conciso allo stesso tempo, veritiero, formalmente corretto; sarà presentato assieme al modulo di consenso in modo da consentire alla persona coinvolta di avere tempo per riflettere e consultarsi con i familiari, raccogliere informazioni prima di dare il proprio consenso, che come già ricordato, deve precedere la partecipazione allo studio. L'acquisizione del consenso dovrà avvenire dopo l'approvazione del Comitato Etico.

Il soggetto dovrà essere adeguatamente informato circa: gli obiettivi della ricerca, il disegno dello studio, l'eventuale utilizzo di placebo e l'eventuale randomizzazione; le procedure a cui sarà sottoposto, il follow-up, i rischi e i disagi, i benefici attesi; le alternative terapeutiche, la libertà di scelta rispetto alla partecipazione, la possibilità di ritirarsi liberamente dallo studio senza essere obbligato a fornire spiegazioni, la garanzia che un suo rifiuto non comprometterà in alcun modo il suo rapporto con i sanitari e il suo diritto a essere curato nel migliore dei modi; la cooperazione

tura assicurativa, le proprie responsabilità, la riservatezza dei dati e al possibilità di divulgazione dei risultati; l'approvazione da parte di un Comitato Etico Indipendente e il riferimento a una o più persone da contattare per informazioni più dettagliate o per eventuali problemi.

La necessità di fornire al soggetto un' informativa scritta non esenta lo sperimentatore e i sanitari coinvolti e responsabili del soggetto, dal dovere del colloquio diretto e dalla disponibilità a rispondere a tutte le domande che verranno poste.

Dovrà essere acquisito separatamente il consenso al trattamento dei dati e l'eventuale consenso per sottostudi genetici. Particolari attenzioni dovranno essere poste nell'informativa e nel consenso informato per i minori, il cui parere, se si tratta di minori in grado di farlo, dovrà essere ascoltato, per i soggetti legalmente incapaci o con ridotta capacità di comprensione o nelle situazioni di urgenza. (*Linee Guida per la Buona Pratica Clinica, CPMP/ICH/135/95; D.Lgs. 24/06/2003, n.21*).

“Le modalità di informazione e raccolta del consenso alla partecipazione sono, al pari del protocollo o del metodo di analisi dei dati, parte essenziale di uno studio.” “[...] una carenza della documentazione e della modulistica per la raccolta del consenso informato inficiano l'eticità dello studio [...]” (Indicazioni per la predisposizione del foglio informativo, del modulo di consenso informato e della lettera al medico curante del C.E. dell'Az. Ospedaliera Universitaria S.Orsola-Malpighi, Bologna www.aosp.bo.it/cometico).

Rispetto all'informazione al paziente gli infermieri trovano come sempre nel proprio Codice Deontologico e nel Patto Infermiere Cittadino la principale guida e il primo riferimento: “Io infermiere mi impegno nei tuoi confronti a: DARTI RISPOSTE chiare e comprensibili...FORNIRTI informazioni utili [...]” Art.4.2. L'infermiere ascolta, informa, coin-

volge la persona [...] anche al fine di esplicitare il livello di assistenza garantita e consentire all'assistito di esprimere le proprie scelte”. Art.4.4. L'infermiere, nell'aiutare e sostenere la persona nelle scelte terapeutiche, garantisce le informazioni relative al piano di assistenza ed adegua il livello di comunicazione alle capacità del paziente di comprendere [...]”

Comitato etico

Le GCP definiscono il Comitato Etico (CE) “Una struttura indipendente costituita da professionisti medici/scientifici e membri non medici/scientifici con la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti coinvolti in uno studio clinico e di fornire pubblica garanzia di tale protezione”.

Il CE ha la responsabilità di:

- esprimere o meno parere favorevole in merito al protocollo di studio, valutandone validità scientifica, utilità ed eticità, e all'idoneità degli sperimentatori e delle strutture;
- di monitorare l'andamento della sperimentazione;
- di esprimere un parere in merito ad eventuali emendamenti;
- di chiedere la sospensione di una sperimentazione a fronte di gravi eventi avversi o qualora vengano meno i presupposti che ne hanno determinato l'approvazione.

Particolare attenzione dovrà essere rivolta a quei protocolli che coinvolgono soggetti vulnerabili (es. minori e incapaci) e in generale all'informazione che viene data ai soggetti coinvolti nello studio.

Il CE operano secondo la normativa del Paese di appartenenza, ma comunque sempre nel rispetto di quanto stabilito dalle GCP.

Il Decreto del 12 maggio 2006 del Ministero della Salute “Requisiti minimi per l'istituzio-

ne, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati Etici" stabilisce le professionalità che devono essere rappresentate nei CE e cioè: due clinici, un medico di medicina generale territoriale e/o pediatra, un farmacologo, un farmacista, un biostatistico, il direttore sanitario, un esperto in ambito giuridico, un esperto di bioetica, un rappresentante del volontariato e/o delle associazioni a tutela dei pazienti e un rappresentante del settore infermieristico. I CE possono avvalersi della consulenza di esperti esterni. La composizione dei CE riflette la molteplicità delle figure coinvolte nella ricerca clinica, come del resto in tutte le attività cliniche-assistenziali e rappresenta un riconoscimento alle diverse professionalità coinvolte, sottintendendo nello stesso tempo un'assunzione di responsabilità.

ICE. devono dare garanzia di indipendenza attraverso la mancanza di subordinazione gerarchica rispetto alla struttura in cui operano, la presenza di personale non dipendente dalla struttura, l'estraneità dei votanti rispetto alla sperimentazione in esame, la mancanza di interessi di tipo economico.

L'art. 5 del D.M. 12 maggio 2006 stabilisce i principi di riferimento per l'attività del C.E. che sono quelli espressi dalle Norme di buona pratica clinica allegate al D.M. 15 luglio 1997, dal D.Lgs. n.211 del 24 giugno 2003, e dalla Dichiarazione di Helsinki. Nel medesimo articolo inoltre vengono sottolineati i seguenti concetti a cui devono attenersi i membri del C.E. nel valutare i protocolli: la non eticità dell'utilizzo del placebo per il gruppo di controllo, se sono disponibili e noti trattamenti efficaci o se l'uso del placebo comporta sofferenza o rischio; il fatto che l'acquisizione del consenso informato non costituisce una garanzia sufficiente di eticità e di scientificità e quindi spetta comunque al C.E. la valutazione complessiva del rapporto rischio/beneficio della sperimentazione in esame; la necessità di garantire allo sperimentatore il diritto alla diffusione e

pubblicazione dei risultati.

Il ruolo dell'infermiere all'interno del C.E. si esplica attraverso:

- la valutazione della fattibilità degli studi in base alla struttura, alle risorse e alle implicazioni assistenziali;
- la valutazione del modulo informativo e di consenso;
- la valutazione dell'impatto che la partecipazione allo studio ha sulla qualità di vita dei pazienti e i rischi eventuali che comport;
- la valorizzazione e il riconoscimento del ruolo svolto dal personale di assistenza nella realizzazione dei singoli studi;
- la consulenza e la formazione nei confronti del personale;
- la valutazione dei protocolli di ricerca infermieristica;
- il contributo alla dialettica interna al Comitato stesso.

Conclusioni

La normativa che regola e disciplina l'attività di ricerca clinica è ampia e complessa, nonché in costante evoluzione. I rapidi e continui progressi in campo medico, assistenziale e scientifico e l'evolversi del dibattito che si svolge in materia di bioetica richiedono sempre nuovi cambiamenti e aggiornamenti, per far sì che le norme siano il più possibile al passo con i tempi.

Questa breve relazione non è una panoramica esauriente dei riferimenti normativi né di tutte le problematiche di tipo etico che accompagnano l'attività di ricerca clinica (i testi citati e i riferimenti bibliografici potranno servire per ulteriori approfondimenti), ma semplicemente una riflessione sui principi che devono guidare gli sperimentatori e soprattutto sul ruolo che gli infermieri possono e devono svolgere in questo ambito.

L'auspicio è che ogni occasione di riflessio-

ne su questi aspetti così difficili, ma anche così belli, della professione infermieristica, spinga sempre più infermieri ad approfondire e ad ampliare la propria esperienza e la propria competenza nel campo della ricerca e dell'etica.

References

1. Convenzione di Oviedo 1997 Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo e la dignità dell'essere umano riguardo alle applicazioni della biologia e della medicina <http://www.portaledibioetica.it/documenti/001306/001306.htm>.
2. Carta dei diritti fondamentali dell'Unione Europea 7 dicembre 2000 www.europarl.europa.eu/charter/pdf/text_it.pdf.
3. Linee Guida del Council for International Organization of Medical Sciences 2002 www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm.
4. Sala R. Etica e bioetica per l'infermiere – Carrocci Faber 2003.
5. James A Fain, La ricerca infermieristica- McGraw-Hill 2004.
6. Codice di deontologia medica 16 dicembre 2006 Federazione Nazionale degli ordini dei medici chirurghi e degli odontoiatri <http://portale.fnomceo.it>.
7. Marsico G. La sperimentazione umana: diritti violati/diritti condivisi- F. Angeli 2007.
8. Culotta P, Feroce I, Callegaro L. Ricerca clinica: dalla Good Clinical Practice alla buona assistenza CG-EMS 2008.
9. Bedetti MG. "Il codice deontologico- Principi e valori guida e riferimento per l'agire professionale- Quale contributo chiesto alla sua revisione "Professione Infermiere periodico del Collegio IPASVI Bologna Anno XX- N.2- Agosto 2008. p. 3-9.

A. Frusone
M.R. Mauroni
F. Castriconi
V. Di Resta
A. Vagnini
V. Molinari

Policlinico Tor Vergata,
Roma, Italy

Ruolo dell'infermiere in uno studio clinico



L'unità operativa di Ematologia del Policlinico Tor Vergata concepisce come propria visione la cura e l'assistenza dei pazienti affetti da malattie ematologiche.

In questo ambito, si propone di configurarsi come un centro di riferimento nazionale per la diagnosi integrata e la cura di tali patologie, attraverso lo sviluppo delle conoscenze mediche e infermieristiche, la formazione professionale e la ricerca scientifica.

L'U.O.C di Ematologia, certificata secondo la normativa UN EN ISO 90001:2000, contribuisce attivamente alla elaborazione e conduzione di studi clinici e di ricerca promossi dal Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEA), dal Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) e dall'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).

E' inoltre coinvolta nella conduzione di studi clinici promossi da organizzazioni statunitensi quali il Cancer and Leukemia Group B (CALGB).

I presupposti per la realizzazione di quanto appena descritto, sono sicuramente insiti in quella che è l'organizzazione dell'unità operativa, basata sull'insieme di sistemi di rapporti di collaborazione.

Collaborazione tra personale medico e infermieristico, che trova esplicazione principale nel

concetto di "autonomia", inteso come riconoscimento delle differenti competenze, per il raggiungimento del comune obiettivo. Il concetto appena menzionato, trova riferimento e ampio approfondimento nello scritto di Rotondi Saggin (2002).

Nell'ambito della ricerca scientifica, e quindi degli studi clinici, si è andati a distinguere e predefinire i profili e i ruoli medici e infermieristici, senza contrapposizione, ma verso l'interrelazione degli stessi. Questo concetto assume una notevole significatività nell'espletazione del processo del nursing e della valorizzazione della figura dell'infermiere, considerata non più come subordinata, ma come una delle principali "stakeholder" (portatrice di interessi) anche nelle attività di ricerca. Riferimenti bibliografici inerenti "la valorizzazione" professionale, si trovano nel testo di Alvaro, Amato, Barbato, Bozzi, Petrangeli, Rocco, Sasso (2007).

Le prerogative del ruolo infermieristico nella ricerca, come conoscenza, programmazione, attuazione, verifica continuativa e trasmissione dei risultati ottenuti, trovano un evidente riscontro nel contesto relativo uno studio clinico sperimentale, svolto dal reparto di ematologia di Tor Vergata, riportato di seguito:

Studio di fase 1/2, multicentrico, condotto in aperto, per valutare la sicurezza, la tollerabilità, la

farmacocinetica, la risposta biologica al farmaco AZD1152 (parte A) e l'efficacia dello stesso (parte B), in pazienti affetti da leucemia mieloide acuta in ricaduta di malattia.

Periodo di studio: aprile 2006/agosto 2008

L'oggetto iniziale e specifico di studio, è stato quello inerente la parte A, col fine di valutare in successivi contesti, la parte B, riguardante soprattutto gli aspetti legati la remissione della malattia.

Sia nella prima, che nell'eventuale seconda parte dello studio, costituite entrambe da tre cicli di trattamento della durata di tre settimane ciascuno, la metodologia sperimentale impiegata ha posto come condizione necessaria per la protrazione o la sospensione del farmaco, la valutazione del beneficio effettivamente riscontrato nel paziente.

Il farmaco (AZD1152), appartenente alla classe dei chemioterapici, agisce a livello enzimatico; il suo inserimento nel percorso terapeutico del paziente individuato nel reparto di ematologia, ha trovato assenso e condivisione da parte dell'intera equipe, conseguentemente la valutazione dei requisiti sotto riportati:

- 1) esistenza di tutti i criteri di inclusione;
- 2) consenso del paziente;
- 3) consenso del comitato etico.

Appurata la legittimità del reclutamento, è stato prioritario identificare, i meri interventi infermieristici richiesti, per poterli poi fondere correttamente nella globalità del processo assistenziale:

- 1) somministrazione del farmaco;
- 2) esecuzione prelievi ematici;
- 3) esecuzione elettrocardiogramma;
- 4) rilevazione specifica segni vitali;
- 5) utilizzo sistema informatizzato;
- 6) registrazione su database.

La divulgazione di queste informazioni è avvenuta in diversi contesti; formali e informali.

Incontri formali

- 1) "Briefing" mattutino (resoconto informativo giornaliero tra personale infermieristico e medico, precedente l'inizio delle attività assistenziali di routine, avente lo scopo di un aggiornamento vicendevole sulla situazione dei degenti).
- 2) Riunioni infermieristiche di reparto.

Incontri informali

- 1) Libere discussioni in contesti non necessariamente lavorativi
- 2) Colloqui telefonici
- 3) Posta elettronica

Si hanno avuto così, le notizie necessarie per l'identificazione dell'obiettivo infermieristico da raggiungere e a cui fare riferimento in qualsiasi fase dello studio:

garantire al paziente, le competenze infermieristiche necessarie la rilevazione e il soddisfacimento dei bisogni espressi in relazione lo studio clinico.

È stato fondamentale fare un'analisi dettagliata delle risorse necessarie e di quelle realmente possedute, per individuare i "punti di forza" di quale avvalersi e i "punti di debolezza" da rafforzare per il raggiungimento dello stesso.

L'ambito a cui ci si è riferiti, per lo sviluppo di tale metodica, è quello della Swot Analysis, reperito su sito internet consultabile*.

Le risorse quantitative valutate sono state:

- 1) La risorsa umana
- 2) La risorsa dei materiali e delle tecnologie
- 3) La risorsa spazio e tempo

Le risorse qualitative valutate sono state:

- 1) Le caratteristiche attitudinali dei singoli infermieri
- 2) Il livello di conoscenza

Le discrepanze più rilevanti tra risorse necessarie e risorse possedute, hanno riguardato il livello di conoscenza. Attraverso infatti la

somministrazione di un determinato questionario agli infermieri, si è considerato non completamente adeguato il livello di preparazione posseduto, per fronteggiare le particolarità dello studio. Gli interventi sono stati così, indirizzati principalmente, verso la formazione specifica del personale infermieristico, ed ha riguardato particolarmente l'ambito farmacologico e quello tecnologico.

Relativamente il primo, i riferimenti formativi hanno delineato chiaramente il quadro dei principali effetti collaterali attribuibili al farmaco, identificati in possibili alterazioni dell'attività cardiaca e in importanti mucositi.

In relazione il secondo punto invece, ci si è soffermati sul corretto utilizzo dei particolari dispositivi necessari la somministrazione del farmaco, come la specifica pompa peristaltica di infusione e il particolare elettrocardiografo con invio di immagini online.

La formazione si è avvalsa della professionalità di diversi operatori preposti, appartenenti a realtà lavorative sia interne che esterne quella del Policlinico Tor Vergata, in contesti che per metodologia e contenuto hanno costituito giornate di studio e di importante formazione.

La verifica successiva dell'effettivo apprendimento è stata decisamente positiva, ed ha permesso ad ogni singolo infermiere la valutazione delle proprie capacità.

Ogni professionista ha risposto correttamente ai quattro quesiti considerati fondamentali per lo studio.

- 1) Cosa fare
- 2) Come fare
- 3) Quando e dove fare

Risorse fondamentali per l'elaborazione dello schema metodologico di valutazione appena accennato, sono reperibili sullo scritto di Calamandrei, Orlandi (2002).

Non per ultima, meno importante, è stata poi l'identificazione dei ruoli specifici individuali all'interno dello studio. Questa fase delicata nel processo di pianificazione dell'assistenza,

ha visto come protagonista ogni singolo infermiere, che riconoscendo l'ambito delle proprie competenze e responsabilità, si è "fatto carico" di un aspetto specifico dell'assistenza stessa, con la consapevolezza di potersi sempre "affidare" comunque, alla competenza di un unico punto di riferimento, identificato nelle fasi preliminari, nel coordinatore infermieristico.

La fase precedente l'inizio dell'attuazione del protocollo, è stata quella relativa la preparazione del paziente alla somministrazione del farmaco, sia in termini informativi, che in termini tecnici.

Il paziente non ha dovuto apporre modifiche alla sua abituale dieta, ne si sono aggiunte restrizioni comportamentali rispetto quelle sussistenti, caratterizzanti generalmente il paziente ematologico.

Sono stati reperiti due differenti accessi venosi, uno centrale, preposto alla somministrazione del farmaco e delle altre eventuali terapie infusionali, l'altro periferico, attraverso il quale effettuare prelievi di routine e/o per gli studi emodinamici.

Sia il paziente, che i parenti, sono stati informati sul livello di intensità e frequenza degli interventi infermieristici previsti, e di come questo poteva incidere sugli orari di visita, ma anche sui colloqui telefonici, e sulle attività occupazionali di proprio quotidiano interesse (leggere libri, vedere la tv, ascoltare musica).

La fase dell'attuazione infermieristica, espletata nell'arco delle tre settimane inerenti il primo ciclo dello studio, ha dovuto attenersi ad alcune condizioni, insite e necessarie per la corretta gestione del protocollo, esprimibili con quelle che si possono considerare "parole chiavi" dello stesso e che sono:

- Precisione.
- Sequenzialità degli interventi.

Si riporta a dimostrazione di questi due concetti, la schematizzazione della prima giornata di attuazione del protocollo.

1° giornata:

- ore 08:00 Elettrocardiogramma n° 1.
- ore 08:10 Elettrocardiogramma n°2.
- ore 08:20 Elettrocardiogramma n°3.
- ore 08:30 Parametri vitali.
- ore 08:40 Esami ematici di routine (chimica, emocromo, urine).
- Prelievo ematico per PK (farmacocinetica) e PD (farmacodinamica).
- ore 08:50 Diluizione del farmaco in cappa a flusso laminare.
- ore 09:00 Inizio della somministrazione del farmaco in infusione continua.
- ore 11:00 Elettrocardiogramma n°1.
- ore 11:10 Elettrocardiogramma n°2.
- ore 11:20 Elettrocardiogramma n°3.
- ore 11:30 Parametri vitali.
- ore 15:00 Elettrocardiogramma n°1.
- ore 15:10 Elettrocardiogramma n°2.
- ore 15:20 Elettrocardiogramma n°3.
- ore 15:30 Parametri vitali.
- ore 16:00 Invio ECG ondine.

La verifica delle attività è stata continuativa e contemporanea l'assistenza erogata, ed ha riguardato sia l'adeguatezza dei singoli interventi infermieristici, che la risposta del paziente ad essi. Riferimenti e approfondimenti, sui testi enciclopedici Nettina (2003).

Lo strumento fondamentale di cui ci si è avvalsi, è stato un database su carta, sul quale sono state segnalate le attività svolte, da quale professionista, e le eventuali difficoltà insorte.

Il paziente ha portato a termine, senza particolari ed evidenti problematiche, l'intero primo ciclo dello studio considerato. La valutazione globale della risposta clinica alla som-

ministrazione del farmaco sperimentale, non ha creato però, i presupposti per l'indicazione alla prosecuzione del trattamento.

Il naturale rammarico umano davanti a questo, è stato in parte attenuato dalla consapevolezza che, l'impegno individuale di ogni professionista nello studio, basato su formazione, esperienza, intuito, aggiornamento e confronto, ha rappresentato una possibilità di cura importante per il paziente.

È quindi importante continuare a "cercare" e "trasmettere", per fare in modo che i risultati ottenuti non restino finiti al lavoro svolto, ma che vadano invece ad integrarsi con altre evidenze, creando così il presupposto per un costruttivo cambiamento; lo stesso grazie al quale, la professione infermieristica sta valorizzando sempre più la propria intellettualità e autonomia.

Bibliografia

- Alvaro R, Amato S, Barbato N, Bozzi M, Petrangeli M Rocco G, et al. Strategie Sanitarie applicate alle Scienze Infermieristiche 2007.
- Calamandrei C, Orlandi C. La dirigenza infermieristica. 2002.
- Nettina S. Manuale Dell'Infermiere. 2003.
- Rotondi P, Saggini A. Persona e Organizzazione. 2002.

Siti internet visitati

<http://it.wikipedia.org/wiki/Analisi:SWOT>

L. Orlando
M. Bianchi

Istituto Europeo di
Oncologia, Milano, Italy

La ricerca infermieristica: realità o utopia



Introduzione

“Per poter parlare del nursing come scienza, bisogna dimostrare che esso si presta ad essere oggetto di ricerca scientifica[...]Se oggi, in tutte le professioni come l’industria, l’indagine scientifica serve a risolvere dei problemi e fornisce la base alle attività di programmazione, perché dovrebbe fare eccezione proprio la professione infermieristica?”
(Virginia Henderson).¹

Un percorso di ricerca nasce dalla curiosità e dalla capacità di porsi domande a partire dalla pratica quotidiana. Per proseguire nello stimolo iniziale, occorre conoscere la letteratura e la metodologia della ricerca, che permette di sviluppare la domanda in un percorso strutturato e trovare, alla fine, delle risposte.² L’infermieristica è una disciplina che si giustifica in un corpo sistematico di conoscenza, unico e specifico, in continua evoluzione e al pari di tutte le altre discipline, necessita di una revisione continua per garantire una pratica sicura ed efficace. Lo scopo della ricerca infermieristica è di sviluppare conoscenze specifiche per la risoluzione dei problemi e il miglioramento dell’assistenza al paziente. Florence Nightingale fu la prima infermiera a utilizzare la statistica, per raccogliere e analizzare i

dati epidemiologici al fine di interpretare le informazioni sull’evoluzione delle malattie e sull’efficacia delle prestazioni fornite (Motta, 2002). La fondatrice del nursing moderno fu un’ottima ricercatrice grazie alla sua abilità di registrazione, codificazione, concettualizzazione, analisi, sintesi e utilizzo dei grafici. La ricerca, infatti, unisce teoria, formazione e pratica. Il ruolo dell’infermiere, rispetto al fine ed all’utilizzo della ricerca, è stato delineato molti dei documenti che guidano i programmi di studi accademici, influenzano la pratica e determinano la qualità e i risultati dell’assistenza infermieristica. Molteplici sono anche i riferimenti normativi che riguardano questo argomento, tra essi il Decreto Ministeriale 739/94 che all’art. 4 definisce l’infermiere come colui che “...concorre direttamente all’aggiornamento relativo al proprio profilo professionale e alla ricerca”.³ Anche l’art. 3.1 del Codice deontologico sollecita e segnala la ricerca come momento fondante della professione e ribadisce che “L’infermiere partecipa alla formazione professionale, promuove e attiva la ricerca, cura la diffusione dei risultati, al fine di migliorare l’assistenza infermieristica”.⁴

Negli ultimi anni la diffusione dei risultati della ricerca scientifica, unitamente alla promozione di

una cultura basata sull'appropriatezza e sull'efficacia ha permesso lo sviluppo dell'Evidence Based Nursing, e di conseguenza, di un'assistenza infermieristica fondata su prove oggettive che costituiscono una guida sicura per il professionista. Infatti la pratica basata sull'EBN è nata come principio secondo cui i professionisti sanitari non dovrebbero fondare la pratica unicamente sulla tradizione o sull'esperienza, ma integrarla con i risultati della ricerca scientifica. L'evidenza fornita da questi studi è tutta centrata sulla relazione tra un certo trattamento⁵ e gli esiti dello stesso. L'importanza di costruire un percorso assistenziale basato sull'EBN ha come scopo il miglioramento dei risultati dell'assistenza, compresa l'efficacia in termini di qualità e di costi. Gli infermieri, in qualità di professionisti, hanno una responsabilità etica verso gli utenti dell'assistenza sanitaria e una responsabilità scientifica verso i principi di base della pratica infermieristica. Questo elaborato non è stato concepito con l'intento di fornire un supporto didattico a chi si avvicina per la prima volta alla ricerca infermieristica in quanto la complessità e la numerosità degli argomenti da trattare meriterebbero più tempo ed una trattazione più approfondita, ma si pone come obiettivo primario quello di far comprendere il significato, la finalità della ricerca infermieristica e descrivere il ruolo dell'infermiere quale "contribuente e utilizzatore" di ricerca infermieristica, all'interno della comunità scientifica cui appartiene. Il messaggio che si intende trasmettere è che la ricerca infermieristica non può essere vista solo come appannaggio di pochi, ma deve diventare uno strumento indispensabile per tutti gli infermieri al fine di garantire una buona pratica clinica e l'erogazione di un'assistenza di qualità.

Per raggiungere tale obiettivo è necessario partire da alcune utili definizioni:

Ricerca. "Indagine sistematica, logica ed empirica sulle relazioni possibilmente esisten-

ti tra fenomeni particolari finalizzata alla conoscenza verificabile" (Geri LoBiondo Wood & Judith Haber 2004).

Ricerca scientifica. Indagine sistematica intrapresa per scoprire fatti o relazioni e raggiungere conclusioni usando un metodo scientifico (Hockey, 1996).

Ricerca infermieristica. La ricerca infermieristica ha l'obiettivo di sviluppare le conoscenze nell'assistenza alla persona sana o ammalata. È volta alla comprensione dei meccanismi genetici, fisiologici, sociali, comportamentali ed ambientali che influiscono sulla capacità della persona o della famiglia a mantenere o migliorare una funzionalità ottimale e ridurre gli effetti negativi della malattia" (International Council of Nurses I.C.N., 1987).

Evidence Based Practice (EBP). Utilizzo coscienzioso, esplicito e giudizioso delle informazioni derivate dalla teoria e basate sulla ricerca, per prendere decisioni sull'assistenza a individui o gruppi secondo i loro bisogni. (Sackett *et al.*, 1996)

Evidence Based Nursing (EBN). È il processo per mezzo del quale le infermiere e gli infermieri assumono decisioni cliniche utilizzando le migliori ricerche disponibili, la loro esperienza clinica e le preferenze del paziente in un contesto di risorse disponibili (Di Censo A. Cullum N., Ciliska D. *Implementing evidence based nursing: some misconceptions. Evidence based nursing 1998;1:38-40*)

Quale relazione tra la ricerca infermieristica ed l'evidence based practice

La medicina basata sull'evidenza consiste nell'"Uso scrupoloso e ragionevole degli attuali elementi di prova, nella formulazione di decisioni relative all'assistenza destinata ai singoli pazienti" (Sackett *et al.*, 1996). I principi su cui si fonda l'EBP possono essere esemplificati in tre punti salienti, quali:

- avvertire il bisogno di informazione per risolvere i problemi clinici;
- ricercare le informazioni in maniera efficace ed in tempi ragionevoli;
- stimarne validità e applicabilità clinica prima di integrarle nelle proprie decisioni.

Ma prima di approfondire dei concetti teorici, utili a comprendere che cos'è l'EBP e come si struttura una ricerca infermieristica è necessario fare alcune importanti riflessioni e porsi dei quesiti fondamentali. Ci siamo mai chiesti come prendiamo una decisione nella pratica professionale? Quali sono le conseguenze delle nostre decisioni sull'assistenza alla persona malata?

Quali i possibili rischi dovuti all'erogazione di prestazioni non ottimali?

Questi i risultati di ricerche eseguite da diversi autori alla fine degli anni novanta, e di contro la nostra esperienza ad oggi non è in grado di confermare il contrario.

Sicuramente esistono delle barriere all'utilizzo della ricerca che sono probabilmente riconducibili alla cultura personale e professionale, alla formazione, alla comunicazione e diffusione dei risultati tra ricercatori, ai tempi di pubblicazione, alla scarsità di articoli di infermieristica clinica, pochi e senza chiari riferimenti alle implicazioni cliniche pratiche (Rasero, 2001). Quindi si può affermare che: l'EBP è un mezzo sistematico per combattere i bias che nascono da un processo di decision-making non realizzato sulla base delle evidenze scientifiche, mentre l'EBN è un processo di autoapprendimento in cui l'assistenza al paziente individuale stimola la ricerca della letteratura biomedica di informazioni clinicamente rilevanti, diagnostiche, prognostiche, terapeutiche o relative ad altri aspetti della pratica clinica. Ne deriva che esso è il ponte che consente di portare all'interno della pratica i risultati della ricerca. L'applicazione di questo processo richiede però delle condizioni indispensabili quali la conoscenza dei risultati della ricerca,

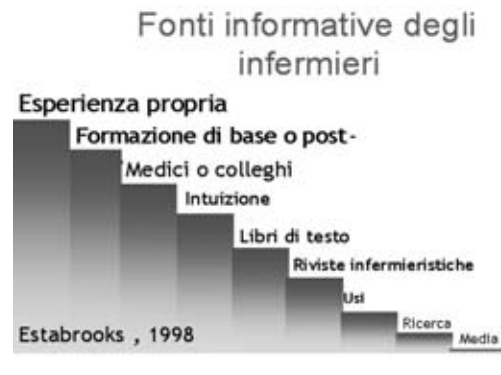


Figura 1. “Si dice ancora che molte delle pratiche infermieristiche negli anni 90 si basino su esperienza, tradizione e consuetudine lavorativa, intuizione, buon senso e teorie non dimostrate.” (Burrows & Mcheish 1995, Kitson *et al.* 1996, Hunt 1996).

la rivalutazione continua della propria pratica professionale ed eventuale modificazione adeguando la propria pratica clinica alle evidenze scientifiche. Pertanto la ricerca è sempre il motore della conoscenza mentre l'EBN è lo strumento con il quale si possono acquisire le conoscenze laddove la ricerca è stata già realizzata.

In sintesi: quando abbiamo un dubbio ricorriamo prima all'EBN per vedere se qualcuno ha già risposto in precedenza a questo dubbio, in caso contrario e poi possiamo pensare di definire un protocollo di ricerca per cercare tali risposte.

Processo di ricerca

Se si deve definire un protocollo di ricerca è necessario avere ben chiaro cosa si intende per processo di ricerca infermieristica e di quali fasi esso si compone. La ricerca infermieristica consente di sviluppare e ampliare la disciplina infermieristica, le conoscenze che riguardano formazione e, consente di sviluppare progetti che aumentino le informazioni disponibili per spiegare, modificare e migliorare la pratica infermieristica. Il processo di ricerca è basato su un metodo scientifico, caratterizzato

dall'obiettività, dalla replicabilità e dall'utilizzo di dati empirici ma che richiede di contro una buona dose di flessibilità. È un processo circolare che non ha l'intento di stabilire regole, ma di descrivere il pensiero che guida il ricercatore nello studio e si suddivide in cinque fasi standard come riportato nella Figura 2.

Di seguito esamineremo solo alcuni aspetti salienti delle fasi del processo di ricerca.

Identificare il problema di ricerca (detta anche "Problem Statement"): individuare cosa si intende indagare partendo dal problema concreto ed individuare ogni variabile che sia in grado di influenzarlo modificando i dati (età, campione, tempo ecc.). Il problema può nascere dalla pratica professionale, dalla letteratura e dalla teoria e deve essere ricercabile, significativo e fattibile.

Revisione della letteratura: consiste nell'identificazione e nell'analisi pertinenti al problema di ricerca. Per realizzare ciò viene svolta una rigorosa e approfondita ricerca bibliografica al fine di conoscere ciò che è già stato fatto, comprendere a fondo l'oggetto dell'indagine e dare origine a nuove domande o problemi di ricerca. Le principali fonti di informazione sono i testi cartacei di riferimento (le riviste infermieristiche, mediche, di scienze sociali e psicologiche) e la consultazione informatica attraverso le banche dati, i motori di ricerca, i siti web.

L'individuazione delle ipotesi consiste nel dichiarare cosa si intende dimostrare con tale processo: quale fattore indagare, se tra due fenomeni esiste una relazione, se un determinato "trattamento" è in grado di determinare un cambiamento rispetto ad una situazione preesistente.

La Progettazione della ricerca: è indispensabile dichiararne il metodo (descrittivo, di relazione o, infine, sperimentale) ed il disegno in termini di programma, di struttura e di strategia per controllarne ogni momento. Altro aspetto molto importante è l'individuazione

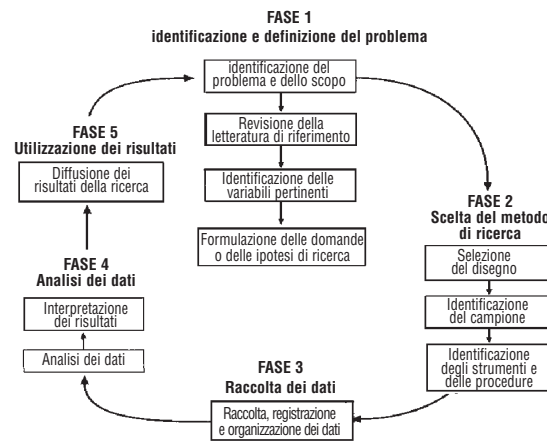


Figura 2. Processo di ricerca (Geri LoBiondo Wood & Judith Haber 2004).

dei tempi.

Individuazione del campione significa: individuare il target, i criteri di selezione e di esclusione.

L'individuazione degli strumenti di misura: in base alle ipotesi di ricerca e delle variabili individuate verranno progettati e prodotti gli strumenti (indicatori, questionari, modelli di interviste) attraverso cui si raccoglieranno i dati: i rilevatori (se previsti) andranno individuati e preparati alla raccolta dati in modo da limitare il rischio di "personalizzazioni" e favorire un loro impegno il più neutro possibile. La misurazione consiste nell'assegnare in modo sistematico valori numerici a concetti al fine di evidenziarne le loro caratteristiche. Le due caratteristiche principali ed essenziali per il significato e l'accuratezza prodotta da uno strumento sono l'affidabilità e la validità.

Eeguire la ricerca significa: seguire precisamente il disegno ed il metodo di ricerca per il tempo previsto.

La Raccolta e l'analisi dei dati: è la parte principale del processo di ricerca.

I metodi e gli strumenti per la raccolta dati devono essere scelti in accordo con la natura del problema.

I dati possono essere qualitativi e quantitativi. Nell'interpretare i risultati il ricercatore

deve analizzarne la significatività clinica e statistica, la generalizzabilità o validità esterna. Deve essere in grado di comprendere i possibili limiti della ricerca, le implicazioni per la pratica e talvolta la necessità di eseguire ulteriori studi.

La Pubblicazione e distribuzione dei dati: la diffusione dei risultati è l'ultima fase del processo di ricerca. Può avvenire attraverso pubblicazioni o presentazioni. Questa fase del processo è un aspetto nodale della ricerca infermieristica. Infatti la diffusione può essere stata pensata per una singola unità operativa o per un presidio ospedaliero, ma deve poter essere condivisa anche dall'intera comunità scientifica e quindi collocata su una piattaforma informatica al fine di divenire patrimonio comune.

Conclusioni

Il valore della ricerca infermieristica

La professione infermieristica è in rapido cambiamento sospinta dalle innumerevoli innovazioni di carattere legislativo, formativo, tecnologico e dal costante e continuo consolidarsi delle conoscenze scientifiche che sostengono la nostra disciplina. Il valore di una disciplina e la consistenza del sapere sono fortemente interdipendenti e questo valore si esprime in termini di autonomia professionale, riconoscimento sociale e anche nella capacità di attirare risorse da impiegare nella ricerca stessa. Lo sviluppo della ricerca in ambito infermieristico non può prescindere da una diffusione della "cultura della ricerca" quindi è indispensabile anche un cambiamento anche nei comportamenti, e l'incoraggiamento a partecipare a ricerche infermieristiche. Non è necessario che tutti gli infermieri svolgano

studi autonomi o partecipino a progetti di ricerca. È fondamentale piuttosto che tutti abbiano gli strumenti e le conoscenze che permettano un approccio critico alla ricerca stessa, e che possano, di conseguenza, applicarli nella pratica quotidiana.

"Essere infermieri oggi comporta la piena responsabilità della qualità dell'assistenza fornita e avere, di conseguenza, un repertorio di conoscenze, abilità e capacità di riflessione critica molto più vasto rispetto al passato, attraverso il quale poter selezionare e attuare nella pratica le scoperte più interessanti, capaci di soddisfare le richieste dell'assistenza sanitaria del nostro tempo." (Antonina Marotta, <http://www.nomentanahospital.it/asterischi/index.asp?p=VIII&aid=14&id=101>).

Bibliografia

- Fain JA. La ricerca infermieristica. Leggerla, comprenderla, applicarla. McGraw-Hill, Milano 2004.
- Casati M. La documentazione infermieristica, McGraw-Hill, Milano, 1999.
- LoBiondo Geri-W, Haber Judith, Metodologia della ricerca infermieristica. 5° Ed. McGraw-Hill, Milano, 2004.
- Motta PC. Introduzione alle scienze infermieristiche, Carocci, Roma, 2002.
- Pisacane A, Panico S. Evidence-Based Nursing, Carocci Editore, Roma, 2005.
- Cantarelli M. Gli infermieri nella ricerca, McGraw-Hill, Milano, 2006
- Marilli R. La revisione della letteratura secondo il metodo dell'Evidence based Nursing, Nursing Oggi, numero 2, 2003.
- Rasero L. Dalla metodologia della ricerca infermieristica all'Evidence Based Nursing, Nursing Oggi Oncologia, 2/2001.

¹Marriner Ann, 1986. *I teorici dell'infermieristica e le loro teorie*, a cura di Poletti P., Zanotti R., pag.95, Casa Editrice Ambrosiana, Milano.

²Nebuloni Giorgio, 1995, *Introduzione alla ricerca*, Sorbona, Milano.

³Regolamento concernente l'individuazione della figura e del relativo profilo professionale dell'infermiere, emanato il 14 settembre 1994.

⁴Codice Deontologico dell'Infermiere approvato da Comitato Centrale Federazione IPASVI nel maggio 1999, articolo 3 "Norme Generali".

⁵Con il termine trattamento convenzionalmente si intendono non solo le terapie, ma tutti gli interventi (diagnostici, di screening, di educazione sanitaria) o anche l'assenza di intervento (www.Saperidoc.it).

E. Gori

Istituto di Ematologia e
Oncologia Medica
"L. & A. Seragnoli" Bologna,
Italy

L'organizzazione e la conduzione di ricerca infermieristica

Practical Experience



La ricerca scientifica in campo sanitario è un'attività finalizzata a scoprire, interpretare e revisionare collegamenti tra eventi clinici e/o fisiopatologici usando un metodo scientifico, in particolare quello statistico. Essa consta di due fasi: la revisione critica dell'evidenza disponibile relativamente ad un dato problema clinico e alle soluzioni proposte per risolverlo; e lo studio diretto retrospettivo o prospettico dei fattori di rischio collegati al problema in questione o degli effetti di una data terapia. La potenza dello studio dipende dall'approccio temporale (gli studi retrospettivi sono meno potenti degli studi prospettici) e dalla presenza o meno di controlli (cioè di pazienti uguali in tutto a quelli in studio ma che non ricevono il trattamento oggetto dello studio; lo studio più efficace è quello prospettico controllato in cui la selezione tra gruppi viene fatta in modo casuale, cioè per randomizzazione). Parliamo in questo caso di ricerca applicata, condotta con lo scopo di trovare soluzioni pratiche e specifiche. Spesso la seconda è una conseguenza della prima, come nel caso che andiamo ad analizzare.

In occasione dello studio G.I.T.M.O. (Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo) relativo all'impiego della crioterapia per la prevenzione della mucosite del cavo orale nei pazienti sottoposti a trapianto mieloablativo di C.S.E.

(cellule staminali emopoietiche) allogeniche, la revisione critica dell'evidenza è stata effettuata nel 2000, all'interno di un gruppo di lavoro (composto da due infermiere dell'Istituto di Ematologia ed Oncologia medica "L. e A. Seragnoli") del centro studi EBN dell'Azienda Ospedaliera Universitaria S. Orsola-Malpighi di Bologna.

La ricerca si proponeva di eseguire una revisione della letteratura su banche dati internazionali, per verificare la presenza di metodi di prevenzione e/o trattamento della mucosite del cavo orale nei pazienti sottoposti a trapianti di cellule staminali emopoietiche. La scelta dell'argomento di ricerca non è stata casuale, infatti, la mucosite è una delle complicanze più frequenti e importanti nell'immediato decorso post trapianto di CSE. Inoltre la perdita dell'integrità della mucosa del cavo orale comporta anche un aumento del rischio di infezioni, specialmente durante il periodo di neutropenia, compromettendo ulteriormente le condizioni cliniche del paziente e incidendo anche sull'aspetto economico.

La revisione della letteratura, per quanto possa sembrare facile, in realtà è un momento molto importante e deve essere eseguita con attenzione e metodo, soprattutto quando, come in questo caso, le pubblicazioni presenti sono così

numerose. Sono serviti alcuni mesi per portarla a termine, in considerazione della quantità di pubblicazioni da analizzare. Ovviamente, è stato necessario impostare dei filtri di ricerca (data di pubblicazione, tipo di documento, keywords) in modo da fare già nel primo passaggio una selezione degli articoli, scartando quelli troppo vecchi e i lavori minori. Dopo un'ulteriore selezione dei documenti, questa volta eseguita leggendo gli articoli uno ad uno, i lavori più rappresentativi tra quelli presi in considerazione sono stati quattro.

Dall'analisi dei lavori è derivato che, al momento della revisione non erano descritti metodi per il trattamento della mucosite del cavo orale nel paziente sottoposto a trapianto di cellule staminali emopoietiche (oltre alla terapia antidolorifica), mentre per ciò che riguarda la profilassi, le evidenze più supportate erano riguardo l'utilizzo di antifungini topici (come prevenzione delle sovrinfezioni), e della crioterapia associata a particolari tipi di chemioterapici somministrati in bolo. Il risultato del lavoro, è stato poi pubblicato e presentato alla riunione annuale EBN.

La pubblicazione successiva di lavori riguardanti l'efficacia della crioterapia come prevenzione delle mucositi del cavo orale e la ricerca indirizzata specificatamente su questo argomento, ha prodotto il seguente QUESITO: la crioterapia può essere efficace nella prevenzione della mucosite del cavo orale nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche, che ricevono basse dosi di methotrexate in bolo ai giorni +1, +3, +6 e in alcuni anche al +11 dopo il trapianto?

L'applicazione topica del ghiaccio appare efficace quando i farmaci sono somministrati in bolo, in quanto provoca vasocostrizione locale, quindi un ridotto flusso ematico alla mucosa del cavo orale durante il picco plasmatico del farmaco. Come da letteratura citata, ha dimostrato efficacia nella mucosite associata alla somministrazione di 5FU in bolo e di mel-

phalan nella terapia del trapianto autologo. È invece totalmente inefficace se il chemioterapico viene somministrato in perfusione continua.

Il metotrexate è tra i chemioterapici definiti maggiormente tossici sulla mucosa del cavo orale e abbiamo ipotizzato che la crioterapia potesse prevenire la mucosite associata alla somministrazione di methotrexate, dopo trapianto di cellule staminali.

Studio pilota

Per capire in quale momento rispetto alla somministrazione sarebbe stata più indicata la somministrazione di ghiaccio, abbiamo sottoposto 12 pazienti a 5 prelievi ripetuti a distanza di 30 minuti uno dall'altro a partire dal momento della somministrazione del farmaco, per valutare la metotrexatemia plasmatica. Dall'analisi delle curve dei dosaggi plasmatici, è emerso che il momento di "picco plasmatico" si verifica a 30 minuti dalla somministrazione, per cui abbiamo deciso di somministrare il ghiaccio sotto forma di cubetti di acqua minerale o di ghiaccioli, a partire dal momento della somministrazione del farmaco, per i 60 minuti successivi.

Inizialmente sono stati trattati 36 pazienti consecutivi (fino al 2003). Dato che in letteratura non era riportato nulla e il problema era ancora da analizzare, si è deciso di eseguire nel 2003 un confronto retrospettivo all'interno del centro di Bologna tra 30 pazienti scelti in maniera consecutiva da data-base storico e i 36 pazienti ai quali era stata somministrata crioterapia. Dall'analisi dei dati si evidenziava che, nel gruppo "storico" di pazienti, cioè senza crioterapia, il 73% (22 pazienti su 30) sviluppava mucosite di grado severo (III-IV), rispetto al 42% (9 pazienti su 21) nel gruppo "ghiaccio". Si noti inoltre che l'applicazione del ghiaccio è stata ben tollerata. Nonostante i

limiti di questa analisi, dati dal ristretto gruppo di pazienti presi in considerazione e dal confronto retrospettivo, il risultato è sembrato abbastanza significativo da pensare di eseguire uno studio di maggior potenza, per verificare l'attendibilità dei risultati.

Realizzazione dello studio sperimentale

Si è deciso di disegnare uno studio per la sperimentazione del ghiaccio, da proporre alla Sezione Infermieristica del Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (G.I.T.M.O.) per coinvolgere il maggior numero di centri Trapianto in Italia, in modo da riuscire ad avere numeri soddisfacenti in tempo limitato, e da condividere l'esperienza.

Si è deciso pertanto di proporre uno studio prospettico randomizzato e multicentrico.

Obiettivo dello studio era valutare l'efficacia della crioterapia nel prevenire la mucosite del cavo orale o nel limitarne il grado di intensità nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche condizionati con regime terapeutico mieloablattivo e somministrazione di metotrexate per la prevenzione della GVHD. Lo studio, non sperimentando un farmaco, ma un prodotto praticamente privo di rischio e di costo, è stato coordinato da un'infermiere in qualità di sperimentatore e non necessitava di uno sponsor industriale, ma è stato eseguito in collaborazione con il G.I.T.M.O. Il primo passo era decidere che tipo di studio si voleva mettere in piedi. In questo caso, si parla di studio multicentrico, in quanto esteso a tutti i centri italiani, riconoscendo in Bologna, che aveva sollevato il problema ed eseguito l'analisi preliminare, il ruolo di centro coordinatore. Si trattava di uno studio di superiorità, di Fase III (cioè randomizzato e controllato), in quanto il ghiaccio veniva comparato con il trattamento standard, cioè con "nulla", quindi con due bracci di ana-

lisi: "ghiaccio sì" e "ghiaccio no". Si trattava inoltre di uno studio "aperto", cioè non in cieco, in quanto sia il paziente che lo sperimentatore erano a conoscenza del tipo di trattamento a cui il singolo paziente veniva sottoposto.

Il secondo momento consisteva nella definizione degli end-points: end point primario, l'incidenza della mucosite di grado 3-4; end point secondario, la durata della mucosite di grado 3-4.

Sulla base dei dati dell'analisi retrospettiva, il campione, per essere significativo doveva includere 50 pazienti per ogni braccio, con un rapporto di allocazione di 1:1. La mucosite doveva essere valutata e registrata seguendo la scala WHO, che prevede 5 gradi (da 0 a 4) di intensità della mucosite.

Dopo aver deciso l'obiettivo e disegnato lo studio, si poneva il problema di definire il Campione. Ovviamente il campione deve essere scelto in base alle caratteristiche della sperimentazione, quindi: pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche in regime di condizionamento mieloablattivo che prevede la somministrazione di Methotrexate per la prevenzione della GVHD, che avessero espresso formalmente il consenso informato e che fossero in grado di collaborare. Quindi, dopo esserci confrontati con i colleghi della pediatria, si è deciso di porre come limite minimo di età gli 8 anni, proprio per la probabile incapacità dei bambini di età inferiore ad eseguire correttamente la crioterapia. Ne consegue che sono stati esclusi dalla sperimentazione tutti i pazienti che rifiutavano il loro consenso informato, i pazienti con mucosite in atto al momento del ricovero, e i pazienti che non avevano ricevuto almeno 3 somministrazioni di methotrexate. Anche se la sperimentazione non riguardava un farmaco, era comunque necessaria la stesura di un'informativa scritta per i pazienti e/o famigliari e un modulo per il consenso informato (anche per i minori).

Dopo aver definito questi punti fondamentali, si è deciso come doveva essere svolto l'intervento, cioè "chi fa che cosa". È stato deciso, quindi, che al momento del ricovero, l'infermiere che accettava il paziente doveva valutare se sussistevano le condizioni per l'arruolamento, e in caso positivo, procedeva all'informazione e all'acquisizione del consenso informato. Solo dopo la decisione certa del tipo di trapianto, quindi di regime di condizionamento, il paziente poteva essere arruolato, tramite telefonata al centro coordinatore che provvedeva all'inserimento nella lista di randomizzazione e alla registrazione del paziente (che veniva identificato tramite CIC e UPN). In occasione delle somministrazioni di methotrexate in bolo, il paziente doveva poi mantenere il ghiaccio all'interno del cavo orale per tutta l'ora successiva alla somministrazione. La valutazione del cavo orale e conseguente registrazione, doveva avvenire tutti i giorni, dal giorno "0", per almeno 20 giorni, e comunque fino a tre giorni consecutivi di grado 0, secondo la scala WHO.

Il lavoro così definito e disegnato è stato poi presentato alla riunione nazionale G.I.T.M.O del 2004 per discussione collegiale, eventuali chiarimenti e correzioni, sollecitando la partecipazione, in modo da raggiungere il numero di campione in tempo rapido e da sviluppare la collaborazione. Inoltre, si consigliava ai centri di scegliere un referente per la sperimentazione in modo da avere un punto di riferimento e un responsabile per l'invio dei dati.

La prima fase, dopo la discussione collegiale, riguardava l'adesione dei centri e la registrazione dei dati del centro e dell'infermiere referente.

Per poter dare inizio alla sperimentazione, era indispensabile il parere positivo del Comitato Etico (CE) del centro coordinatore, che si otteneva sottoponendo al CE stesso la documentazione richiesta. Il parere positivo del CE di Bologna è stato ottenuto rapidamen-

te e senza problemi ed è stato quindi inviato ai vari centri che avevano aderito allo studio. Ogni centro comunque, per poter aderire alla sperimentazione, necessitava del consenso del proprio CE. La partecipazione di alcuni centri è stata ritardata per questo motivo ed un Centro addirittura non è riuscito a partecipare, perché non era un medico il responsabile dello studio.

La raccolta dati è iniziata il 1 ottobre 2004 ed è terminata il 31 gennaio 2006, con l'arruolamento complessivo di 130 pazienti, dei quali 8 sono stati esclusi (1 decesso precoce, 2 erano regimi ridotti, 4 hanno ricevuto meno di 3 dosi di MTX, 1 scheda non pervenuta). All'inizio della sperimentazione, era stato stabilito di raggiungere il numero di 100 pazienti, poi, a sperimentazione in corso, in considerazione del fatto che c'erano i tempi per farlo, si è deciso di proseguire con l'arruolamento fino alla fine di gennaio, in modo da avere un maggior numero di casi.

È molto importante stabilire i tempi, in particolare il tempo di chiusura della raccolta dati, per evitare che la sperimentazione si protragga per un tempo talmente lungo da rendere il lavoro poco significativo: più i tempi si allungano, più aumenta la possibilità che altri fattori, che possono influenzare i risultati e incidere sugli end-point, cambino.

La fase della raccolta dati, è in assoluto la più lunga e noiosa, ma anche la più importante. Tutti gli errori e le imprecisioni fatti durante questa fase, si ripercuoteranno poi sui risultati finali. La raccolta dati prevedeva la compilazione di una scheda (CRF), anonima e individuale per ogni paziente, nella quale erano specificati alcune notizie riguardanti la malattia di base, il tipo di trapianto e lo schema di condizionamento, oltre ad una griglia in cui era riportata la valutazione dello stato del cavo orale del paziente dal giorno "0". Le schede così compilate, venivano poi inviate al centro di Bologna per l'inserimento dei dati nel database. I problemi più grossi si sono verificati in

questa fase, proprio perché, non essendo un'unica persona ad eseguire la raccolta, ma i vari referenti dei centri, la possibilità di errori individuali è aumentata. Principalmente si sono verificati errori nella compilazione delle schede, più precisamente: dati omessi o voci non compilate; griglia di valutazione del cavo orale compilata in modo scorretto (utilizzando gradi intermedi di valutazione; non proseguendo la valutazione come da protocollo). Molto spesso le schede non arrivavano, per problemi di fax, mail, o per ritardo nell'invio. Tutti questi piccoli inconvenienti hanno richiesto tempo per risolvere i problemi, rallentando il lavoro. L'inserimento dei dati nel database è stato fatto da un'unica persona, l'infermiere responsabile della sperimentazione, che ha poi provveduto all'analisi, in collaborazione con alcuni medici dello stesso centro.

Per prima cosa abbiamo verificato che i due gruppi fossero paragonabili, cioè che non ci fossero "bias" statistici, cioè differenze delle caratteristiche basali che potessero spiegare una eventuale differenza nei risultati dell'analisi.⁸ L'analisi si è inizialmente focalizzata sull'end point primario, cioè sull'incidenza di mucosite grave (grado 3-4). Abbiamo osservato che l'incidenza di mucosite grave era paragonabile nel gruppo che aveva ricevuto crioterapia (32 su 60, pari al 53,3%) e nel gruppo di controllo (29 su 60, pari al 46,7%). Infatti, anche se l'incidenza era lievemente superiore nel gruppo di controllo, la differenza non risultava statisticamente significativa. In statistica, la significatività dipende dalla probabilità che la differenza sia casuale: perché una differenza sia significativa bisogna che la probabilità sia inferiore al 5%. Nel caso in analisi, la probabilità calcolata usando il comune test del chi quadro, è risultata superiore al 5%. Inoltre, non abbiamo osservato differenze in tutti gli altri end point analizzati, cioè:

- la durata della mucosite di grado 3-4 e di grado 2-4 (end-point non previsto inizial-

mente);

- l'incidenza di mucosite di grado 2-4 (end point non previsto inizialmente) ;
- il tempo necessario allo sviluppo della mucosite (end point non previsto inizialmente).⁸

I dati mostravano quindi in modo chiaro che la crioterapia non riduceva il rischio di mucosite nei pazienti in esame. Abbiamo quindi eseguito un'analisi univariata per identificare i fattori di rischio che predisponavano allo sviluppo di mucosite nei pazienti arruolati nello studio. Come dimostrato nella Tabella 4 del lavoro, l'unico fattore che predisponava i pazienti allo sviluppo di mucosite era l'uso della TBI (irradiazione corporea totale) nel regime di condizionamento. Inoltre, la somministrazione di acido folinico dopo il MTX sembrava proteggere i pazienti dalla mucosite. Entrambi i fattori mantenevano la correlazione con la mucosite anche in analisi multivariata, a dimostrazione che tra loro non c'era correlazione.

I risultati dell'analisi sono stati presentati alla Riunione Nazionale G.I.T.M.O. del 2006, quindi pubblicati sulla rivista *Bone Marrow Transplantation*.⁸

Quali sono quindi le conclusioni dello studio? La crioterapia applicata in concomitanza con la somministrazione di Methotrexate nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di CSE dopo condizionamento mieloablativo, non previene lo sviluppo di mucosite severa. Questo significa forse che la crioterapia non serve in generale? No, probabilmente il risultato osservato dipende dal fatto che la mucosite che si sviluppa dopo trapianto non dipende solo dalla somministrazione di MTX. Come dimostrato dalla nostra analisi multivariata, il regime di condizionamento, per esempio la TBI, sono potenti induttori di mucosite nei pazienti trapiantati. Il MTX contribuisce allo sviluppo di mucosite, ma non è probabilmente la causa più importante.

Quale è quindi l'insegnamento metodologico dello studio? Solo gli studi prospettici e randomizzati possono dare informazioni definitive sulla efficacia di una terapia. In primo luogo, la revisione della letteratura serve certo a generare ipotesi, ma i risultati non possono essere trasferiti a pazienti con caratteristiche diverse da quelle dei pazienti esaminati nei singoli studi. Per esempio, non ci sono dubbi che la crioterapia è efficace nella profilassi della mucosite nei pazienti che ricevono Melphalan prima di un trapianto autologo, ma questo non significa che debba essere utile anche nei pazienti che ricevono Methotrexate dopo un trapianto allogenico. In secondo luogo, e soprattutto, gli studi retrospettivi possono dare risultati ingannevoli. Nel caso in esame, lo studio retrospettivo aveva falsamente mostrato una chiara riduzione di mucosite nei pazienti che avevano ricevuto la crioterapia. È probabile che il gruppo storico, trapiantato in anni precedenti, avesse sviluppato più mucosite a causa della minore efficacia della terapia di supporto.

L'incidenza di mucosite nel gruppo storico era infatti esageratamente alta (73%). In conclusione, l'esecuzione di uno studio prospettico randomizzato e multicentrico ha permesso di rispondere rapidamente a una domanda che da tanti anni aleggiava nell'aria. Dopo la pubblicazione dello studio, la crioterapia è stata abbandonata nei pazienti che ricevevano MTX dopo trapianto allogenico di CSE.

Bibliografia

1. Revisione Sistemica Cochrane Library 1999.
2. "The Lancet" 9 marzo 2002.
3. Mahood et al. Cancer control journal 1991.
4. Joanna Brings Institute Rev. Sistemica.
5. Management of oral mucositis associated with cancer chemotherapy. Lancet 2002.
6. "Ice pop prevent Melphalan induced stomatitis". Lancet 1996.
7. "Oral cooling (cryotherapy), an effective treatment for the prevention of 5-fluorouracil-induced stomatitis". Eur J Cancer B Oral Oncol 1994.
8. "Cryotherapy in the prevention of oral mucositis in patients receiving low.dose methotrexate following myeloablative allogeneic stem cell transplantation: a prospective randomized study of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo nurses group" E. Gori et al.- Bone Marrow Transplantation 2007.

La terapia di condizionamento nel trapianto di cellule staminali emopoietiche