

L. Orlando  
M. BianchiIstituto 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).<sup>1</sup>

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.<sup>2</sup> 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”.<sup>3</sup> 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”.<sup>4</sup>

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 trattamento<sup>5</sup> 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,

## Fonti informative degli infermieri



**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

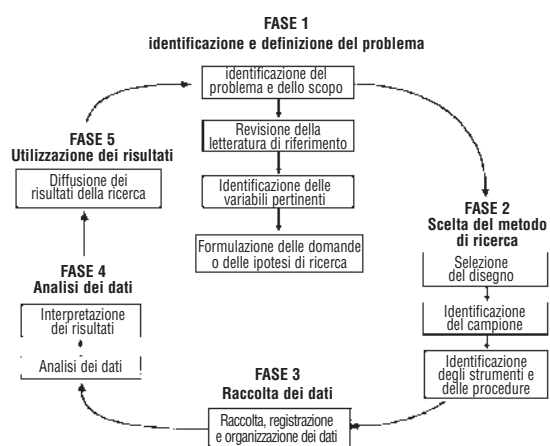


Figura 2. Processo di ricerca (Geri LoBiondo Wood & Judith Haber 2004).

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.

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

<sup>2</sup>Nebuloni Giorgio, 1995, *Introduzione alla ricerca*, Sorbona, Milano.

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

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

<sup>5</sup>Con 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](http://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) allogene, 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.<sup>8</sup> 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).<sup>8</sup>

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.<sup>8</sup>

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 Sistematica Cochrane Library 1999.
2. "The Lancet" 9 marzo 2002.
3. Mahood et al. Cancer control journal 1991.
4. Joanna Brings Institute Rev. Sistematica.
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*