



RAPPORTI ISTISAN 26|19

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Produzione di conoscenza nella ricerca biomedica: aspetti metodologici

A cura di
S. Gainotti, C. Iorio, C.M. Petrini



EPIDEMIOLOGIA
E SANITÀ PUBBLICA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Produzione di conoscenza
nella ricerca biomedica: aspetti metodologici**

A cura di
Sabina Gainotti, Carmine Iorio, Carlo M. Petrini
Unità di Bioetica

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

**Rapporti ISTISAN
26/19**

Istituto Superiore di Sanità

Produzione di conoscenza nella ricerca biomedica: aspetti metodologici.

A cura di Sabina Gainotti, Carmine Iorio, Carlo M. Petrini

2026, v. 59 p. Rapporti ISTISAN 26/19

L'attività di ricerca può essere definita come la raccolta, descrizione, analisi e interpretazione sistematica di dati per rispondere a una determinata domanda o risolvere un problema. Il presente lavoro intende promuovere la diffusione e comprensione del funzionamento della ricerca tra chi opera e prende decisioni in ambito sanitario e chi si avvale dei servizi di assistenza, per diverse ragioni: 1. il confine tra pratica clinica e ricerca è spesso sfumato e le domande di ricerca possono nascere al letto delle persone malate, quando rimedi di routine risultano inefficaci e diventa necessario tentare altre soluzioni che, se promettenti, devono essere sottoposte a validazione scientifica; 2. anche chi non si occupa di ricerca deve poter conoscere i principi del metodo scientifico per valutare i risultati delle ricerche prima di applicarli nel proprio lavoro; 3. le persone sono sempre più informate e desiderose di partecipare ai propri percorsi di cura. È dunque importante che il processo di produzione della conoscenza scientifica sia noto e comprensibile anche a chi dei rimedi derivanti dalle scoperte scientifiche fa normalmente uso.

Parole chiave: Medicina basata sulle evidenze; Metodologia della ricerca; Studi di caso; Studi osservazionali; Studi sperimentali; Studi qualitativi

Istituto Superiore di Sanità

Knowledge production in the biomedical field: methodological aspects.

Edited by Sabina Gainotti, Carmine Iorio, Carlo M. Petrini

2026, v. 59 p. Rapporti ISTISAN 26/19 (in Italian)

Research can be defined as the systematic collection, description, analysis, and interpretation of data to answer a specific question or solve a problem. This work aims to promote the dissemination and understanding of how research works among healthcare professionals, healthcare administrators, health policy makers, and healthcare recipients, for several reasons: 1. the boundary between clinical practice and research is often blurred, and research questions can arise at the patient's bedside, when routine remedies prove ineffective and clinicians must attempt alternative solutions that, if promising, must be scientifically validated; 2. even those not involved in research must be familiar with the principles of the scientific method to evaluate research findings before applying them in their work; 3. citizens are increasingly informed and eager to participate in their own care. It is therefore important that the process of producing scientific knowledge is known and understood even by those who routinely use the remedies derived from scientific discoveries.

Key words: Evidence Based Medicine; Research methodology; Case reports; Observational studies; Experimental studies; Qualitative studies

Si ringraziano Elisabetta Amori e Carlo d'Aprile dell'Unità di Bioetica dell'Istituto Superiore di Sanità per il lavoro di editing.

Si ringrazia Roberto Raschetti per la revisione scientifica del presente lavoro.

Per informazioni su questo documento scrivere a: sabina.gainotti@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it

Citare questo documento come segue:

Gainotti S, Iorio C, Petrini CM(Ed.). *Produzione di conoscenza nella ricerca biomedica: aspetti metodologici*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2026. (Rapporti ISTISAN 26/19).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Rocco Bellantone*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Antonio Mistretta*

Coordinamento redazionale: *Sandra Salinetti*. Redazione: *Sandra Salinetti, Annalisa D'Angelo*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.



INDICE

Prefazione

Sabina Gainotti, Carlo M. Petriniiii

Presentazione

Carlo M. Petrini..... v

Domande di ricerca ed evidenze

Carmine Iorio 1

Dall'osservazione alla ricerca: gli studi di caso

Sabina Gainotti..... 11

Studi clinici osservazionali e interventistici

Giovanni Barosi, Paolo Bruzzi, Carlo M. Petrini, Gianni Tognoni 18

Scelta del disegno di ricerca

Sabina Gainotti..... 27

Problemi frequenti: calcolo del campione e potenza dello studio

Flavia Mayer 32

Ricerca qualitativa: principi e applicazioni

Annachiara Di Nolfi, Vincenza Di Stefano, Francesca Zambri, Angela Giusti..... 37

Revisioni sistematiche

Cristina Morciano, Sabina Gainotti, Carmine Iorio 45

Appendice

Modello di protocollo applicabile a studi osservazionali e studi interventistici non farmacologici.

Giovanna Floridia, Sabina Gainotti, Cristina Morciano, Luciana Riva 53

PREFAZIONE

Una sfida della medicina moderna è perseguire le potenzialità delle sempre crescenti innovazioni tecnologiche in ambito medico e sanitario attraverso prassi che permettano di usare presidi diagnostici, terapeutici e di prevenzione in modo efficiente e costo-efficace, per dare risposte personalizzate e adattate alle caratteristiche clinico-biologiche e sociali delle singole persone ammalate.

Questa sfida ha come campo di intervento la ricerca clinica e come strumento elettivo gli studi clinici.

Di fronte ai nuovi contesti e alle nuove domande della medicina, gli studi clinici si sono sviluppati negli ultimi decenni in senso sia quantitativo che qualitativo, arricchendosi di disegni sperimentali innovativi. A questa evoluzione dell'operatività e della cultura degli studi clinici è corrisposta una modificazione della percezione del loro ruolo e rilevanza da parte sia di chi opera nel mondo della ricerca clinica, sia delle persone che alla ricerca partecipano: da un lato sono cresciute la fiducia e le aspettative nelle possibilità offerte dalla ricerca medica, tanto che spesso le persone ammalate stesse si rivolgono a centri che offrono o promettono trattamenti innovativi o chiaramente sperimentali; d'altro lato, è sempre più avvertita l'urgenza di un maggiore coinvolgimento nel mondo della ricerca clinica del personale di cura che, a vario titolo, si confronta con i risultati degli studi clinici, e delle persone ammalate che ne sono le destinatarie ultime.

Ad oggi numerosi fattori intervengono in tali dinamiche, tra cui:

- l'agenda della ricerca è decisa in larga parte in sedi lontane dalla realtà clinica, spesso in base a prospettive commerciali;
- la normativa è orientata principalmente a regolamentare gli studi clinici che rispondono alle stesse prospettive;
- gli studi commerciali dominano lo scenario della ricerca clinica, sul piano gestionale, economico e anche della comunicazione scientifica.

Gli studi senza scopo di lucro, promossi da strutture di ricerca pubbliche, sono normalmente guidati da esigenze mediche e dall'esperienza del personale di cura e finalizzati al miglioramento dell'assistenza, della pratica clinica e della conoscenza scientifica.

In Italia la conduzione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro è disciplinata dal Decreto Ministeriale 30 novembre 2021 che include “misure volte a facilitar(n)e e sostener(n)e la realizzazione”, tra cui l'esenzione dal versamento delle tariffe per il rilascio dell'autorizzazione da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e del parere del Comitato etico competente, la presa in carico delle spese per medicinali da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), e l'istituzione di un fondo per le sperimentazioni senza scopo di lucro all'interno delle aziende sanitarie locali e delle aziende ospedaliere che promuovono gli studi, a cura dei direttori generali e degli organi di vertice.

Nonostante queste facilitazioni, gli studi senza scopo di lucro nel nostro Paese faticano a raggiungere i livelli degli studi sponsorizzati, la cui conduzione è supportata da organizzazioni dotate di risorse infrastrutturali ed economiche, ma anche di *expertise* a livello metodologico, etico e regolatorio. Il manifesto FADOI sulla ricerca indipendente del 2023*, riportando i dati dell'Osservatorio sulle Sperimentazioni Cliniche, segnala che negli ultimi anni, a fronte di un numero di studi stabile, gli studi non a scopo di lucro sperimentano una progressiva riduzione nel

* Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti. *Manifesto per la ricerca clinica: Proposte per sviluppo, innovazione, semplificazione e qualità*. Roma: FADOI; 2023

numero, probabilmente dovuta a difficoltà indotte dalla recente pandemia e all'entrata in vigore del Regolamento (UE) 536/2014, che ha modificato le modalità di sottomissione degli studi rendendo le tempistiche molto più brevi e rigorose.

Per colmare il divario culturale che separa il mondo della ricerca privata da quella pubblica, potenzialmente in grado di rispondere a domande ed esigenze trascurate dall'industria ma meno provvista di fondi, tecnologie e competenze, nonché dalla società civile, è necessario investire nella formazione in ricerca del personale di cura attraverso master, dottorati e corsi di formazione, e promuovere iniziative di divulgazione sul funzionamento della ricerca clinica.

Il "Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni degli Enti Pubblici di Ricerca (EPR) e altri enti pubblici a carattere nazionale" (CEN) è di riferimento per la valutazione di studi condotti da EPR e da altri enti pubblici a carattere nazionale, incluse le sperimentazioni cliniche ai sensi del Regolamento (UE) 536/2014; indagini cliniche sui dispositivi medici ai sensi del Regolamento (UE) 745/2017, studi osservazionali farmacologici ai sensi del Decreto del Ministero della Salute 30 novembre 2021 e altri studi clinici, osservazionali, diagnostici, di sanità pubblica, effettuati da EPR e da altri enti pubblici a carattere nazionale.

Nell'intento di dare al CEN un mandato più ampio della sola valutazione degli studi, il presente contributo, unitamente ad eventi di natura formativa, intende promuovere la cultura della ricerca anche in chi opera in ambito prevalentemente clinico, nel processo conoscitivo traslazionale che va dal letto del malato al bancone di laboratorio e di nuovo al letto del malato.

Il rapporto intende offrire una panoramica della metodologia della ricerca biomedica, adottando uno stile espositivo e un linguaggio tali da risultare accessibili anche a un pubblico non specialistico. È stata pertanto compiuta la scelta di non approfondire, se non attraverso limitati riferimenti laddove strettamente necessari, le disposizioni regolatorie concernenti la proposta, la valutazione e l'esecuzione degli studi di ricerca.

Un'analisi dettagliata di tali profili avrebbe infatti comportato un significativo appesantimento della trattazione, rendendo necessario l'esame sistematico e la discussione dell'ampio insieme di requisiti prescritti dalla normativa vigente. Tale complessità deriva, in particolare, dallo scarto che caratterizza numerose tipologie di studi tra la rigidità dell'attuale inquadramento regolatorio e la natura intrinsecamente dinamica della ricerca biomedica contemporanea.

A ciò si aggiunga che, sia a livello nazionale sia a livello europeo, sono attualmente in corso estese revisioni del quadro regolatorio di riferimento da parte delle istituzioni competenti, circostanza che potrebbe rendere rapidamente superati o non più attuali i richiami normativi.

Sabina Gainotti, Carlo M. Petrini*

Unità di Bioetica, Istituto Superiore di Sanità

**Presidente del Comitato Etico Nazionale EPR
presso l'Istituto Superiore di Sanità*

PRESENTAZIONE

Il presente Rapporto è stato ideato, voluto e realizzato per iniziativa dell'Unità di Bioetica dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), con il contributo di persone esperte.

Le motivazioni che hanno indotto all'iniziativa sono molteplici.

Una di queste è l'esperienza di precedenti iniziative riguardanti la metodologia della ricerca: corsi, rapporti, interventi sull'argomento rivolti a chi fa ricerca, componenti di Comitati Etici, pubblico in generale hanno generalmente avuto successo e attestato richiesta di formazione.

Una seconda motivazione è l'esperienza in Comitato etico (prima Comitato etico dell'ISS, ora Comitato Etico Nazionale degli Enti Pubblici di Ricerca e degli altri enti pubblici a carattere nazionale): mentre la ricerca sponsorizzata è generalmente pianificata da esperti con specifiche competenze in metodologia, la ricerca indipendente è talvolta pianificata con qualche approssimazione. Ciò conferma l'importanza di offrire strumenti di formazione sulla metodologia della ricerca anche tra i non professionisti.

Tra le motivazioni vi è anche l'evoluzione dell'attività dell'Unità di Bioetica. L'Unità di Bioetica è stata istituita presso l'ISS per esigenze riguardanti prevalentemente la sanità pubblica e i rischi sanitari di popolazione. Si è poi sviluppata nel tempo trasversalmente alle varie strutture dell'ISS, collaborando con ciascuna di esse sull'intero spettro dell'etica della sanità nelle sue molteplici discipline e tematiche. Soprattutto, nel tempo è stata sempre più orientata, da esigenze istituzionali, verso i Comitati etici e verso la valutazione della ricerca biomedica: ormai da tempo le principali attività dell'Unità di Bioetica riguardano i Comitati etici e la valutazione della ricerca.

Un'ulteriore motivazione deriva dalla specificità dell'Unità di Bioetica. In pressoché tutte le strutture che compongono l'ISS vi sono persone con ottime competenze in metodologia della ricerca. Tuttavia, la prospettiva della bioetica offre un valore aggiunto. Infatti, probabilmente chiunque si occupi di ricerca e metodologia concorda sul fatto che “bad science, bad ethics”, e cioè che ogni ricerca inadeguata sotto il profilo scientifico sia inadeguata anche sotto il profilo dell'etica. Invece, forse non tutte le persone che fanno ricerca sono sensibili al fatto che non necessariamente “good science, good ethics”: non sempre uno studio valido sotto il profilo scientifico è accettabile anche sotto il profilo dell'etica. Occorre, quindi, promuovere una ricerca fondata non soltanto su una metodologia scientificamente solida, ma anche su robusti criteri di etica.

Infine, si noti che la prospettiva dell'etica è importante anche per mitigare una tendenza progressivamente in atto da tempo: la valutazione della ricerca è sempre più incanalata in rigidi vincoli regolatori che tendono a soffocare l'approfondimento degli aspetti di etica.

Pur sostenendo e promuovendo il rigore sotto il profilo regolatorio, occorre mantenere alto anche il rigore sotto il profilo dell'etica.

Carlo M. Petrini
Direttore dell'Unità di Bioetica
Istituto Superiore di Sanità

DOMANDE DI RICERCA ED EVIDENZE

Carmine Iorio

Unità di Bioetica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Il metodo scientifico in medicina

La conoscenza scientifica non consiste in un insieme definitivo di verità immutabili, ma potremmo definirla come un processo dinamico di apprendimento, in evoluzione continua. Partendo da un'ipotesi di ricerca, il processo della conoscenza scientifica si basa sul metodo scientifico, un approccio ampiamente esplorato nella filosofia della scienza, in particolare da Popper (1, 2), ovvero su cicli ripetuti di osservazione, formulazione di ipotesi, sperimentazione, falsificazione e revisione, con la formulazione di una possibile tesi.

Il metodo scientifico trova particolare applicazione nel campo biomedico e clinico, dove la realtà è intrinsecamente complessa, multidimensionale e interconnessa.

Nel mondo delle scienze della salute, in particolare nella conoscenza clinica, ogni affermazione empirica è potenzialmente contingente, influenzata dalla variabilità biologica tra individui, da fattori ambientali, comportamentali e culturali, e dalla difficoltà di controllare tutte le variabili in gioco.

Nel determinare la robustezza di una conoscenza è essenziale considerare l'errore e la possibilità di controllarlo: più l'errore è "controllato", più la conoscenza assume solidità.

Per questo motivo in medicina, soprattutto nella clinica e in epidemiologia, si utilizzano sistemi di classificazione gerarchica delle evidenze (con una serie di limiti), che ordinano i risultati della ricerca in base al disegno metodologico impiegato, alla sua capacità di isolare effetti causali, alla riproducibilità, alla qualità della sintesi critica e alla capacità di controllare l'errore.

Quando ci si riferisce al rigore metodologico, i disegni sperimentali controllati, come gli studi randomizzati controllati (*Randomized Controlled Trial*, RCT), sono generalmente considerati superiori agli studi sperimentali senza gruppo di controllo e osservazionali, poiché offrono un potere inferenziale maggiore riguardo al nesso di causalità, grazie alla randomizzazione e al controllo diretto delle variabili indipendenti.¹ Tuttavia, questa regola presenta limiti sia dal punto di vista metodologico che epistemologico: nonostante gli RCT rimangano il riferimento fondamentale per la valutazione dell'efficacia di un trattamento, questa tipologia di studio è difficilmente in grado di rappresentare per intero una popolazione e di rilevare effetti avversi nel lungo periodo. Per superare tali limiti altri tipi di studio, se condotti con rigore metodologico, possono assumere un ruolo complementare agli RCT (4) e in certi casi surrogarli.² Inoltre, le revisioni sistematiche e le metanalisi di RCT, se condotte seguendo criteri di validità metodologica, come le linee guida *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-*

¹ Le variabili indipendenti sono definite come quelle i cui valori influenzano altre variabili (es. età, sesso, livello d'istruzione, fumo attuale) e possono modificare il risultato di qualcos'altro, ma non viceversa. Ad esempio, l'età avanzata, la positività per fumo attuale e livello di colesterolo LDL più elevato influenzano il rischio di infarto del miocardio che in questo caso è una variabile dipendente poiché cambia in base all'età, al sesso, al fumo, ecc. (3).

² Avorn (4), in un editoriale, utilizza una metafora efficace, oltre che evocativa: nel giardino zen di Kyoto non è possibile vedere contemporaneamente tutte le quindici pietre; da qualunque punto di osservazione ci si ponga, almeno una rimane nascosta, a sottolineare come ogni disegno di studio consenta di cogliere solo alcune dimensioni del fenomeno osservato.

Analyses (PRISMA) (5) o *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews* (AMSTAR) (6), forniscono un livello di sintesi più elevato dei singoli RCT, poiché consentono di aggregare quantitativamente più evidenze primarie, riducendo la variabilità dei risultati individuali e aumentando la precisione delle stime. Dunque, la gerarchia delle evidenze non andrebbe considerata come assoluta, ma come uno strumento utile ad orientare il processo decisionale nell'attività clinica, nello sviluppo di linee guida e nel processo autorizzativo e di rimborsabilità di farmaci, dispositivi medici e di altri strumenti potenzialmente utili nella sanità pubblica, tenendo sempre conto dei potenziali limiti di ogni studio.

Bisogna notare che anche gli studi molto ben disegnati possono presentare un rischio di errore e che studi con una minore possibilità di controllo dell'errore possono avere un impatto clinico significativo, specialmente in contesti particolari, come le malattie rare o le condizioni di emergenze sanitarie.

La scienza medica non si basa su dogmi, ma su una stratificazione dinamica e criticabile di evidenze costantemente sottoposta a verifica empirica e riflessione metodologica. L'obiettivo finale è garantire una cura efficace, sicura e personalizzata per le persone malate, rispettando i principi di etica della ricerca.

Domande di ricerca

La domanda è il punto di partenza o, per dirla con Sackett e Wennberg (7), è l'essenza stessa della ricerca. Una domanda ben formulata è alla base dell'indagine scientifica ed è il fondamento logico su cui si basano il disegno e l'approccio metodologico dello studio. Nella ricerca in generale, e biomedica soprattutto, la formulazione di una domanda valida non è una mera procedura, ma è lo strumento che determina la validità dello studio stesso. Le domande possono essere classificate in vario modo: descrittive, causali, predittive (8) ed esplorative (9) (Tabella 1).

Tabella 1. Tipologie ed esempi di domande nella ricerca scientifica e relativa voce bibliografica (Rif.)

Tipologia di domande	Obiettivo	Esempi	Rif.
Descrittive	Descrivere frequenza e modalità di presentazione di un fenomeno	Qual è l'incidenza o la prevalenza di una condizione in una popolazione specifica? Quali caratteristiche cliniche o demografiche sono associate a un dato fenomeno?	8
Esplorative	Esplorare fenomeni (es. atteggiamenti o comportamenti) poco conosciuti	Come vivono le persone con una malattia cronica di nuova diagnosi? Qual è la percezione del personale medico riguardo all'implementazione di una nuova tecnologia diagnostica?	9
Causali	Stabilire relazioni di causa ed effetto	L'intervento X causa un miglioramento significativo nel risultato Y? L'introduzione di un programma di screening X riduce la mortalità per la patologia Y nella popolazione di Z anni rispetto all'assenza di screening? La vaccinazione con X nella popolazione Y riduce l'incidenza della malattia Z rispetto alla mancata vaccinazione?	8
Predittive	Prevedere possibili evoluzioni di un fenomeno	Quali variabili predicono meglio la riammissione in ospedale dei pazienti con la patologia X? È possibile stimare il rischio di recidiva della malattia Y mediante un algoritmo predittivo basato su Z*? * variabili cliniche/variabile clinica	8

Ciascuna di esse svolge un ruolo distinto nel passaggio dall'osservazione alla spiegazione dei fenomeni, per poter formulare e verificare una tesi.

Domande descrittive

Le domande descrittive costituiscono la base empirica del processo di ricerca. Esse riguardano modelli, frequenze e distribuzioni di variabili all'interno di popolazioni ben definite. Le domande di tipo descrittivo forniscono dati di riferimento essenziali e sono spesso il punto di partenza per ulteriori indagini esplorative (9).

Le domande descrittive vengono utilizzate, di solito, per studi trasversali, analisi di registri o indagini basate sulla popolazione e contribuiscono alla generazione di ipotesi e alla pianificazione di azioni in salute pubblica.

Secondo Fandino (10), gli studi descrittivi svolgono un ruolo fondamentale nel definire il contesto clinico e giustificare la rilevanza di progetti di ricerca più avanzati, come gli studi randomizzati e controllati. Essi offrono chiarezza sugli elementi essenziali del quadro PICOT³ (10, 11), in particolare la popolazione e i risultati, che possono essere troppo vaghi all'inizio di un processo di ricerca. Barroga e Matanguihan sottolineano che una buona domanda descrittiva dovrebbe essere (12):

- chiara e mirata;
- rispondibile con i dati disponibili;
- clinicamente significativa.

Le domande descrittive possono essere alla base di disegni di studio trasversali o longitudinali (12). Considerando la vastità e le possibilità di utilizzo delle domande descrittive, di seguito verrà riportata nella Tabella 2 la proposta di classificazione di Kamper pubblicata nel 2020 (8).

Tabella 2. Principali applicazioni di domande descrittive e disegno di studio raccomandato, proposta da Kamper (8)

Obiettivo dello studio	Disegno di studio raccomandato
Prevalenza	Indagine trasversale su popolazione generale
Incidenza	Indagine longitudinale su popolazione generale
Audit clinici, analisi del case mix	Revisione di cartelle cliniche
Costo della malattia	Analisi di dati amministrativi o dei sistemi sanitari
Decorso clinico/naturale di una condizione	Studio osservazionale longitudinale (coorte)
Accuratezza di un test diagnostico	Studio trasversale su campione clinico/studio di coorte
Comprensione dell'esperienza del paziente	Studio qualitativo (es. interviste, focus group)

L'ultimo punto "Comprensione dell'esperienza del paziente" - "Studio qualitativo" introduce la categoria delle domande esplorative, che non costituiscono una sottocategoria delle domande descrittive, ma una categoria a sé stante.

Domande esplorative

Le domande esplorative servono ad esaminare fenomeni nuovi e poco definiti. Come riportato dal *Multi-Regional Clinical Trial Center* (13), la ricerca esplorativa è utilizzata per individuare

³ PICOT è un acronimo che identifica i cinque elementi fondamentali per la formulazione strutturata di una domanda di ricerca: Paziente/Popolazione/Problema, Intervento, Confronto, Outcome e Tempo.

fatti che possano orientare la progettazione di studi futuri. Di conseguenza, una domanda esplorativa è spesso rivolta allo studio di pratiche emergenti e/o esperienze vissute, e serve a supportare lo sviluppo teorico e generare ipotesi da testare successivamente (10).

Come riportato in letteratura, gli studi qualitativi rientrano nella categoria descrittiva quando il loro obiettivo è quello di esplorare esperienze, percezioni o processi senza stabilire nessi di causalità (8). Tuttavia, considerando la natura stessa e la metodologia degli studi qualitativi (focus group, interviste, ecc.), verranno declinati nel capitolo “Ricerca qualitativa: principi e applicazioni”.

Domande causali

Le domande causali sono alla base della ricerca sperimentale e osservazionale (14).

Questa tipologia di domande mira a stabilire se un'esposizione, un intervento o un'azione di sanità pubblica producano un cambiamento misurabile in una popolazione con un determinato esito.

La domanda più comune, riportata anche in Tabella 1, è: *L'intervento X modifica la probabilità del risultato Y?*

Tuttavia, come emerge nella Tabella 1, possono essere varie le domande, che spaziano dalla gestione clinica di una persona malata alle policy di salute pubblica.

La tipica domanda causale, dunque, riguarda la relazione tra intervento ed esito, quindi una relazione di causa-effetto tra interventi e risultati.

Secondo Hernán (14) nella scrittura scientifica esiste una certa riluttanza a utilizzare il termine “causale”, specialmente negli studi osservazionali. Chi fa ricerca tende più spesso ad utilizzare termini come “associazione” o “relazione”, anche quando l'obiettivo scientifico dello studio è causale.

In linea con il rigore metodologico, le domande causali dovrebbero seguire il PICOT (10, 15-16) ovvero cercare di rispondere alle seguenti domande:

- *Paziente, popolazione o problema*
Quali sono le caratteristiche del paziente o della popolazione?
Qual è la condizione o la malattia di interesse?
- *Intervento*
Quale intervento è in esame per questo paziente o questa popolazione?
- *Confronto*
Qual è l'alternativa all'intervento (es. placebo, farmaco diverso, intervento chirurgico)?
- *Outcome*
Quali sono i risultati inclusi (es. qualità della vita, cambiamento dello stato clinico, morbilità, effetti avversi, complicazioni)?
- *Tempo*
Entro quale periodo di tempo ci si aspetta che l'intervento produca un effetto misurabile?

Una volta formulata la domanda secondo il PICOT, la scelta del disegno di studio più appropriato dipende dall'obiettivo della ricerca: la Tabella 3 riassume le principali applicazioni delle domande causali e i disegni di studio raccomandati per ciascuna di esse.

Tabella 3. Principali applicazioni di domande causali e disegno di studio raccomandato, modificato da Kamper nel 2020 (8)

Obiettivo dello studio	Disegni di studio raccomandati
Efficacia di un trattamento	RCT Trial non-randomizzato Studio di coorte controllata <i>Natural experiment</i>
Identificazione dei target di un trattamento	Studio longitudinale su campione clinico Studio caso-controllo <i>Natural experiment</i>
Meccanismi d'azione di un trattamento o meccanismi patologici	Analisi di mediazione in studi longitudinali Analisi di mediazione in RCT

Domande predittive

Le domande predittive sono finalizzate ad anticipare eventi e/o risultati futuri sulla base di variabili e/o fattori di rischio specifici. Per cercare di rispondere a queste tipologie di domande di solito sono implicati modelli statistici o tecniche di apprendimento automatico. Di solito, le domande predittive sono utilizzate per la costruzione di modelli di rischio, per i quali il disegno di studio raccomandato è quello longitudinale.

Ad oggi la ricerca predittiva (e di conseguenza le domande predittive) sta assumendo un ruolo sempre più centrale, soprattutto grazie al sempre maggior utilizzo dei modelli di Intelligenza Artificiale (IA). Questi approcci consentono lo sviluppo di sistemi avanzati di supporto alle decisioni cliniche, capaci di stimare probabilità di recidiva, risposta al trattamento o eventi avversi.

Nell'ambito della ricerca predittiva è necessario considerare la teoria del cigno nero proposta da Taleb nel 2007 (17), secondo cui spesso un evento non previsto, di grande portata e con grandi conseguenze, viene razionalizzato e giudicato prevedibile con il senno di poi.

Di fatto, ogni modello predittivo è condizionato dai dati passati, storici, e dalla sua dipendenza da ciò che è già noto o ipotizzato, in maniera lineare. Eventi rari, inaspettati, ma di grande impatto, un esempio fra tutti – la pandemia da COVID-19 – esulano dall'ambito dei tradizionali modelli predittivi, quindi, ad oggi, per poter formulare previsioni attendibili è necessario:

- pianificare molteplici scenari, tenendo conto della loro bassa/media e alta probabilità di verificarsi;
- fare analisi di sensibilità, per valutare la solidità e robustezza del modello utilizzato;
- riconoscere il limite stesso della ricerca predittiva, in quanto strumento puramente probabilistico.

È necessario conoscere e comprendere le diverse tipologie di domande di ricerca per allineare il disegno dello studio agli obiettivi della propria ricerca. La domanda di ricerca non è solo un punto di partenza, ma il perno su cui fondare il proprio disegno di studio.

Livelli di evidenza nella ricerca scientifica

Nel determinare la robustezza di una conoscenza in ambito scientifico sono spesso adottati sistemi di classificazione gerarchica delle evidenze, che ordinano i risultati della ricerca in base al disegno metodologico impiegato, alla sua capacità di isolare effetti causali, alla riproducibilità e alla capacità di controllare le possibilità di errore.

Tuttavia, già nel 1997 Sackett e Wennberg nel loro editoriale “Choosing the best research design for each question” affermavano che sono le domande poste che determinano l’architettura, la strategia e le tattiche di ricerca appropriate, non la tradizione, l’autorità, gli esperti, i paradigmi o le scuole di pensiero (7).

Se si accetta questa premessa, il riferimento ad una gerarchia o piramide delle evidenze risulta meno granitico.

Se, infatti, la scelta del disegno di studio è funzione della domanda di ricerca e non di una gerarchia prestabilita, le classificazioni delle evidenze non possono essere considerate in modo rigido o assoluto. La disamina che segue intende pertanto sintetizzarne i principali punti di forza e le criticità, evidenziandone limiti e potenzialità in relazione ai diversi quesiti di ricerca.

Piramide delle evidenze: struttura e criticità

Proposta nel 1996 da Sackett e colleghi (18), la piramide delle evidenze è ancora oggi ampiamente utilizzata nella medicina basata sulle evidenze (EBM) per visualizzare una gerarchia degli studi in base alla loro capacità di controllare gli errori (errore casuale e sistematico), alla solidità del metodo e alla capacità di analizzare la maggior parte delle variabili confondenti.

Dal 96 ad oggi questo modello è stato oggetto di dibattito epistemologico, in quanto rischia di semplificare eccessivamente la natura, per definizione, complessa e dinamica della produzione di conoscenza in clinica (19, 20).

Ad oggi esistono diverse varianti della piramide, tra le più note:

- piramide classica (18);
- piramide invertita o ad iceberg (21, 22);
- piramide fluida (23);

Piramide classica

La piramide classica delle evidenze ordina i tipi di studio in base al grado di solidità metodologica e di controllo dell’errore, collocando le revisioni sistematiche e le metanalisi al vertice e le opinioni degli esperti alla base.

Dunque, a partire dalla base, gli studi sono ordinati secondo la seguente gerarchia:

- Opinioni degli esperti e rapporti aneddotici;
- Casi clinici e serie di casi clinici;
- Studi trasversali;
- Studi caso-controllo;
- Studi di coorte;
- RCT;
- Revisioni sistematiche e metanalisi.

Nella classificazione classica si sottolinea come, passando da un gradino al successivo della piramide, aumenti la capacità di controllo dell'errore sistematico. La piramide classica enfatizza il potere di inferenza causale degli RCT e il valore dell'aggregazione di più RCT in revisioni sistematiche; riflette inoltre una visione positivista delle prove, dando priorità al controllo sperimentale (19, 24).

Questo sistema di classificazione è stato criticato in primis da Mulinami (21) e Voudouris (22) in quanto difficilmente applicabile ad alcuni ambiti, come quello ortodontico, in cui è difficile condurre RCT e quindi inutilizzabile come *gold standard*.

Nel suo editoriale Voudouris (22) ha proposto invece il concetto di "iceberg delle evidenze" secondo cui le evidenze utilizzabili in ambito clinico sono solo la punta dell'iceberg di una struttura molto più ampia che comprende dati ricavati da studi in vitro, osservazioni empiriche, ipotesi ecc.

Piramide ad iceberg

Il modello ad iceberg si contrappone a quello della piramide classica, in cui solo RCT e revisioni sistematiche meritano attenzione clinica, sottolineando come nella pratica clinica sia necessaria e funzionale una base conoscitiva più ampia. La visione della piramide ad iceberg permette di rivedere la metodologia scientifica in chiave pluralista.

La piramide ad iceberg mette in luce, oltre alla visione epistemica, un quadro etico in cui gli RCT non possono essere applicati, e risulta quindi particolarmente utile, ovvero negli ambiti di:

- generazione di ipotesi (*hypothesis generation*);
- malattie rare, e ultra-rare per le quali risulta difficile, se non impossibile, reclutare un numero sufficiente di pazienti per condurre un RCT⁴;
- contesti eticamente difficili e condizioni gravi per le quali la conduzione di un RCT di un trattamento contro placebo sia eticamente inaccettabile.

Più in generale, la progettazione di un trial randomizzato di medie/grandi dimensioni incontra sempre più frequentemente delle difficoltà, in particolare in oncologia e nelle malattie con prevalente eziologia genetica: il progresso tecnologico sta infatti trasformando malattie un tempo considerate come un'unica entità, sulla base di macrocaratteristiche (es. sede e istologia di un tumore), in un mosaico fatto di varianti molecolari più o meno frequenti, alcune rare o molto rare, con analogie trasversali potenzialmente rilevanti (es. stessa mutazione in tumori di sedi diverse). Parallelamente, per molte di queste varianti molecolari si stanno sviluppando trattamenti mirati (farmaci o terapie di altro tipo, ad esempio cellulari).

Si realizzano così alcune condizioni che spesso rendono problematico il disegno del classico RCT:

1. molte situazioni cliniche, un tempo considerate all'interno di una patologia frequente, richiedono sperimentazioni dedicate, ma sono così rare da precludere il raggiungimento di casistiche di dimensioni adeguate in tempi ragionevoli, anche attraverso estese collaborazioni multicentriche;
2. i trattamenti "mirati" sviluppati per ogni specifica alterazione molecolare hanno dimostrato di avere, mediamente, una discreta/elevata probabilità di essere mediamente/molto efficaci, e un'elevata probabilità di essere più efficaci rispetto al trattamento standard, che spesso nelle malattie genetiche non esiste, e in molti tumori è la generica chemioterapia;
3. spesso, nel corso delle sperimentazioni di fase 1 e 2, non controllate, si osservano effetti anche importanti su endpoint intermedi (es. risposta tumorale, modificazioni biologiche nel

⁴ in questi casi le evidenze si costruiscono necessariamente con *case series* e studi retrospettivi.

paziente) che rendono ancora più verosimile un'efficacia clinica anche rilevante del trattamento sperimentale;

4. non di rado, in ambito oncologico, una alterazione molecolare è presente in neoplasie di sedi diversi. Se si dimostra, attraverso un RCT di tipo classico, l'efficacia di un certo trattamento nella sede tumorale in cui l'alterazione è più frequente, la probabilità che questo trattamento sia efficace, in presenza dell'alterazione, anche nelle altre sedi tumorali, aumenta notevolmente (anche se esistono esempi del contrario).

Questi elementi oltre a generare, per lo studio randomizzato, problemi organizzativi, spesso lo rendono inaccettabile sul piano etico, perché a priori esiste una verosimile diversa efficacia dei due trattamenti che si dovrebbero confrontare. In questi casi, la soluzione obbligata per la valutazione di efficacia è il trial in cui tutti i/le pazienti ricevono il trattamento sperimentale, che può prevedere o meno un gruppo di controllo esterno. Nonostante i grandi limiti di questo disegno di studio, la cui metodologia non è ancora stata codificata, molti interventi, in anni recenti, sono stati approvati dalle autorità regolatorie sulla base di evidenze derivate da trial di questo tipo, talora con posizioni differenti tra diverse agenzie.

Vale la pena di sottolineare che questi trial non hanno nulla in comune con gli studi osservazionali (a parte l'assenza della randomizzazione), dai quali sono radicalmente diversi per la selezione della popolazione in studio, l'utilizzo di trattamenti sperimentali e di procedure diagnostiche e di monitoraggio non standard, e il *setting* terapeutico (centri clinici selezionati).

È infine da notare che non di rado trial randomizzati sono avviati nonostante la presenza di queste problematiche, e che, in questi casi, i pazienti accettano di partecipare nella speranza di essere assegnati al trattamento sperimentale o, se previsto, di riceverlo dopo fallimento (es. progressione di malattia) del trattamento di controllo.

Il modello ad iceberg permette al clinico di interrogarsi sul valore delle osservazioni cliniche ben documentate, ad esempio dai contesti reali. Nella pratica clinica, come sottolineato da Burns (19), anche gli studi classificati come metodologicamente meno solidi possono essere rilevanti se redatti secondo standard che ne garantiscano la qualità, letti in modo critico e integrati insieme ad altre fonti in un processo di revisione della conoscenza. Gli studi di caso, ad esempio, da cui derivano conoscenze normalmente considerate aneddotiche e non generalizzabili sono spesso i primi strumenti utilizzati per segnalare nuove patologie, eventi avversi o approcci terapeutici promettenti. L'osservazione e la descrizione approfondita di singoli casi può costituire l'avamposto della conoscenza clinica, da cui possono originarsi studi più solidi.

È necessario sottolineare che questa piramide rovesciata non sminuisce l'importanza del rigore metodologico, ma propone una epistemologia reinterpretata in chiave pluralista in cui il valore di uno studio dipende da molteplici variabili, ad esempio: il contesto clinico e/o l'applicabilità dei risultati in altri contesti.

Piramide fluida

Sulla falsa riga della piramide a iceberg, il modello della piramide fluida (23) rappresenta un'evoluzione metodologica fondata sul sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), che cerca di valutare la robustezza dell'evidenza considerando molteplici fattori, tra cui: i limiti metodologici, l'imprecisione, l'incoerenza, il *bias* sia di pubblicazione che sistematico.

Questo approccio rende più flessibile e dinamica la gerarchia, permettendo ad un RCT mal condotto/disegnato di "scendere" di livello mentre a uno studio non controllato ben progettato/disegnato permette di "salire". La piramide diventa in questo modo dinamica, non più un modello rigido ma una rappresentazione adattiva del sapere.

L'esistenza di diverse tipologie di gerarchizzazione ci suggerisce che l'evidenza non è una categoria assoluta, ma una costruzione critica e dinamica e che persino studi formalmente robusti possono generare illusioni scientifiche. Un caso emblematico è quello delle terapie ormonali sostitutive in menopausa, considerate per decenni cardioprotettive sulla base di numerosi studi osservazionali, successivamente smentiti da grandi studi randomizzati controllati (25, 26), che hanno evidenziato un aumento del rischio cardiovascolare e oncologico, specialmente nella terapia ormonale combinata, estrogeni e progestinici.

In base alle premesse fatte, dunque, cosa si potrebbe rispondere alla domanda: cos'è, davvero, un'evidenza?

Sicuramente non esiste una risposta univoca e la stessa non può essere ridotta ad una posizione in una gerarchia. L'evidenza è il risultato di una costruzione critica e dinamica che deriva da una serie di fattori, tra cui: metodologia, contesto clinico, riflessione epistemologica e reale valore pratico.

Come analizzato, studiosi aderenti al paradigma dell'EBM hanno proposto modelli piramidali nei quali RCT e le revisioni sistematiche occupavano il vertice; tuttavia, non sono state poche le critiche, non per negarne il valore, ma piuttosto per sottolinearne i limiti intrinseci.

Negli ultimi anni, si inserisce, in questo contesto, la *Real-World Evidence* (RWE), che attinge a dati provenienti dalla pratica clinica quotidiana (*Real-World Data*), a titolo di esempio, non esaustivo, si ricordano i: registri elettronici e le banche dati sanitarie.

Questi dati permettono di studiare fenomeni che i RCT non riescono a catturare, come, ad esempio: i pazienti complessi e i contesti in cui, eticamente, non è possibile eseguire una randomizzazione. Ovviamente, anche per gli studi di RWE in assenza di un'adeguata valutazione critica, la mancanza di randomizzazione può generare confondimenti ed errori sistematici.

In una nota finale, ad oggi, in una sorta di "conclusione aperta" si potrebbe dichiarare che un RCT mal disegnato può essere meno informativo di uno studio non randomizzato ben progettato, così come una metanalisi su studi di scarsa, scarsissima, qualità può generare molta confusione e lasciare spazio a interpretazioni fuorvianti.

Ad oggi, una delle possibili vie per orientarsi in questo paesaggio complesso è un'alfabetizzazione critica dell'evidenza, e questo forse è uno dei punti fondamentali per i prossimi anni, praticare, e insegnare, la capacità di leggere uno studio in maniera critica, contestualizzarlo nella pratica clinica, saper valutare la sua coerenza interna e integrare le diverse fonti in maniera inter e multidisciplinare.

L'evidenza scientifica continua ad essere, fortunatamente, un processo, e quindi come tale andrebbe analizzata.

Bibliografia

1. Popper K. *The logic of scientific discovery*. London: Hutchinson; 1959.
2. Popper K. *Conjectures and refutations: the growth of scientific knowledge*. 1963.
3. Andrade C. A student's guide to the classification and operationalization of variables in the conceptualization and design of a clinical study: Part 1. *Indian J Psychol Med*. 2021;43(2):177-179. <https://doi.org/10.1177/0253717621994334>
4. Avorn J. In defense of pharmacoepidemiology—embracing the yin and yang of drug research. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2219-2221. <https://doi.org/10.1056/NEJMp0706892>
5. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

6. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.
7. Sackett DL, Wennberg JE. Choosing the best research design for each question. *BMJ*. 1997;315(7123):1636. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7123.1636>
8. Kamper SJ. Types of research questions: descriptive, predictive, or causal. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2020;50(8):468-469. doi:10.2519/jospt.2020.0703. <https://doi.org/10.2519/jospt.2020.0703>
9. Kent P, Cancelliere C, Boyle E, Cassidy JD, Kongsted A. A conceptual framework for prognostic research. *BMC Med Res Methodol*. 2020 Jun 29;20(1):172. doi: 10.1186/s12874-020-01050-7.
10. Fandino W. Formulating a good research question: pearls and pitfalls. *Indian J Anaesth*. 2019;63(8):611-616. https://doi.org/10.4103/ija.IJA_198_19
11. Feldner K, Dutka P. Exploring the evidence: generating a research question: using the PICOT framework for clinical inquiry. *Nephrol Nurs J*. 2024;51(4):393-395.
12. Barroga E, Matanguihan GJ. A practical guide to writing quantitative and qualitative research questions and hypotheses in scholarly articles. *J Korean Med Sci*. 2022;37(16):e121. doi:10.3346/jkms.2022.37.e121. <https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e121>
13. MRCT Center. Exploratory research. In: *Clinical Research Glossary*. Boston, MA: Multi-Regional Clinical Trials Center of Brigham and Women's Hospital and Harvard; 2025. Disponibile all'indirizzo: <https://mrctcenter.org/glossaryterm/exploratory-research/>; ultima consultazione 23/7/2026.
14. Hernán MA. The C-word: scientific euphemisms do not improve causal inference from observational data. *Am J Public Health*. 2018;108(5):616-619. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2018.304337>
15. Cochrane Library. What is PICO? Cochrane Library. Disponibile all'indirizzo: www.cochranelibrary.com/about-pico; ultima consultazione 23/7/2026.
16. Riva JJ, Malik KM, Burnie SJ, Endicott AR, Busse JW. What is your research question? An introduction to the PICOT format for clinicians. *J Can Chiropr Assoc*. 2012;56(3):167-171.
17. Taleb NN. *The black swan: the impact of the highly improbable*. New York: Random House; 2007.
18. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312(7023):71-72. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7023.71>
19. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128(1):305-310. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e318219c171>
20. Ho PM, Peterson PN, Masoudi FA. Evaluating the evidence: is there a rigid hierarchy? *Circulation*. 2008;118(16):1675-1684. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.721357>
21. Mulimani PS. Evidence-based practice and the evidence pyramid: a 21st century orthodontic odyssey. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2017;152(1):1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2017.03.020>
22. Voudouris JC. An evidence iceberg. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2014;145(2):127-128. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2013.12.007>
23. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *BMJ Evid Based Med*. 2016;21(4):125-127. <https://doi.org/10.1136/ebmed-2016-110401>
24. Wallace SS, Barak G, Truong G, Parker MW. Hierarchy of evidence within the medical literature. *Hosp Pediatr*. 2022;12(8):745-750. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2022-006690>
25. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-333. <https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321>
26. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003;349(6):523-534. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030808>

DALL'OSSERVAZIONE ALLA RICERCA: GLI STUDI DI CASO

Sabina Gainotti

Unità di Bioetica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Definizioni ed esempi

Gli studi di caso, che includono *case report* e *case study*, consistono nella documentazione scientifica di singole osservazioni cliniche, con alcune differenze tra le due tipologie.

I *case report* rappresentano in genere una prima esplorazione di un fenomeno clinico nuovo o inatteso che può includere particolari esposizioni, sintomi, segni, interventi o esiti, e sono normalmente utilizzati per condividere informazioni su casi clinici inaspettati o rari, evidenziare particolari sforzi fatti nel trattamento di un paziente, o condividere i risultati di efficacia e sicurezza di studi clinici condotti su un unico paziente.

I *case study* hanno un maggior valore cognitivo, poiché tendono a chiarificare il significato di precedenti singole osservazioni, cercando di precisare il peso di diversi fattori o meccanismi fisiopatologici. I *case study* mirano quindi a descrivere, esplorare e spiegare un fenomeno più generale, con una metodologia di ricerca complessa che include diverse fonti di dati, tra cui interviste, documentazioni, dati di archivio, valutazioni dirette, osservazioni fatte dai partecipanti e artefatti fisici (1).

La distinzione tra *case report* e *case study* è rilevante per orientare i ricercatori nelle scelte sul tipo di pubblicazione. Per semplicità, tuttavia, nelle pagine che seguono, faremo riferimento al solo termine studi di caso per indicare la più piccola unità pubblicabile in letteratura.

I *case series* sono il risultato dell'aggregazione di casi individuali in un'unica pubblicazione (2).

La descrizione di singoli casi in medicina è stata spesso alla base di importanti scoperte (Tabella 1) e ha profondamente influenzato la letteratura medica. Quando nel 1985 l'*American Medical Association* decise di ristampare 51 articoli che avevano significativamente cambiato la scienza e la pratica medica negli ultimi 150 anni, cinque di questi erano studi di caso (3).

Spesso gli studi di caso si basano su osservazioni di tipo retrospettivo, sebbene occasionalmente possano includere osservazioni di tipo prospettico, come, ad esempio, i primi *case report* di anemia falciforme descritti da James Herrick (4).⁵

Una caratteristica unica di queste tipologie di osservazioni è che non sono controllate, non essendo disponibile un confronto con altre osservazioni simili (8).

Da questa "mancanza" discendono domande importanti circa l'attendibilità delle evidenze derivate dagli studi di caso nell'orientare le strategie diagnostiche o terapeutiche da parte dei curanti di fronte a nuovi casi per i quali non esistono pratiche consolidate di diagnosi e cura, le raccomandazioni per la pratica clinica e gli obiettivi conoscitivi nella ricerca scientifica (9).

⁵ Il dott. James Herrick seguì dal 1904 fino al 1907 un paziente che soffriva di anemia e di una malattia multisistemica e presentava globuli rossi allungati, con una particolare forma a mezzaluna o falce, ipotizzando si trattasse di sifilide o di un parassita dei tropici. Nel 1910, infine, pubblicò un *case study* in cui suggeriva che quella presentazione dei globuli rossi, che rimaneva costante indipendentemente dalla preparazione del vetrino, potesse dipendere da un cambiamento nella composizione dei corpuscoli stessi, ponendo per la prima volta una diagnosi di anemia falciforme.

Tabella 1. Ruolo dei case report/series nella letteratura medica (modificato da Murad et al., 2018)

Ruolo	Esempio
Descrivere un nuovo fenotipo o genotipo di malattia	Il primo caso clinico di anemia falciforme (4)
Descrivere un nuovo agente patogeno (microbo, virus o esposizione ambientale)	La scoperta dell'AIDS, avvenuta in seguito all'osservazione di un paziente con malattie correlate all'immunodeficienza che non avrebbe altrimenti avuto motivo di essere immunodeficiente (5)
Descrivere un effetto avverso sconosciuto di un farmaco esistente	Assunzione di talidomide e malformazioni degli arti nelle donne in gravidanza (6)
Descrivere un nuovo trattamento per una condizione nota	Uso del propranololo per il trattamento degli emangiomi infantili (7)

Lo scetticismo circa l'utilità o quantomeno l'affidabilità delle evidenze ricavate dagli studi di caso che ha accompagnato l'ascesa del paradigma della medicina basata sull'evidenza (*Evidence Based Medicine*, EBM) alla fine degli anni Ottanta del secolo scorso, ha determinato nel tempo un calo nel numero di questo tipo di pubblicazioni, calo possibilmente dovuto anche al minor numero di citazioni ricevute da questi articoli e di conseguenza ad un minor *impact factor* per le riviste che li pubblicano (9). Ad esempio, nel 1990 sul *British Medical Journal* erano stati pubblicati 149 studi di caso, e solo 37 nel 2005 (10).

Dibattito epistemologico

In medicina e sanità pubblica vi è disaccordo sul ruolo epistemico degli studi di caso (11,12).

Un punto di vista dominante nel paradigma EBM, è che la forza delle evidenze derivata da singoli casi sia considerata molto bassa poiché l'osservazione di un singolo caso fornisce una conoscenza qualitativa valida solo nel contesto analizzato e non può quindi essere utilizzata per derivare affermazioni causali generali.

Secondo questa prospettiva, le evidenze derivate da segnalazioni di casi clinici e serie di casi clinici possono essere utilizzate per orientare il processo decisionale solo quando non sono disponibili livelli di evidenza superiori: lo studio di caso rappresenta una ricca e consolidata tradizione nella storia delle pubblicazioni mediche, ma una qualità inferiore delle prove nella gerarchia di progettazione degli studi (12).

Alcuni autori sostengono invece che uno studio di caso ben presentato possa avere il potenziale per la generalizzazione a casi simili (11). Questa visione è ben sintetizzata da Opitz et al. in un articolo storico, spesso citato in cui si sottolinea che l'analisi del fenotipo e della sindrome portano dalle manifestazioni del paziente e dalle sindromi alla comprensione dei principi biologici generali che si applicano non solo alla specifica sindrome del paziente, ma anche, in linea di principio, a tutti i pazienti e le sindromi (13).

In base a questa visione, a seconda della domanda di ricerca, la generalizzazione derivante dalla comprensione dettagliata di un singolo caso può essere ugualmente giustificata (o ugualmente errata) quanto quella basata sull'analisi statistica di pochi parametri in una popolazione più ampia (14, 15).

La "pari dignità" delle osservazioni approfondite di casi individuali per l'avanzamento delle conoscenze scientifiche è stata di recente evidenziata da un gruppo di clinici, ricercatori medici e filosofi, che in un articolo pubblicato su *BMJ Evidence Based Medicine*, ha rivolto un appello

comune alla medicina basata sulle evidenze per ampliare la nozione di “evidenza”, includendo, oltre all’osservazione sul se e con quale frequenza un fenomeno accade, tipicamente dimostrata tramite significatività statistica e frequenze relative, una comprensione causale del perché e del come qualcosa potrebbe o non potrebbe accadere, affrontando il problema della causalità in modo più diretto (16).

D’altra parte, gli stessi studi di caso presentano limitazioni, soprattutto in medicina, essendo le informazioni definite, filtrate e interpretate da chi osserva, mentre la narrazione e la prospettiva della persona assistita è tradotta in termini e categorie mediche.

Anche gli studi di caso andrebbero dunque integrati con metodologie qualitative che diano il giusto spazio alla voce delle persone assistite (11).

Ruolo degli studi di caso nell’orientare decisioni nella clinica e raccomandazioni

Uno studio di caso ben presentato offre un resoconto dettagliato e contestualizzato della manifestazione di un evento o di una malattia, della sua evoluzione, del dilemma diagnostico iniziale con la tentata diagnosi, del trattamento iniziale e di lungo periodo, della relazione con eventuali comorbidità, delle motivazioni e della risposta a eventuali modifiche al trattamento.

Le informazioni di cui sopra possono essere particolarmente utili per chi opera nella cura dei pazienti poiché i casi descritti negli studi di caso sono persone del “mondo reale”, con quadri clinici che possono avere aspetti comuni con quelli di altre persone assistite (17).

Gli studi di caso sono fondamentali anche nella disseminazione di nuove tecniche e competenze e possono contribuire a generare nuove evidenze a supporto di approcci nuovi o innovativi all’assistenza clinica (18).

Più dibattuta è la possibilità di basare la formulazione di linee guida e raccomandazioni di pratica clinica sulle evidenze ricavate da studi di caso (19).

Tuttavia, esistono vari esempi di casi in cui le evidenze derivate da studi di caso hanno determinato raccomandazioni per la pratica clinica (20).

È da notare che secondo l’approccio *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) la forza di una raccomandazione non dipende unicamente dalla certezza delle prove ma esistono situazioni paradigmatiche in cui una forte raccomandazione può essere formulata sulla base di evidenze di bassa qualità, ad esempio quando la condizione da trattare può mettere in pericolo la vita (21).

Indicazioni per la redazione degli studi di caso e criteri di valutazione

Gli studi di caso rappresentano una potenziale fonte di dati primari e forniscono informazioni importanti e dettagliate a livello individuale, che spesso negli studi più ampi vengono perse o etichettate come confondenti (22, 23). Eppure, sono proprio i dettagli inclusi negli studi di caso che forniscono informazioni cruciali sulle traiettorie di malattia e consentono di evidenziare pattern comuni nel corso di una malattia o condizione, o eventi e accadimenti insoliti (24).

In alcuni studi la possibilità di utilizzare i risultati di *case report* in modo aggregato si è rivelata promettente e, sebbene gli studi di caso aggregati non sostituiscano metanalisi ben progettate, possono migliorare la conoscenza di alcune aree della medicina clinica e della pratica sanitaria, soprattutto nell’ambito della cronicità, nella diagnosi e gestione di malattie a progressione rapida e nella medicina personalizzata (25).

Un limite all'utilizzo di evidenze derivate da studi di caso per orientare la pratica clinica e informare la progettazione di studi clinici può dipendere dalla loro scarsa qualità (26-27).

Le linee guida per la redazione degli studi di caso *CAsE REport guidelines* (CARE) (28), sviluppate seguendo la *Guidance for Developers of Health Research Reporting Guidelines* (29), forniscono una lista di 13 elementi da considerare nella pubblicazione di uno studio di caso per favorire una presentazione chiara ed esplicita delle informazioni sulla condizione osservata, i risultati clinici, la cronologia, la valutazione diagnostica, gli interventi terapeutici, il *follow-up* e gli esiti, inclusa una voce sulla prospettiva della persona coinvolta e il suo consenso informato.

Oltre alle linee guida per la redazione dei *case report*, Murad *et al.* (8) hanno proposto una metodologia per la valutazione della qualità metodologica degli studi di caso per aiutare chi ne consulta i risultati per orientare la propria pratica a valutarne la qualità metodologica e l'affidabilità.

Tabella 6. Strumento per la valutazione della qualità metodologica degli studi di caso (modificato da Murad *et al.*, 2018)

Ambiti	Domande esplicative principali
Selezione del caso	1. I casi rappresentano l'intera esperienza di chi osserva o il metodo di selezione non è chiaro, al punto che altri casi con una presentazione simile potrebbero non essere stati segnalati?
Accertamento	2. L'esposizione è stata adeguatamente accertata? 3. L'esito è stato adeguatamente accertato?
Causalità	4. Sono state escluse altre cause alternative che potrebbero spiegare l'osservazione? 5. Si è verificato un fenomeno di <i>challenge/rechallenge</i> ? 6. Si è verificato un effetto dose-risposta? 7. Il follow-up è stato sufficientemente lungo da consentire il verificarsi degli esiti?
Reporting	8. I casi sono descritti con dettagli sufficienti per consentire ad altre persone che fanno ricerca di replicare lo studio per consentire ai medici di trarre inferenze relative alla propria pratica?

Le domande 4, 5 e 6 sono pertinenti per i casi di eventi avversi ai farmaci

Dagli studi di caso agli studi originali

La conoscenza di un fenomeno può essere acquisita in due modi diversi. Il primo consiste nella ricerca di similitudini o somiglianze (integrazione), osservando un fenomeno nella sua interezza per un certo periodo di tempo e identificando in seguito le sue somiglianze con altri processi già noti.

Trovare somiglianze con altri fenomeni, in medicina ad esempio con altre malattie, permette di scoprire alcune verità comuni. Il limite di questa tecnica è che si possono fare false ipotesi basate su presunte somiglianze, che potrebbero in realtà non esistere. Questo metodo di acquisizione di informazioni si basa essenzialmente sull'intuizione (17).

L'altro modo per acquisire conoscenza è quello del confronto (differenziazione), in cui due processi vengono confrontati per evidenziarne le differenze. Questo è il processo seguito negli studi o negli studi originali in cui una modalità di trattamento viene confrontata con un'altra modalità di trattamento o con un placebo.

Gli studi di caso sono strumenti utili per generare ipotesi che inducano alla conduzione di studi osservazionali quali studi di coorte, caso-controllo e studi incrociati, nonché studi sperimentali e

sperimentazioni cliniche, a seconda della natura del caso presentato nel report (sia di base che clinico).

La possibilità di aggregare dati ricavati da studi di caso inoltre apre nuovi scenari per il loro utilizzo nella scoperta di rimedi personalizzati “what works and for whom” (30).

Revisione etica degli studi di caso: è sempre necessaria?

La revisione etica di uno studio di caso non dovrebbe riguardare gli aspetti metodologici della pubblicazione ma le modalità di coinvolgimento ed il consenso del paziente.

Il consenso del paziente è un requisito fondamentale indicato nelle linee guida CARE: il consenso alla pubblicazione di uno studio di caso è realmente informato solo quando il paziente o un parente lo ha potuto leggere e approvarne il contenuto. Se il paziente non può dare il suo consenso e i tentativi di trovare un parente che fornisca il consenso per suo conto non hanno successo, gli autori dovrebbero richiedere l'autorizzazione alla pubblicazione a un comitato istituzionale (28).

Il *Committee on Publication Ethics* (CoPE) ha reso disponibili delle linee guida su come garantire il consenso per la pubblicazione di uno studio di caso (31). Queste stabiliscono che le riviste debbano dimostrare l'avvenuta raccolta del consenso, con un'esplicita richiesta di pubblicazione di dati, fotografie e una spiegazione delle implicazioni della pubblicazione di fotografie identificative su riviste open access.

Per quanto riguarda l'approvazione degli studi di caso da parte di un comitato etico ad oggi non esistono regole ben definite. L'approvazione da parte di un comitato etico è sempre incoraggiata quando uno studio riguarda persone umane. Tuttavia, alcuni comitati etici, istituzioni o governi non considerano la segnalazione di singoli casi esaminati nella pratica clinica come “ricerca”, tranne forse nei casi che coinvolgono studi di efficacia.

I comitati etici potrebbero applicare un limite al numero di persone coinvolte (es., 3 o 5) al di sopra del quale una serie di casi può essere considerata ricerca.

Pertanto, potrebbe essere necessaria una valutazione caso per caso, con un ulteriore dialogo con gli autori in caso di ambiguità.

Le riviste dovrebbero chiarire le proprie politiche in merito alle richieste di approvazione etica, e le dichiarazioni necessarie al momento della presentazione e nell'articolo.

Bibliografia

1. Alpi KM, Evans JJ. Distinguishing case study as a research method from case reports as a publication type. *J Med Libr Assoc*. 2019 Jan;107(1):1-5. doi: 10.5195/jmla.2019.615
2. Grimes DA, Schulz KF. Descriptive studies: what they can and cannot do. *Lancet*. 2002;359:145-9. doi:10.1016/S0140-6736(02)07373-7
3. Meyer H, Lundberg G. *Landmark articles in medicine*. Chicago: American Medical Association, 1985.
4. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Arch Intern Med*. 1910;VI:517. doi:10.1001/archinte.1910.00050330050003
5. Gottlieb MS. Discovering AIDS. *Epidemiology*. 1998;9:365-6. doi:10.1097/00001648-199807000-00001
6. Vandenbroucke JP (2003). Thalidomide: an unanticipated adverse effect. *James Lynd Library Bulletin: Commentaries on the history of treatment evaluation*. Disponibile all'indirizzo: <http://www.jameslyndlibrary.org/illustrating/articles/thalidomide-an-unanticipated-adverse-effect>; ultima consultazione 14 luglio 2026.

7. Levy M. Propranolol for infantile hemangiomas. *Global Adv Health Med.* 2012;1(2):14-6. 10.7453/gahmj.2012.1.2.004.
8. Murad MH, Sultan S, Haffar S, *et al.* Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ Evidence-Based Medicine.* 2018;23:60-63.
9. Carey JC. Significance of case reports in the advancement of medical scientific knowledge. *Am J Med Genet A.* 2006 Oct 1;140(19):2131-4. doi: 10.1002/ajmg.a.31449.
10. Gawrylewski A. Case reports: essential or irrelevant? *The Scientist* May 14, 2007. Disponibile all'indirizzo: <https://www.the-scientist.com/case-reports-essential-or-irrelevant-46458>; ultima consultazione 14 luglio 2026.
11. Rocca E, Anjum RL. Causal Evidence and Dispositions in Medicine and Public Health. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Mar 11;17(6):1813. doi: 10.3390/ijerph17061813.
12. Carey JC. The importance of case reports in advancing scientific knowledge of rare diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2010;686:77-86. doi: 10.1007/978-90-481-9485-8_5.
13. Opitz JM, Herrmann J, Pettersen JC, Bersu ET, Colacino SC. Terminological, diagnostic, nosological, and anatomical-developmental aspects of developmental defects in man. *Adv Hum Genet.* 1979;9:71-164. doi: 10.1007/978-1-4615-8276-2_2.
14. Flyvbjerg B. Five misunderstandings about case-study research. *Qual Inq.* 2006;12(2):219-45. <https://doi.org/10.1177/1077800405284363>
15. Gerring J. What is a case study and what is it good for? *Am Polit Sci Rev.* 2004;98:341-354.
16. Anjum RL, Copeland S, Rocca E. Medical scientists and philosophers worldwide appeal to EBM to expand the notion of 'evidence'. *BMJ Evid Based Med.* 2020 Feb;25(1):6-8. doi: 10.1136/bmjebm-2018-111092.
17. Mishra S. Are medical breakthroughs declining - The importance of case reports? *Indian Heart J.* 2015 Dec;67 Suppl 3(Suppl 3): S1-3. doi: 10.1016/j.ihj.2016.01.005. 8
18. Favaloro RG, Effler DB, Groves LK, Sheldon WC, Riahi M. Direct myocardial revascularization with saphenous vein autograft. Clinical experience in 100 cases. *Dis Chest.* 1969 Oct;56(4):279-83. doi: 10.1378/chest.56.4.279.
19. Ponce OJ, Alvarez-Villalobos N, Shah R, Mohammed K, Morgan RL, Sultan S, Falck-Ytter Y, Prokop LJ, Dahm P, Mustafa RA, Murad MH. What does expert opinion in guidelines mean? a meta-epidemiological study. *Evid Based Med.* 2017 Oct;22(5):164-169. doi: 10.1136/ebmed-2017-110798.
20. Lee WA, Matsumura JS, Mitchell RS, Farber MA, Greenberg RK, Azizzadeh A, Murad MH, Fairman RM. Endovascular repair of traumatic thoracic aortic injury: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg.* 2011 Jan;53(1):187-92. doi: 10.1016/j.jvs.2010.08.027.
21. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008 Apr 26;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
22. Young C. Caring for individuals. *Clin Case Rep.* 2013;1:1-2. doi: 10.1002/ccr3.1.
23. Kidd M, Hubbard C. Introducing journal of medical case reports. *J Med Case Rep.* 2007 Feb 2;1:1. doi: 10.1186/1752-1947-1-1.
24. Jackson D, Daly J, Saltman DC. Aggregating case reports: a way for the future of evidence-based health care? *Clin Case Rep.* 2014 Apr;2(2):23-4. doi: 10.1002/ccr3.58.
25. Kidd MR, Saltman DC. Case reports at the vanguard of 21st century medicine. *J Med Case Rep.* 2012;6:156-158. doi: 10.1186/1752-1947-6-156.
26. Kaszkin-Bettag M, Hildebrandt W: Case report on cancer therapies: the urgent need to improve the reporting quality. *Global Adv Health Med.* 2012;1(2):8-10. 10.7453/gahmj.2012.1.2.002.

27. Richason TP, Paulson SM, Lowenstein SR, Heard KJ: Case reports describing treatments in the emergency medicine literature: missing and misleading information. *BMC Emerg Med.* 2009;9:10-10.1186/1471-227X-9-10.
28. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D; CARE Group. The CARE guidelines: consensus-based clinical case reporting guideline development. *J Med Case Rep.* 2013 Sep 10;7:223. doi: 10.1186/1752-1947-7-223.
29. Moher D, Schulz KF, Simera I, Altman DG: Guidance for developers of health research reporting guidelines. *PLoS Med.* 2010, 7 (2): e1000217-10.1371/journal.pmed.100217.
30. Vandembroucke JP. In defense of case reports and case series. *Ann Intern Med.* 2001, 134 (4): 330-4. 10.7326/0003-4819-134-4-200102200-00017.
31. Barbour V on behalf of COPE Council. *Journals' best practices for ensuring consent for publishing medical case reports: guidance from COPE.* Eastleigh: Committee on Publication Ethics; 2016. <https://doi.org/10.24318/cope.2019.1.6>

STUDI CLINICI OSSERVAZIONALI E INTERVENTISTICI

Giovanni Barosi (a), Paolo Bruzzi (b), Carlo M. Petrini (c), Gianni Tognoni (d)

a) Centro per lo Studio della Mielofibrosi, IRCCS Fondazione Policlinico S. Matteo, Pavia

b) già Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Ospedale Policlinico San Martino, Genova

c) Unità di Bioetica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

d) già Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Chieti

Nel loro significato più ampio, gli studi clinici identificano tutte le modalità di ricerca che trattano problematiche sanitarie e coinvolgono persone. Per loro natura essi comportano incertezze e rischi e sono carichi di istanze metodologiche ed etiche. La proposta di classificazione degli studi clinici qui riportata è concepita come supporto per coloro che, a vario titolo, sono coinvolti nel loro disegno, valutazione e conduzione. Il rigore nella classificazione degli studi clinici è un requisito imprescindibile sotto il profilo scientifico, regolatorio ed etico.

Sotto il profilo scientifico, la corretta definizione del tipo di studio è indispensabile per l'aderenza al rigore metodologico su cui lo studio deve fondarsi.

Sotto il profilo regolatorio, la corretta classificazione dello studio ne istanzia l'appropriatezza delle procedure di autorizzazione e di monitoraggio e condiziona la corretta gestione dei risultati.

Sotto il profilo dell'etica, uno studio non adeguatamente disegnato espone le persone a rischi inutili e difficilmente può raggiungere risultati utili per l'avanzamento delle conoscenze e per il bene delle persone, oltre a comportare spreco di risorse.

Le considerazioni precedenti sono particolarmente importanti nella prospettiva del personale di cura che, prima di adottare determinate innovazioni nella propria attività deve poter valutare l'affidabilità dei risultati degli studi a supporto e conoscere i metodi con cui sono stati condotti; nel lavoro di assistenza, inoltre, possono nascere ipotesi da verificare attraverso studi adeguati nel confronto con altri operatori all'interno di team multidisciplinari dedicati. Le stesse considerazioni sono importanti per i/le pazienti ai quali viene prospettata la possibilità di partecipare a ricerche di interesse per la loro condizione, siano esse osservazionali o sperimentali; e sono importanti per i componenti dei Comitati Etici (CE), la cui missione è quella di valutare la scientificità e l'eticità dei nuovi studi, attraverso una analisi accurata della documentazione, in particolare il protocollo di ricerca, che deve riportare informazioni dettagliate circa gli obiettivi di uno studio, il disegno, i criteri di inclusione ed esclusione e la dimensione del campione per garantire la significatività statistica, i potenziali rischi e benefici, oltre che informazioni relative alla protezione dei partecipanti e al consenso informato (vedi Appendice).

Studi osservazionali vs. studi interventistici/sperimentali

La prima distinzione rilevante per una classificazione operativa degli studi clinici riguarda la differenza fra studi osservazionali e studi sperimentali (Tabella 1).

Gli studi osservazionali sono studi nei quali non viene modificato alcun aspetto della pratica corrente, o, se vi sono modifiche, queste non sono legate agli scopi della ricerca ma dovute a motivi contingenti (es. ragioni cliniche, volontà del paziente, problemi organizzativi, ecc.) e comunque non precedentemente pianificati.

Tabella 1. Principali caratteristiche degli studi osservazionali e interventistici/sperimentali

Caratteristica	Studi osservazionali	Studi interventistici
Manipolazione	No (possibile richiesta di procedure aggiuntive non invasive)	Sì
Setting	Mondo reale	Ambienti controllati o anche mondo reale
Causalità	Può identificare correlazioni	Può stabilire/dimostrare nessi di causalità
Valutazione Comitato Etico Indipendente	Sì, sempre	Sì, sempre
Consenso informato del paziente	Sì, con possibili eccezioni per ricerche di pubblico interesse	Sì, sempre
Standard qualitativi	Normale pratica clinica	Dettagliata definizione degli standard di qualità e sicurezza

In pratica, l’inserimento nello studio non dovrebbe comportare per i pazienti alcuna modificazione delle procedure (diagnostiche, terapeutiche, ecc.) cui sono sottoposti. L’unica possibile eccezione è rappresentata da accertamenti o procedure diagnostiche non invasive, che servono ad acquisire informazioni necessarie per lo studio: queste informazioni però non dovrebbero essere utilizzate nella successiva gestione del paziente, pena la introduzione di una componente interventistica nello studio.

La Determina AIFA n. 425 dell’8 agosto 2024, a proposito delle procedure “aggiuntive” (art. 3), stabilisce che:

“Tra le procedure diagnostiche e valutative assimilabili alla pratica clinica corrente rientrano anche [...] eventuali analisi ed esami aggiuntivi coerenti con quelli previsti nella normale pratica clinica per frequenza e tipologia e che non costituiscono un aggravio o un disagio per il paziente” (1).

Gli studi sperimentali sono caratterizzati dal fatto che alcune delle procedure utilizzate sono stabilite in base al protocollo di studio e sono strettamente in relazione agli scopi dello studio. Il termine studio interventistico dovrebbe essere considerato un sinonimo di studio sperimentale.

La distinzione tra studi osservazionali e sperimentali è importante, perché ha ricadute rilevanti sia sul piano dell’etica (a) che su quello metodologico (b):

- a) Il piano dell’etica riguarda, in particolare, l’autonomia e la protezione dei soggetti. Il rispetto di queste caratteristiche è critico negli studi sperimentali, che sono inconcepibili senza i meccanismi di tutela del consenso informato e dell’approvazione da parte di un CE qualificato e indipendente. Negli studi osservazionali, invece, mentre l’approvazione da parte di un CE è sempre e comunque necessaria, la richiesta di ottenimento del consenso informato, per quanto desiderabile dal punto di vista del coinvolgimento dei partecipanti, può essere difficile da attuare e, in alcuni casi, può compromettere le possibilità di portare a termine lo studio. A questo proposito, è utile sottolineare che negli studi osservazionali il consenso riguarda il *trattamento* e l’*utilizzo* dei dati personali, e che questo consenso non ha (e non può avere) valenza universale, tanto che in alcuni casi non si applica (es. registri di sanità pubblica, dati di mortalità, ma anche quegli studi di rilevante interesse pubblico nei quali sarebbe facile ottenere questo consenso da tutti i soggetti inclusi nello studio ecc.). Diverso è il rispetto della *protezione* dei dati personali,

specie se sensibili, che è sempre necessaria e deve essere garantita in egual misura negli studi osservazionali e in quelli sperimentali.

- b) Il piano metodologico riguarda gli standard qualitativi per l'esecuzione degli interventi previsti dallo studio, che devono essere sempre descritti nel protocollo ed eseguiti nel rispetto delle procedure prestabilite. Uno studio sperimentale, che espone i partecipanti a procedure/trattamenti di efficacia non dimostrata (perlomeno in modo definitivo), deve prevedere una descrizione degli standard di qualità e sicurezza più dettagliata di quella richiesta per uno studio osservazionale, che si limita a registrare quanto accadrebbe, comunque, anche in assenza dello studio.

Per gli studi osservazionali occorre considerare che in Italia è in vigore una normativa specifica soltanto per gli studi osservazionali farmacologici.

La Determina AIFA n. 425 dell'8 agosto 2024 contiene "Linea Guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci" (1) e fornisce indicazioni per l'inquadramento metodologico e per le attività regolatorie di conduzione e di valutazione da parte dei comitati etici. Sebbene l'AIFA non abbia competenza su studi che non riguardano il farmaco, nel documento si afferma che la linea guida:

"Può, tuttavia, essere presa quale riferimento anche nelle attività di valutazione degli studi osservazionali non farmacologici, in considerazione dell'analogia impostazione metodologica applicata" (art. 2).

Vale la pena di ribadire la profonda differenza tra le sperimentazioni cliniche senza gruppo di controllo randomizzato, siano esse studi di fase 1 o 2 o studi di efficacia (fase 3) e gli studi osservazionali.

Studi osservazionali

Studi analitici, descrittivi, ecologici

Una prima distinzione degli studi osservazionali è fra studi descrittivi e analitici e riguarda dunque la finalità dell'osservazione.

Gli studi descrittivi si limitano a descrivere caratteristiche o comportamenti della popolazione in studio. Gli studi analitici classificano i soggetti in base a caratteristiche individuali e hanno l'obiettivo di valutare e spesso di dimostrare la presenza di relazioni tra variabili registrate in ogni singolo individuo.

Un caso particolare sono gli studi ecologici, che classificano i soggetti in base a caratteristiche collettive (es. consumo di sigarette nell'area geografica di residenza, prodotto interno lordo della nazione di appartenenza, ecc.), studiando le correlazioni tra le distribuzioni di queste variabili in popolazioni o gruppi di soggetti diversi. In generale gli studi ecologici sono studi descrittivi, ma esiste un disegno di studio sperimentale randomizzato che, a rigore, dovrebbe essere considerato come studio ecologico: il *cluster trial*, nel quale l'unità randomizzata non è il soggetto, ma un gruppo di soggetti (definiti ad esempio in base al centro, o all'area geografica).

Studi prospettici, retrospettivi, trasversali

Per quanto riguarda il periodo di osservazione, gli studi osservazionali sono normalmente divisi in retrospettivi, quando le informazioni raccolte si riferiscono a condizioni o eventi

precedenti l'inizio dello studio, e prospettici, quando invece vengono raccolte informazioni su condizioni/eventi successivi all'inizio dello studio. Molti studi hanno entrambe le componenti, retrospettiva e prospettica. Esistono anche studi trasversali (*cross-sectional*), che rappresentano un tentativo di fotografare la distribuzione di (o il *pattern* di correlazioni tra) diverse variabili in una determinata popolazione, in un certo momento.

Disegni di studi osservazionali: di coorte, caso controllo e trasversale

A seconda del disegno, gli studi osservazionali possono essere distinti in tre categorie:

– *Studi di coorte*

Sono quelli in cui i soggetti sono classificati in base alla presenza o al livello di uno o più potenziali determinanti dell'evento in studio. Il determinante può essere una condizione predeterminata (es. il sesso, la presenza/assenza di una mutazione, o anche una condizione morbosa, classificata in vari stadi/gradi), un'esposizione ambientale, un fattore legato a stile/condizioni di vita (es. fumo di sigaretta, grado di obesità, ecc.) o un intervento terapeutico o preventivo. I partecipanti sono seguiti per un periodo di tempo spesso pluriennale, viene poi valutata e confrontata l'incidenza dell'evento nei vari gruppi di soggetti definiti dal livello del determinante. L'evento può essere rappresentato dalla diagnosi di una condizione morbosa o pre-morbosa in soggetti sani, ma anche dall'evoluzione di una condizione morbosa preesistente (es. progressione di malattia, o peggioramento della disabilità) in pazienti che hanno già la malattia, o, più semplicemente, dal decesso, per qualsiasi causa o per cause specifiche. Gli studi di coorte possono essere retrospettivi o prospettici o anche misti.

– *Studi caso-controllo*

Sono studi nei quali si confronta, in soggetti che hanno sviluppato l'evento di interesse (casi) e in soggetti che non lo hanno sviluppato (controlli), la distribuzione dei potenziali determinanti dell'evento. L'evento può essere la diagnosi di una condizione morbosa, (malattia o evento avverso), una particolare evoluzione della condizione morbosa (progressione/recidiva/decesso, ma anche la guarigione o la lunga sopravvivenza) oppure la rilevazione di un'alterazione strumentale o laboratoristica (es. ipertensione, o sieropositività HIV, o presenza di osteoporosi). I controlli sono soggetti "a rischio" di sviluppare l'evento in studio, ma che non lo hanno (ancora) sviluppato. I determinanti studiati possono essere fattori di rischio anamnestici (es. pacchetti/anno di sigarette, storia familiare, uso di farmaci, pregresse malattie), oppure fattori relativi alla malattia (es: stadio, biologia, durata) o all'individuo (es. obesità, alterazioni di laboratorio, mutazioni ereditarie). Anche gli studi caso-controllo possono essere retrospettivi, prospettici, o misti.

– *Studi trasversali*

In questo terzo tipo di studi, i soggetti non sono selezionati in base alla presenza/assenza di un determinante (studi di coorte) o di un evento (studi caso-controllo), ma rappresentano un campione non selezionato della popolazione di interesse in cui viene studiata la correlazione tra variabili, spesso in modo trasversale (es. *Body Mass Index* e *pattern* mammografico, *pattern* dietetico e pressione arteriosa), certe volte in modo prospettico o retrospettivo (es. professione e mortalità, attività fisica e incidenza di malattie cardiovascolari).

I diversi tipi di studio osservazionale possono avere vantaggi e svantaggi (Tabella 2).

Tabella 2. Vantaggi e limiti degli studi osservazionali

Caratteristica	Studio di coorte	Studio caso controllo	Studio trasversale
Dimensione del campione	Grande	Piccola	
Gruppo di controllo	Non esposti	Difficile da trovare	
Possibile perdita di soggetti al follow-up	Elevata	Possibile <i>bias</i> di selezione dei casi e/o dei controlli	
Intervallo temporale esposizione -malattia	Qualsiasi	Qualsiasi	Basso
Malattie considerate	Frequenti	Rare	
Durata dello studio	Lunga se prospettico	Breve	Breve
Costi	Elevati	Limitati	Limitati

Studi sperimentali

Gli studi sperimentali sono per definizione studi prospettici di coorte poiché includono (e nel caso di studi controllati, confrontano) gruppi di soggetti accomunati dall'esposizione al/i trattamento/i in studio.

Fasi della sperimentazione clinica

Le fasi della sperimentazione clinica sono definite dall'obiettivo primario dello studio.

- *Studi di fase 0*
Hanno l'obiettivo di confermare nell'uomo il meccanismo d'azione molecolare osservato nell'animale, utilizzando per un periodo molto breve dosi molto piccole del farmaco sperimentale in un numero limitato di pazienti.
- *Studi di fase 1*
Studiano gli effetti dell'intervento sperimentale sull'organismo, a prescindere dagli effetti sulla malattia, e in particolare la sua tossicità e sicurezza, di solito variando le modalità di somministrazione/utilizzo (dose, frequenza, durata, tecnica, ecc.). Nel caso di farmaci, ne viene studiata anche la farmacocinetica e, se utile, la massima dose tollerata.
- *Studi di fase 2*
Studiano l'attività dell'intervento sulla malattia, ovvero la sua capacità di modificare aspetti o manifestazioni della malattia potenzialmente correlati con la sua evoluzione (cliniche, strumentali, biochimiche/molecolari o altro), a prescindere dalla sua utilità clinica. L'obiettivo primario è quello di stabilire se esistono i presupposti per avviare i più impegnativi studi di fase 3. Gli studi che valutano la relazione tra dose e attività (dose-risposta) possono essere classificati come studi di fase 1-2.
- *Studi di fase 3*
Valutano l'efficacia dell'intervento, vale a dire la sua capacità (probabilistica) di procurare al paziente quei benefici per cui viene somministrato (altri termini utilizzati: utilità clinica, benefici clinici).
- *Studi di fase 4*
La definizione di studi di fase 4 è meno univoca: in certi casi sono classificati come tali studi osservazionali di farmacovigilanza, mentre in altri permane una componente sperimentale, come quando si valuta l'efficacia e la sicurezza dell'intervento in gruppi di soggetti che non erano stati inclusi negli studi di fase 3 (es. pazienti anziani).

Disegno dello studio

Negli studi controllati randomizzati, i soggetti che ricevono il trattamento sperimentale e i “controlli” sono selezionati dallo stesso gruppo di soggetti che ha accettato di partecipare allo studio, e assegnati al trattamento sperimentale o di controllo con una procedura rigorosamente causale (randomizzazione). Il gruppo nel braccio sperimentale riceve il nuovo trattamento, mentre il gruppo di controllo riceve il trattamento che in quel momento dovrebbe rappresentare lo standard terapeutico per la specifica condizione clinica, ovvero il trattamento che il soggetto riceverebbe se non partecipasse alla sperimentazione clinica.

Negli studi controllati non randomizzati, vengono confrontati due gruppi di soggetti che ricevono trattamenti diversi, ma il trattamento non è assegnato con una procedura casuale. I due (o più) gruppi possono provenire dallo stesso gruppo di pazienti oppure essere stati selezionati in altro centro e/o periodo, ad esempio tra i pazienti inseriti in un registro di patologia.

Negli studi non controllati, tutti i soggetti in studio ricevono il trattamento sperimentale, e i risultati osservati vengono confrontati con dati reali forniti da registri, studi osservazionali o studi sperimentali, se disponibili, oppure con quanto riportato in letteratura per la stessa condizione clinica, ovvero con valori teorici (es. percentuale di guarigioni) che vengono stabiliti arbitrariamente.

Un’assunzione comune è che il disegno definisca automaticamente la fase, per cui, per il semplice fatto di essere o non essere controllata randomizzata, una sperimentazione clinica viene definita di fase 2. Questo fraintendimento è diffuso anche in ambienti e riviste di alto livello scientifico, ma è scorretto, perché uno studio di efficacia (e quindi di fase 3) su una patologia molto rara può ragionevolmente non prevedere un gruppo di controllo randomizzato: non essendo però propedeutico a un successivo studio randomizzato, deve (o dovrebbe) essere sottoposto a verifiche metodologiche molto più stringenti rispetto ad uno studio di fase 2, proprio perché si propone di valutare l’efficacia clinica, misurabile in termini di miglioramento effettivo di salute, e non solo il livello di attività (capacità di indurre determinati cambiamenti nella malattia) di un trattamento.

Altri disegni di studio, che possono essere randomizzati o non controllati, e di fase 2 o 3, sono gli studi prima-dopo e *cross-over*, in cui ogni paziente è controllo di sé stesso, e i già citati *cluster trial*.

Mascheramento

Un criterio non tanto di classificazione, ma di caratterizzazione degli studi clinici, riguarda le procedure per evitare distorsioni nei comportamenti, in particolare, ma non solo, nella valutazione dell’esito (endpoint) in ogni paziente. Si distinguono così studi in doppio cieco, nei quali sia al paziente che al personale che lo ha in cura viene tenuto nascosto il trattamento assegnato, e gli studi in aperto, dove non è prevista alcuna procedura di mascheramento. Il mascheramento, nel caso di sperimentazioni farmacologiche, si realizza con l’uso del placebo⁶, trattamento “inerte” somministrato per mascherare il braccio di assegnazione, mentre è più difficile da realizzare in altre situazioni. Il mascheramento può anche riguardare i ricercatori incaricati di valutare la documentazione clinica di ogni paziente (es. per valutarne la risposta o la progressione) e persino il Comitato (*Data Monitoring Committee*) incaricato di decidere in merito alla prosecuzione o interruzione dello studio.

⁶ Sebbene il placebo consista in una sostanza inerte, la sua somministrazione può avere un effetto sull’andamento clinico del paziente. Si parla infatti di “effetto placebo” per indicare una reazione psicologica, e talvolta anche fisiologica, di un paziente alla somministrazione di un placebo.

Tipo di confronto

Un ultimo criterio di classificazione potrebbe essere quello del tipo di confronto: negli studi “add on” si confronta la terapia sperimentale in aggiunta allo standard terapeutico con il solo standard; negli studi “head-to-head” (testa a testa) si confrontano due trattamenti del tutto diversi. Gli studi che confrontano un trattamento sperimentale con nessun trattamento rientrano nella prima categoria (studi “add on”) e sono accettabili solo se nessun trattamento è considerato uno standard adeguato secondo linee guida.

Studi adattativi

Negli ultimi 15 anni sono stati proposti, e talora utilizzati, vari sviluppi metodologici, in qualche caso molto innovativi. Il più importante riguarda i cosiddetti studi adattativi, nei quali sono previste modificazioni in itinere di vari aspetti dello studio, sulla base di analisi intermedie.

Questa possibilità esiste anche negli studi di fase 2 e 3 tradizionali, ma quasi esclusivamente in relazione alla possibile chiusura precoce dello studio, che può essere decisa, sulla base di regole statistiche prefissate e rigide, quando i risultati ottenuti fino a quel momento rendono inutile e/o inaccettabile sul piano etico la prosecuzione dello studio: per risultati chiaramente negativi, che renderebbero non etico continuare a somministrare un trattamento dannoso o inutile; oppure chiaramente positivi, sufficienti a candidare il trattamento sperimentale come nuovo standard da utilizzare su larga scala, rendendo quindi inaccettabile la randomizzazione tra questo e un trattamento di controllo dimostratosi inferiore. Negli studi tradizionali qualsiasi modifica del protocollo di ricerca richiede un apposito emendamento formale, che deve essere approvato dal CE e può in teoria, se non accuratamente pianificato, minare la validità scientifica dello studio. Negli studi adattativi, invece, le modificazioni, previste come possibilità nel protocollo di ricerca, possono riguardare vari aspetti come, ad esempio:

- la scelta della dose del farmaco o delle modalità di utilizzo dell'intervento;
- i criteri di selezione dei soggetti;
- le dimensioni dello studio;
- la variabile di risposta, o, più frequentemente;
- l'obiettivo dello studio inteso come superiorità o non-inferiorità, sulla base del profilo di sicurezza del trattamento sperimentale osservato nello studio stesso.

La massima espressione degli studi adattativi sono le sperimentazioni “seamless” (senza interruzione), nelle quali è previsto il passaggio, nell'ambito dello stesso studio, da una fase a quella/e successiva/e, con una progressiva selezione della popolazione in studio, e in certi casi anche del dosaggio del farmaco.

Sugli studi adattativi è necessario fare due considerazioni. La prima è che l'ovvio interesse dell'industria farmaceutica ad accelerare e snellire le procedure che portano all'approvazione di un nuovo farmaco è non necessariamente in contrasto con gli interessi della comunità scientifica e soprattutto dei pazienti: questo, però, a condizione che vengano mantenuti adeguati meccanismi di salvaguardia, sia per i pazienti che partecipano alle sperimentazioni cliniche, sia per i pazienti futuri. Questi meccanismi non sono compatibili con un'eccessiva contrazione nei tempi di sviluppo di un trattamento e con una arbitraria semplificazione dei metodi utilizzati. La seconda considerazione riguarda la grande complessità organizzativa degli studi adattativi, che riguarda non solo gli aspetti clinici e laboratoristici, ma anche i CE, chiamati ad approvare inizialmente il protocollo di ricerca, ma anche a monitorare l'evoluzione dello studio in occasione delle decisioni sui cambiamenti da introdurre, anche se questi non implicano emendamenti formali.

La flessibilità degli studi adattativi non si concilia con le rigide regole della statistica alla base delle sperimentazioni cliniche tradizionali, chiamata “frequentista”. Gli studi adattativi usano

spesso la statistica “bayesiana” che riflette i meccanismi decisionali della mente umana e che è sicuramente più flessibile, ma anche considerata con sospetto in molti ambienti. Questa statistica, che permette di coniugare le evidenze sperimentali con le conoscenze già disponibili, è sempre più utilizzata anche al di fuori degli studi adattativi, sia nel disegno di sperimentazioni cliniche, di cui vi sono stati vari esempi nel COVID-19 (2, 3), sia nell’interpretazione di studi su patologie o sottogruppi di pazienti rari (4).

Real World Evidence

Questo termine, che è entrato con prepotenza nel lessico medico-scientifico negli ultimi anni, fa riferimento alla possibilità di utilizzare dati clinici raccolti nell’ambito di studi osservazionali di popolazione per confermare e rendere più affidabili le stime fornite dalle sperimentazioni cliniche sull’efficacia e la sicurezza di nuovi (o vecchi) interventi, o per vicariarle, quando non disponibili, in assoluto o per particolari sottogruppi della popolazione (es. pazienti anziani). Questo tipo di ricerca osservazionale ha un ruolo fondamentale nella valutazione di aspetti di grande importanza che trascendono le possibilità delle sperimentazioni cliniche (o almeno, di molte di esse) e riguardano gli effetti di interventi sanitari nel mondo reale in termini di tossicità/eventi avversi, compliance dei pazienti, pattern di utilizzo e qualità assistenziale.

Sul piano metodologico, gli studi “real world” non hanno niente di diverso dagli studi osservazionali tradizionali, dei quali hanno gli stessi problemi e limiti, in particolare nelle valutazioni di efficacia. In concreto, da un lato l’effettiva rappresentazione dei “risultati” dell’intervento nel mondo reale è spesso discutibile per problemi nella selezione dei partecipanti o nella raccolta dei dati; dall’altro, l’utilizzo di questa rappresentazione per valutazioni comparative di efficacia è gravato da distorsioni spesso insuperabili.

È utile sottolineare che i cosiddetti “big data”, spesso invocati come potente soluzione per le valutazioni di efficacia (eventualmente con il supporto dell’Intelligenza Artificiale) non sfuggono a questi problemi, perché comunque implicano il disegno di uno studio osservazionale. Il disegno di questo studio può talora essere implicito, per l’aura di misteriosa e magica “scatola nera” che ancora circonda l’Intelligenza Artificiale, permettendo così a questi studi di aggirare i vincoli metodologici, di revisione etica e le procedure amministrative cui sono sottoposti gli studi osservazionali “tradizionali”. In realtà, il problema è ancora più ampio, se si pensa ai tanti database dove si incrociano poteri/competenze/proprietari diversi di dati/informazioni e finalità amministrative e cliniche, e alla loro istituzione e utilizzazione da parte di soggetti che producono “evidenze” prive di meccanismi di revisione e dove manca un vero processo di responsabilizzazione.

Riteniamo che le definizioni esplicite della ricerca clinica debbano continuare ad essere obbligatorie e verificabili in modo univoco, per la produzione di conoscenze rilevanti-coincidenti con i diritti dei pazienti (5).

Studi clinici vs. studi epidemiologici

Spesso nella classificazione degli studi il termine “studi epidemiologici” è usato in modo distinto dal termine “studi clinici”. Secondo chi scrive questa distinzione è potenzialmente confondente, poiché molti studi sono difficilmente classificabili nell’una o nell’altra categoria.

L’elemento discriminante tra le due tipologie dovrebbe infatti essere il contesto in cui vengono svolti gli studi e raccolti i dati; tuttavia, studi pensati e condotti in ambito clinico (es. sull’efficacia di interventi terapeutici) utilizzano spesso dati raccolti al di fuori della clinica e, viceversa, studi chiaramente epidemiologici (es. sull’incidenza di specifiche patologie) si basano su dati raccolti

in ambito clinico. Anche l'obiettivo nelle due tipologie può essere sovrapponibile: gli studi osservazionali sull'utilizzo di nuovi strumenti terapeutici hanno tutte le caratteristiche dei classici studi epidemiologici (di coorte), mentre studi clinici approfonditi possono servire per chiarire le conseguenze di un'esposizione, e avere quindi una valenza preventiva.

L'esempio che meglio illumina questa potenziale confusione è quello dei trial di prevenzione, sia primaria che secondaria (gli screening), sempre di grandi dimensioni e spesso condotti a livello di popolazione, in un'ottica quindi prevalentemente epidemiologica ma con gli stessi i metodi e rigore metodologico degli studi terapeutici, e, nel caso degli screening, standard elevati di performance clinica.

Anche il confine tra studi epidemiologici sanitari e studi incentrati su problematiche sociologiche o economiche (es. relazione tra stato socioeconomico e mortalità) è difficile da definire.

Tra ricerca clinica ed epidemiologica esiste una stretta continuità nel processo di produzione di conoscenza, evidente in un'ottica di sanità pubblica, ma anche nell'interpretazione dei risultati dei trial clinici che ne favorisca l'utilizzo "intelligente" nella pratica clinica.

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Linea guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci (Determina n. 425/2024). *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* n. 194, 20 agosto 2024.
2. Denholm JT, Venkatesh B, Davis J, et al. ASCOT ADAPT study of COVID-19 therapeutics in hospitalised patients: An international multicentre adaptive platform trial. *Trials*. 2022;23:1014. doi:10.1186/s13063-022-06929-y
3. Stallard N, Hampson L, Benda N, et al. Efficient adaptive designs for clinical trials of interventions for COVID-19. *Stat Biopharm Res*. 2020;12(4):483–97. doi:10.1080/19466315.2020.1790415
4. Bovis F, Ponzano M, Signori A, et al. Reinterpreting clinical trials in children with multiple sclerosis using a Bayesian approach. *JAMA Neurol*. 2022;79(8):821–22. doi:10.1001/jamaneurol.2022.1735
5. Cavaleri M, Alves de Sousa CM, Hacker A, et al. A roadmap for fostering timely regulatory and ethics approvals of international clinical trials in support of global health research systems. *Lancet Glob Health*. 2025;13(4):e769–77. doi:10.1016/S2214-109X(24)00515-1

Bibliografia di approfondimento

- Ranganathan P, Aggarwal R. Study designs: Part 1 - An overview and classification. *Perspect Clin Res*. 2018;9(4):184-86. doi:10.4103/picr
- Aggarwal R, Ranganathan P. Study designs: Part 2 - Descriptive studies. *Perspect Clin Res*. 2019;10(1):34-36. doi:10.4103/picr
- Ranganathan P, Aggarwal R. Study designs: Part 3 - Analytical observational studies. *Perspect Clin Res*. 2019;10(2):91-94. doi:10.4103/picr
- Aggarwal R, Ranganathan P. Study designs: Part 4 - Interventional studies. *Perspect Clin Res*. 2019;10(3):137-39. doi:10.4103/picr
- Aggarwal R, Ranganathan P. Study designs: Part 5 - Interventional studies (II). *Perspect Clin Res*. 2019;10(4):183-86. doi:10.4103/picr
- Ranganathan P, Aggarwal R. Study designs: Part 6 - Interventional studies (III). *Perspect Clin Res*. 2020;11(1):47-50. doi:10.4103/picr.PICR_209_19

SCELTA DEL DISEGNO DI RICERCA

Sabina Gainotti

Unità di Bioetica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Vantaggi e limiti dei diversi disegni di ricerca

Tutti i tipi di disegni di ricerca presentano vantaggi e svantaggi. Tuttavia, non tutti i disegni sono adatti ad ogni studio.

Un esempio spesso citato per illustrare vantaggi e limiti delle diverse tipologie riguarda la scelta del disegno più adatto ad indagare la possibile relazione tra l'assunzione della terapia ormonale sostitutiva post-menopausale nelle donne e il successivo sviluppo di carcinoma endometriale uterino (1).

Per indagare la possibile relazione si può decidere di condurre uno *studio osservazionale* o *sperimentale*.

I diversi tipi di disegno non sono considerati uguali in quanto a capacità di produrre solide prove di efficacia.

Gli studi randomizzati e controllati sono generalmente classificati in cima alla gerarchia delle prove, seguiti dagli studi di coorte e caso-controllo, mentre gli studi osservazionali descrittivi sono classificati ad un livello inferiore.

Non sempre però il ricercatore potrà avvalersi del disegno con il livello di prove più elevato, per problemi concreti di fattibilità e per importanti problematiche di etica. In molti casi, dunque, la selezione di un altro disegno di ricerca sarà accettabile e giustificato.

Studio osservazionale

Lo studio osservazionale può essere descrittivo o analitico.

Studio descrittivo

Nello studio descrittivo, si esaminano le cartelle cliniche di tutte le pazienti a cui è stato diagnosticato un carcinoma endometriale per verificare se abbiano una storia di terapia ormonale post-menopausale.

Vantaggi: lo studio descrittivo potrà darci una misura dell'associazione in una determinata popolazione.

Limiti: la scoperta che molte donne con carcinoma endometriale hanno una storia di terapia ormonale sostitutiva non può portare a conclusioni definitive. L'associazione potrebbe semplicemente indicare che la terapia ormonale sostitutiva è ampiamente utilizzata dalle donne in quella comunità, che abbiano o meno sviluppato un carcinoma endometriale.

Uno studio di questo tipo sarà dunque utile, ma non definitivo: potrà indicare se siano necessari ulteriori studi per confermare o meno il proprio risultato e le informazioni sulla forza dell'associazione saranno utili nella progettazione di ulteriori studi analitici.

Studio analitico

Uno studio analitico potrà essere trasversale o longitudinale:

- Nello *studio trasversale* sarà studiata la storia clinica di tutte le donne in postmenopausa ricoverate in ospedale in un periodo di tempo definito. Per ciascuna donna ricoverata si registrerà il dato relativo all'assunzione o meno di una terapia ormonale e allo sviluppo o meno di un carcinoma endometriale.

Vantaggi: questo studio può essere condotto rapidamente. Fornisce maggiori evidenze rispetto al semplice studio descrittivo.

Limiti: i due gruppi di donne potrebbero non essere del tutto comparabili.

- In uno *studio longitudinale*, l'osservazione potrà essere di tipo *prospettico* o *retrospettivo*.
 - Nello studio *prospettico* si seguirà per un determinato periodo di tempo una coorte di donne in postmenopausa composta da due gruppi: un gruppo che stia ricevendo terapia ormonale sostitutiva e un altro gruppo che non la stia ricevendo.
 - Nello studio *retrospettivo* si adotterà un disegno caso-controllo: saranno identificati due gruppi di donne con caratteristiche simili, uno composto da donne che hanno recentemente sviluppato un tumore dell'endometrio (casi) e uno con donne che non hanno sviluppato un tumore dell'endometrio (controlli). Per valutare la storia di esposizione verrà determinato l'uso della terapia ormonale sostitutiva in ciascuna donna del gruppo dei casi e del gruppo dei controlli.

Vantaggi: quest'ultimo tipo di studio può essere condotto in tempi relativamente rapidi.

Limiti: i due gruppi potrebbero non essere ancora comparabili e l'esito influenzato da altre variabili difficili da escludere.

Studio sperimentale

Nel condurre uno studio sperimentale o interventistico, i ricercatori potranno selezionare un disegno *randomizzato* o *non randomizzato*:

- Nello studio **randomizzato** controllato le donne in postmenopausa identificate all'interno di una popolazione saranno assegnate in maniera casuale a un gruppo di studio che riceverà terapia ormonale sostitutiva, oppure a un gruppo di controllo che riceverà un placebo. Entrambi i gruppi saranno seguiti prospetticamente per determinare quante donne svilupperanno un cancro dell'endometrio.

Vantaggi: questo studio, se condotto con successo, fornirà una risposta più definitiva al quesito di ricerca.

Limiti: lo studio solleva importanti preoccupazioni dal punto di vista etico in quanto implica la somministrazione di un placebo alle donne nel gruppo di controllo. La dimensione campionaria dovrà essere elevata data l'incidenza relativamente bassa della malattia, il lungo follow-up a causa del lungo periodo di latenza prima dello sviluppo della malattia e la possibilità di scarsa compliance o perdita al follow-up da parte delle partecipanti.

- Nello studio con disegno controllato *non randomizzato* l'assegnazione ai due gruppi non sarà casuale ma dipenderà dalla libera scelta delle partecipanti.

Vantaggi: potrebbe essere più semplice da condurre e consentirebbe alle donne di fare una scelta informata,

Limiti: si dovranno considerare altre possibili variabili che potrebbero influenzare l'esito, poiché i due gruppi potrebbero non essere comparabili.

Dal quesito al disegno di ricerca: i criteri FINER

Nella scelta del disegno di ricerca si dovrà sempre trovare un compromesso tra ciò che è ideale e ciò che è realmente fattibile. In questo, come in altri contesti, la perfezione non deve essere “nemica del bene”.

Dunque, nella scelta del disegno di ricerca si dovrà selezionare quello che premetta di rispondere in modo affidabile alla propria domanda di ricerca e sia allo stesso tempo fattibile.

Nella pianificazione di una ricerca, l'argomento deve essere circoscritto e il quesito di ricerca ben definito. Si deve cercare di resistere alla tentazione di ampliare l'ambito di indagine oltre ciò che può essere realisticamente indagato: più il quesito è definito, migliore sarà il progetto.

Peter Medawar, premio Nobel britannico, ha descritto la ricerca scientifica come “l'arte del solvibile” (2), intendendo con questo che l'arte della ricerca consiste nel rendere un problema risolubile trovando modi per arrivarci e definendo domande di ricerca a cui si possa rispondere.

Più in generale, prima di intraprendere un progetto di ricerca, ci si deve chiedere se lo studio che si vuole avviare sia fattibile, interessante, innovativo, etico e rilevante, in linea con i criteri FINER (in inglese *Feasible, Interesting, Novel, Ethical, Relevant*) (3):

- *Fattibilità*

Si deve essere ragionevolmente certi che la ricerca possa essere svolta e portata a termine. A seconda del tipo di ricerca si dovranno considerare, tra gli altri, i seguenti aspetti:

- possibilità e capacità del gruppo di ricerca di coinvolgere il numero di partecipanti richiesti per rispondere alla domanda di ricerca entro i tempi previsti.
- disponibilità presso la struttura che ospita il gruppo di ricerca e le strutture partner di attrezzature, materiali ed altri requisiti richiesti per svolgere la ricerca.
- competenze del gruppo di ricerca.
- costi della ricerca e risorse finanziarie disponibili.
- possibilità di realizzare gli obiettivi prefissati. Gli obiettivi della ricerca non devono essere troppo numerosi o ambiziosi. È sempre consigliabile stabilire un obiettivo primario attorno al quale sviluppare il piano di studio, eventualmente da integrare con obiettivi secondari.

- *Interesse*

L'argomento di ricerca deve essere di interesse per la comunità scientifica.

- *Novità*

La ricerca deve poter fornire nuove informazioni, per questo il gruppo di ricerca deve conoscere la letteratura più aggiornata sull'argomento. “Nuovo” non significa necessariamente che la ricerca non debba essere mai stata condotta in precedenza, ma ci si deve chiedere se il nuovo studio contribuirà al corpus di conoscenze esistenti. Il contributo

potrà essere di tipo confermativo, oppure potrà disconfermare o aggiungere elementi conoscitivi ai risultati precedenti.

– *Etica*

Le questioni di etica devono essere poste già a partire dalla scelta dell'argomento e nella pianificazione della ricerca stessa. Se l'argomento di ricerca prevede la sperimentazione su persone, è necessario considerare le seguenti questioni:

- Se si sta sperimentando una nuova terapia o procedura devono essere disponibili dati da studi su animali e su numeri limitati di soggetti umani che ne confermino la sicurezza.
- Le evidenze a supporto devono suggerire che l'intervento in studio possa essere superiore alle alternative attualmente disponibili.
- Non è giustificabile condurre studi clinici su terapie che difficilmente saranno disponibili per le persone nel paese o nella comunità in cui sono studiate. Farmaci che probabilmente non saranno accessibili o non commercializzabili non dovrebbero essere testati su una determinata popolazione.
- La ricerca non deve essere in conflitto con i valori culturali, morali, religiosi e legali della comunità in cui viene svolta.
- Se si prevede la sperimentazione su persone per le quali non sono prevedibili benefici diretti, la ricerca dovrebbe essere condotta solo se le informazioni raccolte potranno far progredire la conoscenza scientifica e la pratica medica e le informazioni non possono essere ottenute altrimenti, ad esempio attraverso la sperimentazione animale.
- La ricerca che prevede la sperimentazione su animali dovrebbe essere giustificata. Sistemi biologici in vitro o modelli di simulazione al computer dovrebbero essere considerati, ove possibile, come sostituti della ricerca animale. Gli esperimenti sugli animali devono essere rilevanti per il progresso della conoscenza o rappresentare un passaggio essenziale prima della sperimentazione umana.

– *Rilevanza*

La ricerca deve avere il potenziale per far progredire la conoscenza scientifica, avere implicazioni per la gestione clinica, influenzare politiche sanitarie o orientare ulteriori ricerche.

Perfezionamento del quesito di ricerca

Dopo aver scelto di adottare un disegno appropriato e fattibile per affrontare il proprio argomento di ricerca, è spesso necessario riesaminare, ridefinire e perfezionare la domanda di ricerca a cui il disegno di ricerca deve rispondere con precisione. Riprendendo l'esempio della relazione tra terapia ormonale sostitutiva in post-menopausa e il successivo sviluppo di carcinoma endometriale, la domanda generale di ricerca potrà essere: "la terapia ormonale sostitutiva in post-menopausa predispone le donne a sviluppare il carcinoma endometriale?"

Tuttavia, per orientare il disegno di ricerca, la domanda dovrebbe essere formulata in modo più specifico, indicando ad esempio se la terapia ormonale sostitutiva sia composta di soli estrogeni o di estrogeni in combinazione con un progestinico, e definendo la durata di assunzione della terapia. La diagnosi di carcinoma endometriale potrebbe essere specificata come confermata o meno a livello istologico.

La domanda dovrebbe quindi essere formulata nel modo seguente: "la terapia ormonale sostitutiva in post-menopausa, così come definita per composizione e durata di assunzione, è

associata a un successivo aumento del rischio di carcinoma endometriale confermato a livello istologico?”

Nella progettazione della ricerca una questione molto importante da affrontare per i ricercatori riguarda il campionamento. Non potendo includere l'intera popolazione target, dovranno basarsi sulla popolazione accessibile e selezionare un campione il più rappresentativo possibile di tale popolazione.

La dimensione del campione è una decisione fondamentale da prendere. Se il campione è troppo piccolo, i risultati ottenuti non saranno affidabili, le risorse per la ricerca saranno sprecate e, saranno stati coinvolti soggetti umani inutilmente. Al contrario, un campione troppo ampio prolunga lo studio e lo rende più costoso, senza che vi sia un valore scientifico aggiunto.

Bibliografia

1. Fathalla MF. *A practical guide for health researchers*. Cairo: World Health Organization - Regional Office for the Eastern Mediterranean; 2004. (WHO Regional Publications Eastern Mediterranean Series 30). Disponibile all'indirizzo: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/01e89af6-a30d-466b-8804-3cedba3a19cf/content>; ultima consultazione 19/02/2026.
2. Medawar PB. *The art of the soluble*. 1st ed. London: Routledge; 1967. <https://doi.org/10.4324/9781003221036>
3. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS. *Conceiving the research question designing clinical research*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2007.

PROBLEMI FREQUENTI: CALCOLO DEL CAMPIONE E POTENZA DELLO STUDIO

Flavia Mayer

Farmacoepidemiologia e farmacosorveglianza, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Determinare la dimensione del campione è uno dei passaggi delicati nella progettazione di uno studio sperimentale o osservazionale. Un numero adeguato di partecipanti è fondamentale per garantire che lo studio abbia reali possibilità di rispondere alla domanda di ricerca.

Uno studio troppo piccolo rischia di non evidenziare un effetto clinicamente importante. Uno studio troppo grande, al contrario, può rilevare differenze statisticamente significative ma prive di significato clinico, con spreco di risorse e possibili implicazioni etiche. Per queste ragioni, la numerosità è un elemento centrale che va pianificato con cura, documentato e giustificato.

La formula per il calcolo della numerosità necessaria varia a seconda del disegno dello studio (sperimentale di superiorità, non-inferiorità, equivalenza; osservazionale descrittivo o analitico) e della natura dell'esito considerato (continuo, dicotomico, tempo-evento). Inoltre, la stima dipende da una combinazione di fattori, che devono essere sempre riportati e giustificati nel protocollo, in modo da consentire a chi lo valuta di comprenderne le assunzioni di base:

- l'entità dell'effetto clinico (*effect size*) che si vuole dimostrare;
- il livello di significatività α ;
- la potenza desiderata ($1-\beta$);
- la variabilità dei dati, stimata da studi precedenti o da studi pilota;
- il rapporto fra soggetti nei gruppi a confronto: ad esempio, trattati e non trattati in un trial randomizzato e controllato (*Randomized Controlled Trial*, RCT), esposti e non esposti in uno studio di coorte, casi e controlli in uno studio caso-controllo.

Di seguito, riportiamo il calcolo del *sample size* per uno studio sperimentale di superiorità con *outcome* dicotomico, ad esempio uno studio che confronti un nuovo trattamento con lo standard di cura.

In questo caso, alla base della dimensione campionaria vi è il confronto tra due ipotesi:

- *Ipotesi nulla (H_0)*
nessuna differenza o nessun effetto del nuovo trattamento.
- *Ipotesi alternativa (H_1)*
esistenza di una differenza minima di interesse clinico del trattamento sperimentale (che si desidera dimostrare).

Rispetto a queste ipotesi, quando si conduce uno studio si accetta di commettere due possibili tipi di errore con una probabilità rispettivamente pari ad α e β :

- *Errore di tipo I (α)*
concludere che vi sia una differenza quando in realtà H_0 è vera (e cioè che la differenza osservata sia dovuta al caso).
- *Errore di tipo II (β)*
non rilevare una differenza reale come statisticamente significativa, quando H_1 è vera.

Il complemento a uno dell'errore di II tipo ($1-\beta$) è la *potenza statistica*, che rappresenta la probabilità di rifiutare l'ipotesi nulla quando l'ipotesi alternativa è vera e pari a un valore specifico.

Nel nostro esempio poniamo che la risposta attesa per un esito ipotetico nel gruppo di controllo sia il 30% e che la risposta attesa nel gruppo trattato sia il 50% (quindi l'effetto clinico che si vuole cogliere è una differenza del 20%). Fissiamo $\alpha = 0,05$, la potenza desiderata = 80% e assumiamo un rapporto 1:1 tra trattati e non trattati.

Nel caso di un *outcome* binario che si manifesta con una probabilità p , la *variabilità dei dati* è intrinseca alle proporzioni stesse ed è data da $p(1-p)$. In questo esempio:

- per il gruppo di controllo, $\text{Var}_0 = 0,30 \times 0,70 = 0,21$;
- per il gruppo trattato, $\text{Var}_1 = 0,50 \times 0,50 = 0,25$.

Inserendo questi valori nella formula del calcolo campionario:

$$n = \frac{\left(\frac{Z_{\alpha} + Z_{\beta}}{2} \right)^2 (p_0 (1 - p_0) + p_1 (1 - p_1))}{(p_0 - p_1)^2}$$

dove:

- p_0 = proporzione attesa nel gruppo di controllo,
- p_1 = proporzione attesa nel gruppo trattato,
- α = livello di significatività ($0,05 \rightarrow Z_{1-\alpha/2}=1,96$)
- β = probabilità di errore di II tipo ($0,20 \rightarrow Z_{1-\beta}=0,84$),
- p_1-p_0 = differenza clinicamente rilevante che si intende dimostrare

risultano necessari circa 93 pazienti per gruppo.

Come leggere questo risultato in pratica? Per la definizione di potenza, significa che, se il vero effetto fosse proprio quello ipotizzato, 20 punti percentuali di differenza o più ampio, con 93 pazienti per gruppo avremmo l'80% di probabilità di ottenere un test statisticamente significativo ($p \leq 0,05$).

Di seguito alcune osservazioni sui fattori specificati nella formula.

Il livello di significatività α viene tradizionalmente fissato al 5%, ma in alcuni contesti può essere opportuno adottare valori più stringenti (es. 1% o inferiori). È il caso di studi in cui un falso positivo avrebbe conseguenze cliniche rilevanti, come nelle analisi di sicurezza e tossicità. Negli studi nei quali sono previste analisi multiple (es. analisi intermedie, analisi per sottogruppi, analisi per più endpoint) uno dei sistemi per proteggersi dal rischio di un risultato falsamente positivo è quello di correggere il livello di significatività, rendendolo tanto più stringente quanto maggiore è il numero di analisi previste.

Una potenza di almeno 80% è di solito considerata adeguata; in contesti ad alto impatto (oncologia, farmacovigilanza, trial regolativi), nei quali si considera più rischioso non cogliere una differenza quando questa è in effetti presente, si può richiedere un livello di potenza del 90% o più. L'effetto, in questi casi, è che lo studio dovrà avere una numerosità campionaria più ampia.

Mentre parametri come α o la potenza possono essere scelti entro margini convenzionali, l'entità dell'effetto clinico che si intende rilevare deve invece essere sempre esplicitamente giustificata, poiché rappresenta l'assunzione centrale su cui si fonda il calcolo campionario.

Per quanto riguarda il rapporto *trattati/controlli*, in genere il rapporto 1:1 tra gruppo sperimentale e gruppo di controllo è il più efficiente, perché massimizza la potenza a parità di totale. Tuttavia, in alcuni casi si scelgono rapporti diversi, ad esempio 2:1 o 3:1. Le motivazioni possono essere etiche (offrire il nuovo trattamento a più pazienti), pratiche (farmaco sperimentale

scarso o costoso), o metodologiche (maggior interesse a caratterizzare la risposta nel gruppo trattato). Va però ricordato che rapporti diversi da 1:1 riducono l'efficienza: per ottenere la stessa potenza occorre aumentare il campione totale.

Negli studi sperimentali, a partire dal calcolo iniziale del campione, se ci si aspetta che ci sia una quota di pazienti che nel corso dello studio non completano il follow up, la numerosità campionaria deve essere aumentata in maniera corrispondente per compensare la perdita.

Il calcolo campionario è eseguibile con diversi software, sia gratuiti (R, OpenEpi, G*Power) che commerciali (*Power Analysis & Sample Size*, PASS; *Statistical Analysis Software*, SAS; *Statistical software for data science*, STATA; *Statistical Package for Social Science*, SPSS). Oltre al calcolo a priori, come quello fatto con la formula sopra, molti software consentono analisi di sensibilità (quanto cambia il risultato al variare delle ipotesi) e simulazioni, utili quando si vuole visualizzare meglio la relazione tra la numerosità e i diversi fattori inseriti nella formula. Ad esempio, la Figura 1 mostra come la probabilità di rilevare un effetto reale (la potenza) cresce in maniera lineare con l'aumentare del campione, fino a raggiungere la soglia convenzionale dell'80%.

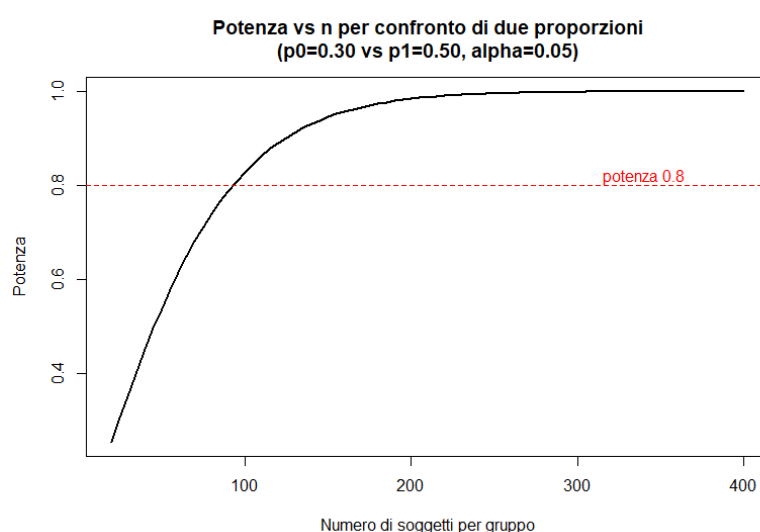


Figura 1. Curva di potenza in funzione della numerosità

La Figura 2, invece, indica come, fissata la potenza all'80%, il numero di soggetti richiesti aumenta rapidamente via via che si riduce l'entità della differenza clinica che si intende mettere in evidenza.

Nell'esempio del calcolo della numerosità campionaria, è stato ipotizzato uno studio sperimentale di superiorità con *outcome* binario. Quando, invece, l'*outcome* è continuo (es. pressione arteriosa, livelli di colesterolo), il calcolo si basa sulla differenza tra medie.

In alternativa a uno studio di superiorità, si possono progettare studi di *non-inferiorità* o di *equivalenza*, che si basano su una diversa ipotesi alternativa e comportano quindi un diverso calcolo della numerosità campionaria. Negli studi di non-inferiorità l'obiettivo è dimostrare che il trattamento non è peggiore dello standard di cura, oltre una soglia clinicamente accettabile; negli studi di equivalenza occorre invece dimostrare che la differenza tra i due trattamenti rientra interamente in un intervallo di tollerabilità intorno all'effetto nullo. Entrambi questi disegni richiedono spesso campioni più ampi, poiché i margini entro cui si accettano le differenze sono più ristretti.

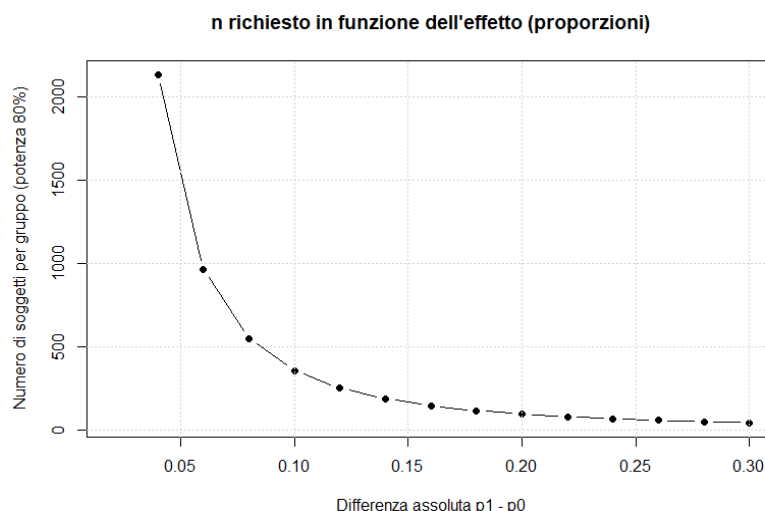


Figura 2. Campione necessario in funzione dell'effetto atteso

Alternativamente a uno studio sperimentale, possono essere condotti studi osservazionali o descrittivi. Se si tratta di *studi osservazionali*, il calcolo della numerosità campionaria segue la stessa logica degli studi sperimentali, ma occorre considerare anche l'eventuale presenza di covariate (potenziali fattori confondenti) nel modello di analisi, che può aumentare il numero minimo di eventi richiesti. La regola empirica dei '10 eventi per variabile indipendente' (EPV rule) rimane un riferimento, anche se approcci più moderni propongono criteri meno rigidi. Se si tratta di *studi descrittivi*, la numerosità si basa sulla precisione desiderata delle stime (es. prevalenza con intervallo di confidenza prefissato).

In conclusione, il calcolo della numerosità campionaria è un passaggio che intreccia statistica, clinica ed etica. Se lo studio è troppo piccolo, i partecipanti corrono rischi senza che si ottengano informazioni utili. Se lo studio è troppo grande, si espongono più persone del necessario a possibili rischi, e si consumano risorse che potrebbero essere destinate ad altri studi. Includere un numero corretto di persone che rientrano nei criteri di inclusione/esclusione, è una condizione etica prima ancora che statistica.

Per questo motivo, il Comitato etico, nel valutare un protocollo, presta grande attenzione a questo aspetto. È importante sottolineare che i metodi descritti si basano sull'approccio statistico frequentista tradizionale, largamente utilizzato nella ricerca biomedica, che fa riferimento a soglie convenzionali di significatività statistica (come il valore di $p \leq 0,05$). Tuttavia, la significatività statistica, da sola, non esaurisce l'interpretazione dei risultati di uno studio: essa va sempre considerata insieme alla rilevanza clinica dell'effetto osservato, alle evidenze già disponibili e al contesto specifico dello studio, in particolare nelle malattie rare, dove campioni limitati rendono queste valutazioni ancora più cruciali.

Bibliografia di approfondimento

Chuang-Stein C, Kirby S, Hirsch I, Atkinson G. The role of the minimum clinically important difference and its impact on designing a trial. *Pharm Stat.* 2011;10:250-256. doi:10.1002/pst.459.

Cochran WG. *Sampling techniques*. New York: Wiley; 1977.

- Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. New York: Routledge; 2013.
- Hopewell S, Chan AW, Collins GS, *et al*. CONSORT 2025 explanation and elaboration: updated guideline for reporting randomised trials. *BMJ*. 2025;389:e081124. doi:10.1136/bmj-2024-081124.
- Julious SA. *Sample sizes for clinical trials*. Boca Raton: CRC Press; 2009.
- Lakens D. Sample size justification. *Collabra Psychol*. 2022.
- Riley RD, Ensor J, Snell KI, *et al*. Minimum sample size for developing a multivariable prediction model: Part I - continuous outcomes. *Stat Med*. 2019;38(7):1262-1275. doi:10.1002/sim.7993.
- Riley RD, Ensor J, Snell KI, *et al*. Minimum sample size for developing a multivariable prediction model: Part II - binary and time-to-event outcomes. *Stat Med*. 2019;38(7):1276-1296. doi:10.1002/sim.7992.
- Vittinghoff E, Glidden DV, Shiboski SC, McCulloch CE. *Regression methods in biostatistics*. New York: Springer; 2012.

RICERCA QUALITATIVA: PRINCIPI E APPLICAZIONI

Annachiara Di Nolfi, Vincenza Di Stefano, Francesca Zambri, Angela Giusti

Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e la Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

La ricerca qualitativa rappresenta un approccio metodologico volto alla comprensione profonda dei fenomeni sociali, privilegiando l'analisi dei significati attribuiti dalle persone alle proprie esperienze (1).

A differenza della ricerca quantitativa, che mira a quantificare fenomeni e a stabilire relazioni causali attraverso variabili oggettive, la ricerca qualitativa valorizza la dimensione soggettiva, contestuale e processuale, muovendosi entro un paradigma interpretativo e costruttivista.

Alla base di questo approccio vi è il riconoscimento della realtà come costruzione sociale: le esperienze individuali e collettive sono viste come il risultato di processi interpretativi, in cui valori, norme e contesti influenzano la percezione e la rappresentazione dei fenomeni (2).

In ambito sanitario, questo si traduce nella possibilità di esplorare non soltanto la malattia come entità biologica, ma anche la salute e la cura come vissuti soggettivi, caratterizzati da significati molteplici e talvolta divergenti rispetto a quelli della prospettiva più comunemente riconosciuta.

La ricerca qualitativa offre, quindi, un contributo fondamentale per comprendere come le persone interpretano concetti centrali quali salute, malattia, cura, assistenza e sostegno e, di conseguenza, come queste interpretazioni plasmino la pratica sanitaria. Grazie ad essa, è possibile intercettare bisogni emergenti e domande che non sempre trovano spazio nei dati epidemiologici, ma che raccontano di problemi di salute reali e spesso nascosti. Permette di esplorare fenomeni complessi, mettendo in luce pratiche quotidiane, ostacoli e dinamiche che prendono forma nei contesti di vita e di cura delle persone.

Inoltre, la ricerca qualitativa integra e arricchisce la ricerca quantitativa, affiancando ai dati numerici e agli indicatori statistici uno sguardo sulle rappresentazioni, sui vissuti e sulle esperienze (3, 4).

Nell'approccio quantitativo i dati sono costituiti da categorie oggettive, espresse in forma numerica; nell'approccio qualitativo, invece, i dati si presentano come categorie soggettive, ricavate dalle cosiddette citazioni *verbatim*, ossia dalle parole e dai racconti delle persone partecipanti. Per quanto riguarda la rappresentatività, nella ricerca quantitativa essa può riferirsi alla popolazione, a condizione che venga utilizzato un campione probabilistico.

Nella ricerca qualitativa, al contrario, si parla di *rappresentatività di fenomeno* (2) e non di popolazione: le persone intervistate contribuiscono a costruire una descrizione soggettiva, articolata sul fenomeno oggetto di studio. Ne consegue che i due approcci rispondono a domande differenti e perseguono finalità diverse: la ricerca quantitativa mira a misurare e generalizzare alla popolazione di riferimento, mentre quella qualitativa punta a comprendere e interpretare il fenomeno (Figura 1).

In definitiva, quando l'obiettivo è comprendere il *cosa*, *come* e *perché* di un fenomeno, e non soltanto il *se* e il *quanto*, l'approccio qualitativo rappresenta lo strumento più adeguato.

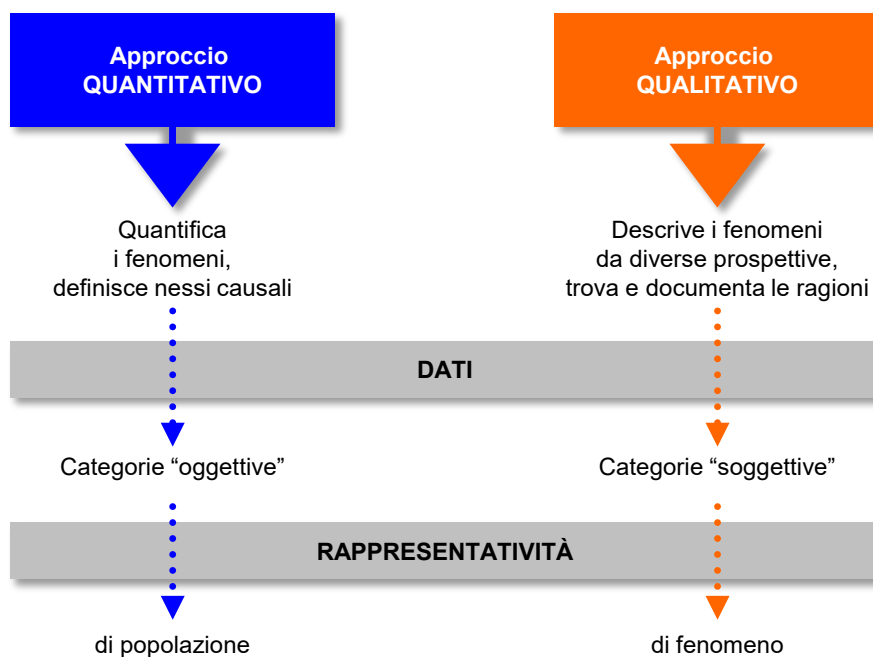


Figura 1. Approccio quantitativo e qualitativo a confronto nella ricerca scientifica

Domande e disegni di ricerca

Nella ricerca qualitativa si adotta una modalità di disegno emergente, che si evolve man mano che il *team* di ricerca assume decisioni sulla base delle nuove informazioni acquisite (5).

Secondo la prospettiva di Sackett e Wennberg (6), la scelta del disegno di ricerca dipende dalla natura della domanda di ricerca. Le domande qualitative mirano a far emergere categorie e costrutti salienti per le persone coinvolte: atteggiamenti, pratiche, preferenze, barriere e facilitatori, processi organizzativi e interazioni con i contesti di cura.

In questo quadro, la soggettività diventa una proprietà del dato e non un limite del metodo: viene trattata come informazione rilevante e governata mediante pratiche di *bracketing* (7) (sospensione del giudizio e del punto di vista preconcepito di chi conduce la ricerca), la validazione da parte del/della rispondente e il confronto tra il gruppo di ricerca. Pur condividendo alcune caratteristiche di base, i modelli di ricerca qualitativa si articolano in diversi approcci.

Gli approcci più consolidati includono (8):

- *Etnografia*
studio approfondito di culture e pratiche sociali nei contesti di riferimento, basato spesso sull'osservazione partecipante e interviste in profondità a informatori e informatrici chiave.
- *Grounded theory*
elaborazione di teorie fondate sui dati raccolti e su una specifica variabile fondamentale, che rappresenta il comportamento messo in atto dalla persona per risolvere un problema, attraverso processi di codifica continua e iterativa.
- *Fenomenologia*
esplorazione dell'essenza e dei significati attribuiti dalle persone alle esperienze vissute.

- *Studio di caso*
analisi intensiva di singoli eventi, gruppi o contesti.
- *Ricerca-Azione Partecipata (RAP)*
percorso partecipativo volto al cambiamento sociale oltre che alla produzione di conoscenza. Questo approccio è particolarmente utile nella promozione della salute, dove si raccolgono dapprima i bisogni di salute di una specifica popolazione attraverso una metodologia qualitativa e, in seguito, si propongono soluzioni partecipate.

Accanto a questi, si colloca la *ricerca qualitativa descrittiva*, che non rientra in una specifica tradizione disciplinare, ma è finalizzata a fornire una rappresentazione fedele dei fenomeni senza l'obiettivo di generare teorie (9). Tutti gli approcci descritti si prestano all'applicazione in diversi ambiti di salute, dalla clinica alla gestione delle emergenze umanitarie (10-17).

Spesso, come già citato precedentemente, la ricerca qualitativa affianca la quantitativa, portando alla nascita dei cosiddetti metodi misti.

La combinazione integrata di approcci qualitativi e quantitativi consente di ottenere comprensioni più complete dei fenomeni o, nel caso di pratiche sanitarie, dei problemi di salute della popolazione. In questo quadro, a seconda dei modi e tempi adottati, possiamo avere (18):

- *Metodo misto esplorativo sequenziale*
FASE QUALITATIVA→FASE QUANTITATIVA per generare variabili/*outcome* e costruire successivamente strumenti e campionamenti quantitativi.
- *Metodo misto esplicativo sequenziale*
FASE QUANTITATIVA→FASE QUALITATIVA per fornire una spiegazione su aspetti specifici, risultati inattesi o non esaustivi emersi in analisi quantitative.
- *Metodo misto concomitante:*
raccolta parallela di dati con l'utilizzo di entrambi gli approcci e integrazione in analisi o interpretazione per convergenza/completezza.

I metodi misti combinano in modo sinergico i punti di forza degli approcci qualitativi e quantitativi, consentendo non solo una visione più completa e articolata dei fenomeni studiati, ma anche una mitigazione dei limiti intrinseci a ciascun metodo considerato singolarmente. Essi sono particolarmente adatti ad essere utilizzati in diversi ambiti clinici e di salute pubblica (19-22).

Campionamento e reclutamento

Nella ricerca qualitativa, la raccolta dei dati può avvenire in contesti differenti e coinvolgendo persone con esperienze eterogenee, così da ottenere una visione del fenomeno quanto più ampia e articolata possibile. L'obiettivo non è tanto la quantità, quanto la ricchezza delle informazioni: per questo vengono selezionati contesti e partecipanti in grado di offrire prospettive significative (1). Spesso questo processo sfrutta il fenomeno dell'iterazione (1), tipico della ricerca qualitativa, che consente di adattare progressivamente il campionamento durante lo studio. In questo modo è possibile arruolare nuove persone partecipanti anche in corso d'opera, evitando di tralasciare punti di vista rilevanti o aspetti inattesi che emergono nel percorso di ricerca. Per il reclutamento (23) si evita il campionamento casuale ma si utilizzano altri metodi di campionamento non-probabilistici, come:

- il campionamento *di convenienza* (7), in cui le persone soggette ad un determinato fenomeno partecipano di propria iniziativa alla ricerca perché hanno qualcosa da dire;

- il campionamento *a palla di neve* (7), in cui alle prime persone partecipanti si richiede di segnalare altre possibili persone con esperienze significative per la descrizione del fenomeno di studio – particolarmente utile per arruolare gruppi difficilmente raggiungibili;
- il campionamento *propositivo* (1), in cui il gruppo di ricerca sceglie deliberatamente le persone da arruolare a seconda di chi può contribuire maggiormente alla descrizione del fenomeno;
- il campionamento *teorico* (7), adottato principalmente nella *Grounded theory*, in cui si arruolano i gruppi in tempi diversi, a seconda dei dati da raccogliere e in funzione della specifica teoria emergente; quindi, solo nel momento in cui la loro rilevanza li rende necessari. Il principale punto di forza di queste tipologie di campionamento consiste nella possibilità di raccogliere informazioni preziose direttamente da chi vive il fenomeno, dando spazio alla loro voce e a ciò che considerano significativo. Il limite, invece, risiede nel rischio che questo tipo di campionamento si concentri su una cerchia ristretta di conoscenti, introducendo potenziali *bias* di selezione (5).

Per quanto riguarda la dimensione del campione (2), a differenza della ricerca quantitativa in cui si considera la rappresentatività e la potenza statistica, nella ricerca qualitativa l'obiettivo è quello di colmare le esigenze informative, arrivando alla cosiddetta *saturazione dei dati* (7). Questo concetto indica il momento in cui la raccolta di ulteriori informazioni non produce nuovi elementi, ma soltanto ridondanza. Di conseguenza, il numero di partecipanti necessari a raggiungere la saturazione varia in base al fenomeno indagato e può differire sensibilmente da una ricerca all'altra.

Metodi di raccolta dati

I principali metodi per la raccolta dei dati nella ricerca qualitativa comprendono (1,24):

- *Interviste individuali in profondità (strutturate, semi-strutturate, non strutturate)*
consentono di esplorare significati personali attraverso un'interazione dialogica con chi intervista, attenta a non orientare le risposte. Le interviste sono guidate da tracce flessibili e dall'uso di domande-stimolo/indizi/probes per l'elicitazione, ossia per rendere esplicite le informazioni da raccogliere.
- *Interviste con foto-stimolo*
in questo caso la discussione è guidata da immagini fotografiche, nuove o già in possesso dei/delle partecipanti. In alcuni casi il gruppo di ricerca chiede ai/alle partecipanti di scattare delle foto e in seguito interpretarle insieme. Questo metodo prende il nome di Photovoice.
- *Focus group*
con 8-12 partecipanti con caratteristiche omogenee tra loro, nei quali la discussione tra pari, facilitata da una facilitazione esperta, permette di far emergere opinioni e rappresentazioni condivise o divergenti. Anche in questo caso vengono utilizzate delle guide, contenenti domande-stimolo/indizi/probes per l'elicitazione.
- *Osservazione partecipante (in cui chi raccoglie i dati partecipa nel contempo alle attività del gruppo osservato) o non partecipante*
per ricostruire processi organizzativi e contesti d'azione, integrando fonti testuali e note di campo.
- *Raccolta di testi e oggetti*
che offre materiali complementari per l'analisi dei significati culturali.

Il ruolo di chi facilita il processo di raccolta dati richiede un approccio centrato sulla persona; il *bracketing* in questa fase è particolarmente importante. Fondamentale è l'accettazione incondizionata dei punti di vista dell'altra persona, empatia e congruenza con ciò che l'altra persona esplicita.

Analisi e interpretazione dei risultati

L'analisi segue un ciclo iterativo che comprende trascrizione, codifica, categorizzazione e sintesi interpretativa dei risultati (1).

La fase di trascrizione permette di trasformare i dati raccolti tramite registrazioni audio e video in veri e propri testi, che verranno utilizzati per la codifica e la categorizzazione.

La fase di codifica e categorizzazione può essere *deduttiva*, quando i risultati ripercorrono le variabili prestabilite oggetto di indagine, e *induttiva* quando i risultati si basano invece su variabili emergenti, nuove e inaspettate. In questa fase possono essere utilizzati sia dei software specifici per l'analisi qualitativa che approcci manuali, come la Long Table Analysis (25), particolarmente utile quando vi è bisogno di stimolare la discussione e il confronto in tempo reale nel gruppo di ricerca.

Nella fase di sintesi, l'obiettivo non è soltanto descrivere i dati, ma produrre interpretazioni che restituiscano la complessità del fenomeno e ne rendano comprensibili le logiche interne. In questa fase è particolarmente importante il confronto nel gruppo di ricerca poiché consente di raggiungere un consenso circa la sintesi dei risultati e la validazione da parte dei/delle rispondenti.

Un aspetto utile a consolidare la qualità degli studi qualitativi è la *triangolazione*, intesa come l'impiego integrato di più metodi, fonti, teorie o ricercatori/ricercatrici nell'analisi dei dati (26). È una strategia finalizzata a rafforzare la credibilità e la solidità delle interpretazioni. Il confronto tra prospettive differenti consente infatti di ridurre i rischi di distorsione legati a *bias* individuali o metodologici, superando i limiti di un singolo approccio e garantendo una visione più ampia e attendibile del fenomeno studiato. La triangolazione può assumere forme diverse: metodologica, quando combina interviste, osservazioni e analisi documentale; delle fonti, quando mette a confronto le testimonianze di partecipanti eterogenei; teorica, quando i dati sono interpretati attraverso più cornici concettuali; e infine del ricercatore/ricercatrice, quando l'analisi viene condotta da più persone esperte per favorire un confronto critico delle interpretazioni. L'adozione di questa strategia non solo arricchisce la profondità della comprensione, ma contribuisce a restituire risultati più sfaccettati, coerenti e trasparenti, accrescendo la robustezza e la credibilità complessiva della ricerca qualitativa (25).

In generale, in tutte le fasi della ricerca, devono essere rispettati dei criteri di qualità (27), misurati con strumenti internazionali, come ad esempio la checklist *Consolidated Criteria for Reporting Qualitative Research* (COREQ) (28) o la *Standards for Reporting Qualitative Research* (SRQR) (29), per supportare la trasparenza e la robustezza dei report qualitativi.

Aspetti etici nella ricerca qualitativa

Nella ricerca qualitativa, la dimensione etica riveste un ruolo centrale, poiché il coinvolgimento diretto delle persone implica una forte attenzione al rispetto della loro voce, delle loro esperienze e delle loro vulnerabilità (30), garantendo al tempo stesso che chi partecipa non sia identificabile attraverso le citazioni riportate nelle pubblicazioni.

La ricerca deve essere condotta basandosi sui principi della bioetica, quali beneficenza, non maleficenza, autonomia e giustizia (31).

Il consenso informato deve essere proporzionato non tanto a rischi fisici, spesso assenti in questi studi, quanto piuttosto a rischi legati alla privacy e all'anonimato, alla sensibilità dei contenuti trattati e all'impatto emotivo che può derivare dalla condivisione di vissuti personali.

È necessario esplicitare finalità, modalità e possibili implicazioni della ricerca, garantendo il diritto al ritiro in qualunque momento senza conseguenze.

Un'attenzione particolare va riservata alle asimmetrie relazionali tra chi raccoglie il dato e chi partecipa: le dinamiche che si instaurano possono influenzare il grado di apertura e di fiducia nelle interazioni. Fondamentale è anche la fase della restituzione dei risultati, che non deve limitarsi a un adempimento formale, ma diventare un momento di dialogo e riconoscimento. Restituire significa valorizzare i contributi dei/delle partecipanti, rendere conto ai portatori d'interesse (istituzioni, professioniste/i, comunità) e favorire l'uso dei risultati per orientare pratiche, politiche e servizi. La restituzione accresce la *accountability* della ricerca e contribuisce a rafforzare il legame tra produzione di conoscenza e miglioramento concreto dei contesti di vita e di cura. In questa prospettiva, gli approcci partecipativi – come la ricerca-azione o la ricerca partecipativa basata sulla comunità – offrono strumenti per andare oltre la semplice osservazione, favorendo processi di co-analisi dei problemi e di co-progettazione delle soluzioni.

Conclusioni

Gli studi qualitativi consentono una comprensione approfondita e contestualizzata dei fenomeni complessi, offrendo interpretazioni orientate all'azione, utilizzando in modo diretto la voce dei soggetti coinvolti. La loro integrazione nei processi di valutazione e decisionali in sanità pubblica non solo arricchisce la comprensione dei problemi, ma contribuisce a orientare politiche e pratiche più inclusive, sensibili alla complessità delle esperienze umane e, in ultima analisi, più efficaci.

Bibliografia

1. Creswell JW. *Research design: qualitative, quantitative, and mixed methods approaches*. 4th ed. Thousand Oaks: SAGE Publications; 2013.
2. Thorne S. *Interpretive description: qualitative research for applied practice*. New York: Routledge; 2025.
3. Pope C, Mays N. Qualitative research: reaching the parts other methods cannot reach: an introduction to qualitative methods in health and health services research. *BMJ*. 1995;311(6996):42-45. doi:10.1136/bmj.311.6996.42.
4. Pope C, Mays N. *Qualitative research in health care*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Publishing/BMJ Books; 2006.
5. Mortari I, Zannini L. *La ricerca qualitativa in ambito sanitario*. Roma: Carocci Editore; 2017.
6. Sackett DL, Wennberg JE. Choosing the best research design for each question. *BMJ*. 1997;315(7123):1636.
7. Polit DF, Beck CT. *Fondamenti di ricerca infermieristica*. Edizione italiana a cura di Palese A. Milano: McGraw-Hill; 2018.
8. Cohen DJ, Crabtree BF. Evaluative criteria for qualitative research in health care: controversies and recommendations. *Ann Fam Med*. 2008 Jul-Aug;6(4):331-9. doi: 10.1370/afm.818.

9. Kim H, Sefcik JS, Bradway C. Characteristics of qualitative descriptive studies: a systematic review. *Res Nurs Health*. 2017;40(1):23-42. doi:10.1002/nur.21768.
10. Di Nolfi A, Giusti A, Canevelli M, *et al*. Dementia among migrants in Italy: a qualitative study of the ImmiDem project. *Ann Ist Super Sanita*. 2024;60(4):264-273. doi:10.4415/ANN_24_04_05.
11. Giusti A, Gawronski O, Maggini M. *Gestione integrata del diabete: indagine qualitativa sulla percezione dell'adeguatezza e sui bisogni informativi*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (Rapporti ISTISAN 09/35).
12. Colaceci S, Apuzzo L, Solfizi M, *et al*. 'They put the baby on me; the life I felt growing inside me was finally taking shape'. Lived experiences of women with vision impairments during pregnancy and motherhood: a phenomenological qualitative study. *Midwifery*. 2023;116. doi:10.1016/j.midw.2022.103535.
13. Colaceci S, Zambri F, Marchetti F, *et al*. 'A sleeping volcano that could erupt sooner or later'. Lived experiences of women with multiple sclerosis during childbearing age and motherhood: a phenomenological qualitative study. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;51. doi:10.1016/j.msard.2021.102938.
14. Giusti A, Marchetti F, Zambri F, *et al*. Breastfeeding and humanitarian emergencies: the experiences of pregnant and lactating women during the earthquake in Abruzzo, Italy. *Int Breastfeed J*. 2022;17(1). doi:10.1186/s13006-022-00483-8.
15. Marchetti F, Preziosi J, Zambri F, *et al*. Health needs and perception of health care quality among asylum seekers and refugees in an Italian local health authority: a qualitative study. *Front Public Health*. 2023;11. doi:10.3389/fpubh.2023.1125125.
16. Zambri F, Marchetti F, Colaceci S, *et al*. Taking care of minor migrants' health: the professionals' perception and training needs. *Ann Ist Super Sanita*. 2020;56(4):470-477. doi:10.4415/ANN_20_04_09.
17. Di Stefano V, Preziosi J, Zambri F, *et al*. Healthcare professionals' perceptions of caesarean section decision-making and the implementation of audit and feedback strategies in the Calabria Region: a qualitative study. *Ann Ist Super Sanita*. 2025;61(3):215-225. doi:10.4415/ANN_25_03_08.
18. Creswell JW, Plano Clark VL. *Designing and conducting mixed methods research*. 2nd ed. Thousand Oaks: SAGE Publications; 2011.
19. de Angelis A, Giusti A, Colaceci S, *et al*. Nurses' reporting of suspect adverse drug reactions: a mixed-methods study. *Ann Ist Super Sanita*. 2015;51(4). doi:10.4415/ANN-15-04-06.
20. Giusti A, Spila Alegiani S, Ciofi degli Atti ML, *et al*. Surgical antibiotic prophylaxis in children: a mixed method study on healthcare professionals attitudes. *BMC Pediatr*. 2016;16(1). doi:10.1186/s12887-016-0739-y.
21. Colaceci S, Giusti A, de Angelis A, *et al*. Medications, "natural" products, and pharmacovigilance during breastfeeding: a mixed-methods study on women's opinions. *J Hum Lact*. 2016;32(2):324-332. doi:10.1177/0890334415619746.
22. Zambri F, Nannavecchia AM, Brescianini S, *et al*. Breastfeeding and presence of the companion of woman's choice during COVID-19 pandemic in Italy. *Epidemiol Prev*. 2023;47(4-5):263-272. doi:10.19191/EP23.4-5.A587.066.
23. Morse JM. Qualitative comparison: appropriateness, equivalence, and fit. *Qual Health Res*. 2004;14(10):1323-1325.
24. Huberman AM, Miles MB. Data management and analysis methods. In: Denzin NK, Lincoln YS, (Ed.). *Handbook of qualitative research*. Thousand Oaks: Sage Publications; 1994. p. 428-444.
25. Krueger RA, Casey MA. *Focus groups: a practical guide for applied research*. 3rd ed. Thousand Oaks, CA: Sage Publications; 2000.

26. Patton MQ. *Qualitative research & evaluation methods*. 4th ed. Thousand Oaks: SAGE Publications; 2015.
27. Mays N, Pope C. Assessing quality in qualitative research. *BMJ*. 2000.
28. Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int J Qual Health Care*. 2007;19(6):349-357.
29. O'Brien BC, Harris IB, Beckman TJ, Reed DA, Cook DA. Standards for reporting qualitative research: a synthesis of recommendations. *Acad Med*. 2014;89(9):1245-1251. doi:10.1097/ACM.0000000000000388.
30. Miles MB, Huberman AM. *Qualitative data analysis*. Thousand Oaks, CA: SAGE Publications; 1994.
31. Renjith V, Yesodharan R, Noronha JA, Ladd E, George A. Qualitative methods in healthcare research. *Int J Prev Med*. 2021;12:20.

REVISIONI SISTEMATICHE

Cristina Morciano (a), Sabina Gainotti (b), Carmine Iorio (b)

a) *Farmacoepidemiologia e farmacovigilanza, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

b) *Unità di Bioetica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Introduzione

Le revisioni sistematiche hanno l'obiettivo di catalogare e valutare la validità metodologica degli studi disponibili e di sintetizzarne in modo efficiente i risultati. Il fine ultimo è fornire una base razionale ai processi decisionali in ambito clinico e di sanità pubblica, a supporto di chi opera in ambito sanitario e di chi prende decisioni nella definizione di politiche sanitarie (1).

Le revisioni sistematiche sono considerate utili per orientarsi tra la moltitudine di studi epidemiologici e clinici, in particolare quelli riguardanti la sicurezza e l'efficacia di farmaci e dispositivi medici, pubblicati ogni anno anche sullo stesso argomento, talvolta controverso.⁷

Negli ultimi anni numerosi enti di finanziamento della ricerca hanno posto maggiore attenzione alla necessità di inquadrare i nuovi studi alla luce delle evidenze disponibili.

In questo senso le revisioni sistematiche rappresentano un utile supporto per definire il razionale delle ricerche presentate.

Brevi cenni storici

Per gli operatori sanitari mantenersi aggiornati e orientarsi tra le numerose pubblicazioni di ricerca biomedica non è mai stato semplice. Già nel XVIII secolo James Lind, nel suo trattato sullo scorbuto (3-5), sottolineava la necessità di escludere una parte rilevante della letteratura all'epoca disponibile per poter giungere a conclusioni più affidabili.⁸

Negli anni Settanta, in un noto editoriale, Archibald Cochrane, tra i fondatori della medicina basata sulle prove, evidenziava come chi esercitava la professione medica non potesse disporre di revisioni affidabili degli studi disponibili (6-8).

Sulla base delle osservazioni di Cochrane, tra gli anni Settanta e Ottanta del Novecento, fu creata ad Oxford un'unità di epidemiologia perinatale, la Oxford Perinatal Epidemiology Unit, con l'obiettivo di realizzare le prime sintesi di evidenze sugli interventi sanitari rivolti alle donne in gravidanza e ai neonati (9).

Negli stessi anni le metodologie di identificazione e valutazione critica degli studi furono progressivamente perfezionate ma solo agli inizi del 2000, con la nascita del *Grading of*

⁷ Complice l'imperativo del 'publish or perish' che lega il numero di pubblicazioni scientifiche dei ricercatori ed il loro l'impact factor alle possibilità di carriera e di finanziamento di progetti di ricerca, l'editoria scientifica negli ultimi decenni ha conosciuto una crescita esponenziale. Basti pensare che nel 1994 Cindy Mulrow (2) stimava che venissero pubblicati ogni anno più di due milioni studi epidemiologici, numero che non ha mai smesso di crescere.

⁸ Lind nel suo testo riporta: "[...] As it is no easy matter to root out prejudices, it became requisite to exhibit a full and impartial view of what had hitherto been published on the scurvy [...] Indeed, before the subject could be set in a clear and proper light, it was necessary to remove a great deal of rubbish [...]" (4).

Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group (10), fu introdotto un approccio strutturato alla valutazione delle evidenze. Nel 2009 Alessandro Liberati, pioniere nella scienza delle revisioni sistematiche, contribuì in modo sostanziale a migliorare la qualità e la trasparenza delle stesse con l'introduzione della checklist *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (11, 12).

Definizioni

Molte sono le definizioni di “revisione sistematica” ad oggi esistenti, tra le più note sicuramente vi è quella proposta da Moher e collaboratori: “studi che raccolgono e sintetizzano le evidenze scientifiche disponibili secondo criteri di eleggibilità predefiniti, al fine di rispondere a quesiti di ricerca chiaramente formulati” (13). Le revisioni sistematiche rappresentano veri e propri progetti di ricerca, basati su un protocollo metodologico esplicito e condotti con l'obiettivo di ridurre al minimo i *bias* (13-15) e fornire risultati affidabili.

È necessario sottolineare, che le revisioni sistematiche sono caratterizzate da una struttura assai rigorosa che include la definizione del quesito di ricerca, i metodi per l'identificazione e la selezione, ovvero stringenti criteri di inclusione ed esclusione, degli studi, la valutazione critica della loro qualità e, quando necessario e appropriato, la sintesi quantitativa dei risultati attraverso una metanalisi (16). Alcune revisioni, come quelle prodotte dalla Cochrane Collaboration, includono inoltre considerazioni sulle implicazioni per la pratica clinica e per la ricerca futura.

Nonostante alcuni autori non riconoscano una differenza tra revisioni sistematiche e narrative (17) è doveroso sottolineare che solo le prime consentono una valutazione oggettiva delle evidenze disponibili mentre le seconde, pur potendo offrire una panoramica utile su un argomento o su aspetti clinici e metodologici, riflettono inevitabilmente il punto di vista dell'autore e non sono adeguate a rispondere a quesiti specifici di efficacia e sicurezza degli interventi sanitari⁹ (17-21).

Le revisioni sistematiche accompagnate da metanalisi aiutano a chiarire l'efficacia e la sicurezza degli interventi sanitari, soprattutto quando i singoli studi forniscono risultati incerti. Ad esempio, studi di piccole dimensioni potrebbero non essere in grado di individuare con precisione l'effetto di un trattamento (22).

La sintesi dei dati proveniente da più studi permette di ottenere stime più affidabili, supportando decisioni cliniche più solide e contribuendo sia all'adozione di interventi efficaci sia all'abbandono di quelli associati a potenziali rischi¹⁰ (22).

L'aumento nel numero delle revisioni sistematiche ha reso necessario lo sviluppo di nuovi strumenti di sintesi, tra cui le revisioni di revisioni, cosiddette *umbrella review* (24) e la presenza di database e piattaforme che consentono di consultare e confrontare le revisioni disponibili. Tra queste ricordiamo la *Cochrane Collaboration* (<https://www.cochrane.org/>), il *Joanna Briggs Institute* (JBI) (<https://jbi.global/>).

⁹ La differenza sostanziale risiede nella documentata coerenza tra evidenze disponibili e conclusioni formulate, concetto spesso indicato come *accountability to the evidence*.

¹⁰ Un esempio, noto nella comunità scientifica, è il caso delle metanalisi che hanno favorito l'introduzione dell'uso routinario dei farmaci trombolitici nei casi di infarto miocardico acuto (23).

Sviluppo di una revisione sistematica

La letteratura scientifica offre numerosi strumenti, checklist e proposte nell'ambito della metodologia delle revisioni sistematiche (25, 26).

In Tabella 1 sono riassunti i principali passaggi nella realizzazione di una revisione sistematica con gli strumenti che possono essere utilizzati.

Tabella 1. Principali passaggi nella realizzazione di una revisione sistematica con gli strumenti che possono essere utilizzati e relativa voce bibliografica (Rif.)

#	Fase del processo	Breve descrizione	Strumenti utili	Rif.
1	Identificazione del bisogno	Valutazione della rilevanza clinica e decisionale della revisione ed evitamento di duplicazioni	Cochrane Library, scoping search	25, 26
2	Definizione della domanda	Formulazione della domanda di ricerca strutturata secondo il framework PICO (PICOS o PICOT)	Framework PICO	27, 28
3	Costituzione del team	Creazione di un team multidisciplinare con competenze cliniche e metodologiche	Linee guida Cochrane	27, 29
4	Proposta, sviluppo e registrazione del protocollo	Proposta formale della revisione e registrazione del protocollo	PROSPERO	30, 31
5	Ricerca sistematica della letteratura	Ricerca esaustiva, trasparente e riproducibile della letteratura scientifica	MEDLINE, Embase, letteratura grigia	27
6	Selezione degli studi	Screening di titoli, abstract e full-text da parte di revisori indipendenti	Covidence, Rayyan, EPPI-Reviewer	32, 33
7	Estrazione dei dati	Raccolta standardizzata dei dati dagli studi inclusi	Covidence, EPPI-Reviewer, RevMan	32, 34
8	Valutazione del rischio di bias	Valutazione sistematica della qualità metodologica degli studi inclusi	RoB 2, ROBINS-I	35, 36
9	Sintesi dei risultati	Sintesi narrativa e/o quantitativa (metanalisi) dei risultati	RevMan, R (meta)	34, 37
10	Valutazione della certezza delle evidenze	Valutazione della certezza complessiva delle evidenze per ciascun esito scelto	GRADE, GRADEpro GDT	27, 38, 39
11	Redazione e pubblicazione	Scrittura e pubblicazione della revisione secondo standard metodologici	PRISMA	11, 12
12	Aggiornamento della revisione	Aggiornamento periodico della revisione sulla base di nuove evidenze	Living Systematic Reviews	27

PICO: Population, Intervention, Comparison Outcome

EPPI: Evidence for Policy & Practice Information Centre

GRADE: Pro GDT Guideline Development Tool

PROSPERO: International prospective register of systematic reviews

Nel “Cochrane handbook for systematic reviews of interventions” sono descritti i principi metodologici e le procedure operative per la conduzione di revisioni sistematiche di qualità elevata (27).

Il primo passaggio consiste nella valutazione della rilevanza clinica della ricerca che si intende condurre.

Questa fase è fondamentale per evitare di ripetere studi già condotti e prevenire lo spreco di risorse.

Avendo valutato la necessità della revisione sistematica, il punto di partenza del processo consiste nella definizione chiara e strutturata della domanda di ricerca, che guiderà tutte le fasi successive¹¹.

Per le revisioni sistematiche, la domanda di ricerca è strutturata, come già visto, secondo il modello PICO (27, 28), acronimo di Popolazione, Intervento (o esposizione), Confronto ed Outcome. Esistono due varianti del PICO: nel caso in cui venga preso in esame anche il disegno degli studi, il modello diventa PICOS; quando invece si considera la dimensione temporale, ad esempio dati raccolti per un periodo di quattro mesi, il modello diventa PICOT (28).

Dopo aver definito la domanda di ricerca, è necessario costituire il gruppo di lavoro. Non è possibile condurre una revisione come singolo autore: la selezione degli studi, l'estrazione dei dati e la loro successiva elaborazione devono essere effettuate in modo indipendente da almeno due revisori, al fine di ridurre il rischio di *bias*.

Inoltre, è necessario che il gruppo di lavoro sia multidisciplinare, con la presenza di esperti in ricerca bibliografica e analisi statistica (27, 29).

La stesura e registrazione del protocollo serve a definire a priori gli obiettivi, i criteri di inclusione ed esclusione degli studi e i metodi di analisi. Il protocollo deve essere registrato, ad esempio sulla piattaforma PROSPERO (*International PROspective Register of Systematic Reviews*), affinché sia garantito il principio di trasparenza e, soprattutto, si eviti il rischio di duplicazione degli studi (30, 31).

Dopo aver registrato il protocollo, inizia la vera e propria fase della ricerca sistematica della letteratura, che deve essere condotta in modo esaustivo, trasparente e riproducibile. Tale fase ha l'obiettivo di identificare tutti gli studi potenzialmente rilevanti attraverso l'interrogazione di più banche dati. Per evitare di trascurare studi importanti è necessario cercare anche nella letteratura grigia, oltre alle banche dati più note. Dopo aver individuato gli studi, questi vengono sottoposti a selezione, mediante uno screening progressivo di titoli ed abstract¹² e, successivamente, dei testi completi. Questa attività deve essere svolta da revisori indipendenti, almeno due, e per questa fase vengono, di solito, utilizzati una serie di software dedicati, tra i più noti e utilizzati ricordiamo: Covidence (<https://www.covidence.org/>), Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>), EPPI-Reviewer (<https://eppi.ioe.ac.uk/cms/er4/>) (32-34).

Questi software (33-35) vengono utilizzati anche nella fase successiva di gestione ed estrazione dei dati.

Dopo aver selezionato gli studi, si procede alla loro valutazione del rischio di *bias* e di qualità metodologica. In questa fase vengono utilizzati una serie di strumenti, ad esempio RoB 2, se gli studi sono randomizzati (35), e ROBINS-I (36) per gli studi non randomizzati. In entrambi i casi, i due strumenti si basano su specifiche domande che consentono una valutazione standardizzata del rischio di *bias*.

Nella fase successiva si procede alla sintesi dei risultati, che può essere effettuata in forma narrativa e, quando appropriato, in forma quantitativa mediante metanalisi (40-42). Non tutte le

¹¹ Come discusso nel Capitolo “Domande di ricerca ed evidenze”, la formulazione della domanda di ricerca rappresenta l'elemento cruciale su cui si fonda l'intera impalcatura della ricerca.

¹² Nella fase di screening di titoli e abstract, la selezione degli studi viene effettuata da due revisori indipendenti, eventuali disaccordi sono risolti mediante il coinvolgimento di un terzo revisore.

revisioni sistematiche comprendono una metanalisi; la scelta di condurre una metanalisi dipende dal grado di omogeneità degli studi inclusi in termini di popolazione, intervento ed esiti. La sintesi quantitativa consente di combinare le stime di effetto degli studi e di ottenere una valutazione complessiva dell'efficacia e sicurezza dell'intervento¹³ (40-45).

A questo proposito è importante distinguere tra le metanalisi che utilizzano solo i risultati pubblicati e quelle che si possono basare sui dati originali, resi disponibili dagli autori. È chiaro che le seconde forniscono garanzie molto maggiori perché permettono di effettuare verifiche di qualità molto più accurate, spesso impossibili sui soli dati pubblicati. Ad esempio, si può valutare se la percentuale di pazienti inseriti in uno studio e non inclusi nelle analisi dei risultati è troppo elevata e/o è differente nei gruppi a confronto, con possibilità di *attrition bias*; se l'analisi si è attenuta al principio dell'*intention to treat*; se vi sono differenze non riportate nelle caratteristiche dei pazienti nei due gruppi; se vi possono essere *bias* nell'attribuzione e classificazione degli eventi.

La disponibilità dei dati originali permette inoltre di condurre analisi che non sarebbero possibili nei singoli studi per problemi di numerosità, ad esempio analisi che valutano l'efficacia del trattamento sperimentale in pazienti con caratteristiche diverse (analisi per sottogruppi) che, se progettate e condotte correttamente, possono fornire risposte molto importanti sul piano clinico.

Tuttavia, per molti studi terapeutici, in particolare quelli con sponsor commerciali, i dati originali non sono resi disponibili.

Dopo l'analisi qualitativa e/o quantitativa dei dati viene eseguita la valutazione della certezza delle evidenze mediante il metodo GRADE¹⁴ che consente di valutare il grado di fiducia nelle stime di effetto prodotte dalla revisione sistematica, con riferimento a ciascun esito (38, 39, 46). In una revisione sistematica la sintesi delle evidenze viene presentata nella "summary of findings table" (27, 47).

La fase finale della revisione sistematica riguarda la redazione e pubblicazione dei risultati, che deve avvenire nel rispetto di standard metodologici condivisi, al fine di garantire i principi di trasparenza e riproducibilità del lavoro. Il *reporting* dei metodi e dei risultati dovrebbe seguire le linee guida PRISMA (48-50)¹⁵.

Considerata la continua produzione di evidenze scientifiche, le revisioni sistematiche richiedono un aggiornamento periodico al fine di confermare la validità delle proprie conclusioni, o, in caso contrario, aggiornarle. In questo contesto si collocano le *Living Systematic Reviews* (27, 51-53), che prevedono un aggiornamento continuo della revisione sulla base delle nuove evidenze disponibili.

¹³ Nella metanalisi, le stime degli effetti possono essere combinate utilizzando modelli a effetti fissi o a effetti random (40). Il modello a effetti fissi presuppone che le differenze tra le stime degli studi siano dovute esclusivamente all'errore di campionamento e che l'effetto reale sia lo stesso in tutti gli studi, tale presupposto viene comunemente valutato utilizzando test di eterogeneità quali il Q di Cochran e l'I² di Higgins (41-45). Il modello a effetti random, al contrario, tiene conto dell'eterogeneità effettiva tra gli studi e stima un effetto medio attorno al quale possono variare gli effetti reali dello studio. In presenza di eterogeneità inspiegabile, i risultati della metanalisi devono essere interpretati con cautela e le potenziali fonti di variabilità devono essere esaminate attraverso analisi di sottogruppi o analisi di sensibilità.

¹⁴ Metodo sviluppato dal GRADE Working Group, ad oggi utilizzato da chiunque crei revisioni sistematiche e lavora nel mondo del policy making (es. WHO).

¹⁵ Una versione italiana è disponibile da: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, *et al.* Linee guida per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi: il PRISMA Statement. *Evidence* 2015;7(6): e1000114.

Conclusioni

Ad oggi, le revisioni sistematiche rappresentano uno strumento fondamentale per la sintesi critica delle evidenze scientifiche e per il supporto ai processi decisionali in ambito clinico e di sanità pubblica. Le revisioni sistematiche garantiscono, attraverso l'adozione di un approccio metodologico rigoroso, trasparente e replicabile, di ridurre il rischio di *bias* e fornire conclusioni, e, nel caso includano una metanalisi, stime affidabili circa l'efficacia e sicurezza degli interventi sanitari.

È necessario sottolineare che l'affidabilità delle conclusioni di una revisione sistematica dipende dalla qualità degli studi inclusi, dal rigore metodologico adottato in ogni fase di sviluppo e, non da ultimo, dalla rilevanza e specificità del quesito di ricerca. L'adozione di standard metodologici condivisi, come GRADE e PRISMA, costituisce un elemento fondamentale per garantire la validità e la riproducibilità delle revisioni sistematiche.

Bibliografia

1. Brignardello-Petersen R, Santesso N, Guyatt GH. Systematic reviews of the literature: an introduction to current methods. *Am J Epidemiol*. 2025;194(2):536-542. doi:10.1093/aje/kwae2327.
2. Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. *BMJ*. 1994;309(6954):597-599. doi:10.1136/bmj.309.6954.597.
3. Bartholomew M. James Lind's Treatise of the Scurvy (1753). *Postgrad Med J*. 2002;78(925):695-696. doi:10.1136/pmj.78.925.695.
4. Lind J. *A treatise of the scurvy*. Edinburgh: Sands, Murray and Cochran for A Kincaid and A Donaldson; 1753.
5. Clarke M. Partially systematic thoughts on the history of systematic reviews. *Syst Rev*. 2018;7(1):176. doi:10.1186/s13643-018-0833-3.
6. Alvarez-Dardet C, Ruiz MT. Thomas McKeown and Archibald Cochrane: a journey through the diffusion of their ideas. *BMJ*. 1993;306(6887):1252-1255. doi:10.1136/bmj.306.6887.1252.
7. Shah HM, Chung KC. Archie Cochrane and his vision for evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(3):982-988. doi:10.1097/PRS.0b013e3181b03928.
8. Cochrane AL. Archie Cochrane in his own words. *Control Clin Trials*. 1989;10(4):428-433. doi:10.1016/0197-2456(89)90008-1.
9. King JF. A short history of evidence-based obstetric care. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2005;19(1):3-14. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2004.09.003>.
10. Atkins D, Best D, Briss PA, *et al.*; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490. doi: 10.1136/bmj.328.7454.1490.
11. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100. doi:10.1371/journal.pmed.1000100.
12. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, *et al.* PRISMA statement per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi degli studi che valutano gli interventi sanitari: spiegazione ed elaborazione. *Evidence*. 2015;7(6):e1000115. doi:10.4470/E1000115.
13. Moher D, Tetzlaff J, Tricco AC, Sampson M, Altman DG. Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. *PLoS Med*. 2007;4(3):e78. doi:10.1371/journal.pmed.0040078.
14. Drucker AM, Fleming P, Chan AW. Research techniques made simple: assessing risk of bias in systematic reviews. *J Invest Dermatol*. 2016;136(11):e109-e114. doi:10.1016/j.jid.2016.08.021.

15. Lunny C, Kanji S, Thabet P, *et al.* Assessing the methodological quality and risk of bias of systematic reviews: primer for authors of overviews of systematic reviews. *BMJ Med.* 2024;3(1):e000604. doi:10.1136/bmjmed-2023-000604.
16. National Collaborating Centre for Methods and Tools. *Anatomy of a systematic review. Fact Sheet.* Hamilton, ON: NCCMT; 2014. Disponibile all'indirizzo: <https://www.nccmt.ca/uploads/media/media/0001/01/f6fc668401918fd42cf8f451ec44a4615647893c.pdf>; ultima consultazione 23/7/2026.
17. Greenhalgh T, Thorne S, Malterud K. Time to challenge the spurious hierarchy of systematic over narrative reviews? *Eur J Clin Invest.* 2018;48(6):e12931. doi:10.1111/eci.12931.
18. Gregory AT, Denniss AR. An introduction to writing narrative and systematic reviews: tasks, tips and traps for aspiring authors. *Heart Lung Circ.* 2018;27(7):893-898. doi:10.1016/j.hlc.2018.03.027.
19. Turnbull D, Chugh R, Luck J. Systematic-narrative hybrid literature review: a strategy for integrating a concise methodology into a manuscript. *Soc Sci Humanit Open.* 2023;7(1):100381. doi:10.1016/j.ssaho.2023.100381.
20. Snyder H. Literature review as a research methodology: an overview and guidelines. *J Bus Res.* 2019;104:333-339. doi:10.1016/j.jbusres.2019.07.039.
21. Paré G, Trudel MC, Jaana M, Kitsiou S. Synthesizing information systems knowledge: a typology of literature reviews. *Inf Manage.* 2015;52(2):183-199. doi:10.1016/j.im.2014.08.008.
22. Basile C, Villaschi A, Maggioni AP. When a meta-analysis can be really useful? *Int J Cardiol.* 2025;436:133423. doi:10.1016/j.ijcard.2025.133423.
23. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet.* 1994;343(8893):311-322.
24. Choi GJ, Kang H. The umbrella review: a useful strategy in the rain of evidence. *Korean J Pain.* 2022;35(2):127-128. doi:10.3344/kjp.2022.35.2.127.
25. Khan KS, Kunz R, Kleijnen J, Antes G. Five steps to conducting a systematic review. *J R Soc Med.* 2003;96(3):118-121. doi:10.1177/014107680309600304.
26. Tawfik GM, Dila KAS, Mohamed MYF, *et al.* A step by step guide for conducting a systematic review and meta-analysis with simulation data. *Trop Med Health.* 2019;47:46. doi:10.1186/s41182-019-0165-6.
27. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, *et al.* (Ed.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5* (updated August 2024). Cochrane, 2024. Disponibile all'indirizzo: www.cochrane.org/handbook; ultima consultazione settembre 2026.
28. University of the West of Scotland. *Formulating a research question. PICO/PICOT/PICOS.* Glasgow UK: University of the West of Scotland. Disponibile all'indirizzo: <https://uws-uk.libguides.com/c.php?g=730595&p=5326895>; ultima consultazione 23/7/2026.
29. Duke University Libraries. *Assemble your team - systematic reviews.* Durham, UK: Duke University; 2026. Disponibile all'indirizzo: <https://guides.mcclibrary.duke.edu/sysreview/team>; ultima consultazione 23/7/2026.
30. Schiavo JH. PROSPERO: An International Register of Systematic Review Protocols. *Med Ref Serv Q.* 2019;38(2):171-180. doi:10.1080/02763869.2019.1588072
31. PLoS Medicine Editors. Best practice in systematic reviews: the importance of protocols and registration. *PLoS Med.* 2011 Feb;8(2):e1001009. doi: 10.1371/journal.pmed.1001009.
32. Kellermeyer L, Harnke B, Knight S. Covidence and Rayyan. *J Med Libr Assoc.* 2018 Oct;106(4):580-3. doi: 10.5195/jmla.2018.513.

33. Park SE, Thomas J. Evidence synthesis software. *BMJ Evid Based Med*. 2018;23(4):140-141. doi:10.1136/bmjebm-2018-110962
34. Seo HJ. Step-by-step guide to meta-analysis of clinical trials using RevMan web version. *J Evid Based Pract*. 2025;1:40-50. doi:10.63528/jebp.2025.00006
35. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898. doi:10.1136/bmj.l4898
36. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. doi:10.1136/bmj.i4919
37. Harrer M, Cuijpers P, Furukawa TA, Ebert DD. *Doing meta-analysis with R: a hands-on guide*. Boca Raton: CRC Press, 2022.
38. Caplan AM, Caplan L. The GRADE method. *Rheum Dis Clin North Am*. 2022;48(3):589-599. doi:10.1016/j.rdc.2022.04.002.
39. Brozek J, Akl E, Falck-Ytter Y, Kunstman P, Meerpohl J, Mustafa R, Nowak A, Oxman A, Santesso N, Wiercioch W. Guideline development tool (GDT) – web-based solution for guideline developers and authors of systematic reviews. *BMJ Qual Saf*. 2013;22(Suppl 1):A82.
40. Dettori JR, Norvell DC, Chapman JR. Fixed-effect vs random-effects models for meta-analysis: 3 points to consider. *Global Spine J*. 2022;12(7):1624-1626. doi:10.1177/21925682221110527.
41. West SL, Gartlehner G, Mansfield AJ, et al. *Comparative effectiveness review methods: clinical heterogeneity*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2010.
42. Borenstein M, Higgins JPT, Hedges LV, Rothstein HR. Basics of meta-analysis: I2 is not an absolute measure of heterogeneity. *Res Synth Methods*. 2017;8(1):5-18. doi:10.1002/jrsm.1230.
43. Kulinskaya E, Dollinger MB, Bjørkestøl K. On the moments of Cochran's Q statistic under the null hypothesis. *Res Synth Methods*. 2011;2(4):254-270. doi:10.1002/jrsm.54.
44. Higgins JPT, Thompson SG, Spiegelhalter DJ. A re-evaluation of random-effects meta-analysis. *J R Stat Soc A*. 2009;172(1):137-159. doi:10.1111/j.1467-985X.2008.00552.x.
45. Deeks JJ, Altman DG, Bradburn MJ. Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in meta-analysis. In: Egger M, Davey Smith G, Altman DG (ed.). *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. 2nd ed. London: BMJ Publishing Group; 2001. p. 285-312.
46. Zeng L, Brignardello-Petersen R, Hultcrantz M, et al. GRADE guidelines 32: GRADE offers guidance on choosing targets of certainty of evidence ratings. *J Clin Epidemiol*. 2021;137:163-175. doi:10.1016/j.jclinepi.2021.03.026.
47. Guyatt G, Yao L, Murad MH, et al. Core GRADE 6: presenting the evidence in summary of findings tables. *BMJ*. 2025;389:e083866. doi:10.1136/bmj-2024-083866.
48. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71.
49. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n160. doi:10.1136/bmj.n160.
50. Arya S, Kaji AH, Boermeester MA. PRISMA reporting guidelines for meta-analyses and systematic reviews. *JAMA Surg*. 2021;156(8):789-790. doi:10.1001/jamasurg.2021.0546.
51. Simmonds M, Elliott JH, Synnot A, Turner T. Living systematic reviews. *Methods Mol Biol*. 2022;2345:121-134. doi:10.1007/978-1-0716-1566-9_7.
52. Khabsa J, Chang S, McKenzie JE, et al. Conceptualizing the reporting of living systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2023;156:113-118. doi:10.1016/j.jclinepi.2023.01.008.
53. Akl EA, El Khoury R, Khamis AM, et al. The life and death of living systematic reviews: a methodological survey. *J Clin Epidemiol*. 2023;156:11-21. doi:10.1016/j.jclinepi.2023.02.005.

APPENDICE
Modello di protocollo
applicabile a studi osservazionali
e studi interventistici non farmacologici

Versione del 30 luglio 2026

Giovanna Floridia (a), Sabina Gainotti (a), Cristina Morciano (b), Luciana Riva (a)

(a) Unità di Bioetica

(b) Centro Nazionale Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci

Il presente template non è applicabile a studi clinici ai sensi del Regolamento (UE) 536/2014 e a indagini cliniche condotte su dispositivi medici o studi delle prestazioni con dispositivi medico-diagnostici *in vitro* ai sensi del Regolamento (UE) 2017/745 e del Regolamento (UE) 2017/746.

PROTOCOLLO DELLO STUDIO

Titolo¹

Numero di versione

Data

Finanziamento

Fonti

Importo

Stato: ☐ approvato ☐ erogato

INFORMAZIONI GENERALI

Promotore²

Nominativo

Affiliazione

Dati di contatto (e-mail e telefono)

Responsabile/i scientifico/i

Nominativo

Affiliazione

Dati di contatto (e-mail e telefono)

Elenco dei Partner

Se applicabile, inserire

Nominativo

Affiliazione

Dati di contatto (e-mail e telefono)

Numero dei Centri partecipanti

Se applicabile, inserire l'elenco dei Centri partecipanti con nominativi e dati di contatto (come allegato).

¹ Se applicabile, il titolo deve seguire lo schema del PICOS (*Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study*), ovvero esplicitando la Popolazione in studio, l'Intervento (oppure l'esposizione, il test in studio), il Confronto (es. l'intervento/esposizione/test), l'Outcome/esito in studio e il disegno dello Studio.

² Una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare e gestire la sperimentazione clinica curandone altresì il relativo finanziamento – Regolamento (UE) 536/2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la Direttiva 2001/20/CE - art. 2. Tale definizione si applica per estensione ad ogni tipo di studio.

Parere del Responsabile per la protezione dei dati personali

Dichiarare se è presente una valutazione del trattamento dei dati personali da parte del Responsabile della protezione dei dati personali (Data Protection Officer, DPO) della struttura di riferimento.

Una valutazione preventiva da parte del DPO è obbligatoria per gli studi di cui l'ISS è promotore e/o responsabile. La stessa deve essere fornita per iscritto e costituire un allegato specifico al protocollo.

Valutazione scientifica

Specificare se lo studio ha già ricevuto una valutazione scientifica e specificare il contesto di tale valutazione, ad esempio partecipazione ad un bando di ricerca.

Approvazione da altro Comitato etico

Specificare se lo studio ha già ricevuto una valutazione da altro Comitato etico.

Sinossi dello studio

(max. 600 parole)

DESCRIZIONE DELLO STUDIO

1. Background e razionale

Specificare il razionale dello studio ed evidenziarne le caratteristiche di originalità e/o innovatività. Se lo studio o studi simili sono stati già condotti giustificare la necessità di ripeterli sulla base della letteratura scientifica disponibile incluse le revisioni sistematiche.

2. Obiettivi dello studio

Descrivere e specificare l'obiettivo primario e gli eventuali obiettivi secondari inclusi gli esiti e il cronogramma di realizzazione.

3. Copertura geografica

Descrivere se lo studio avrà copertura regionale, nazionale o internazionale.

4. Tempistiche

Inserire durata dello studio e data stimata di inizio e fine.³

5. Disegno dello studio

Indicare il disegno dello studio (es. studio descrittivo, osservazionale, di coorte, caso-controllo, di prevalenza, studio interventistico, studio qualitativo, studio mixed-method, ecc.).

6. Metodi

Descrivere i metodi includendo dettagli sufficienti per consentire al CEN di svolgere una valutazione informata sull'adeguatezza dei metodi utilizzati per raggiungere gli obiettivi proposti (es. descrizione della popolazione in studio, metodi di campionamento, fonte dei dati, esposizione/intervento, metodi di analisi dei dati).

Si suggerisce, dove applicabile, di utilizzare strumenti-guida per la scrittura di un protocollo, vedi ad esempio le checklist specifiche per disegno di studio disponibili al sito dell'Equator Network: <https://www.equator-network.org/>

Nel caso di utilizzo di dispositivi medici dichiarare per ogni dispositivo medico utilizzato se lo stesso possiede o meno la marcatura CE ai sensi delle normative cogenti di settore. Qualora il dispositivo medico possieda la marcatura CE è necessario dichiarare che esso non ha subito modifiche sostanziali e non è impiegato per una destinazione d'uso diversa rispetto a quella della marcatura CE per cui è presente sul mercato.

Nel caso di utilizzo di dispositivi medico-diagnostici in vitro dichiarare per ogni dispositivo medico-diagnostico in vitro utilizzato che lo stesso possiede la marcatura CE ai sensi delle normative cogenti di settore; in tal caso è necessario dichiarare che il dispositivo medico-diagnostico in vitro non ha subito modifiche sostanziali e non è impiegato per una destinazione d'uso diversa rispetto a quella della marcatura CE per cui è presente sul mercato. Qualora i dispositivi medico-diagnostici in vitro siano privi della marcatura CE, è necessario specificare che il prodotto è destinato esclusivamente alla ricerca e non a fini diagnostico/terapeutici.

7. Benefici per i partecipanti

Specificare quali sono i benefici attesi per i partecipanti, ed eventuali benefici per la scienza e la comunità.

8. Rischi per i partecipanti ed eventuale copertura assicurativa

Specificare gli eventuali rischi per i partecipanti e se è prevista una copertura assicurativa. In caso allegarla alla documentazione presentata al CEN.

³ Si ricorda che lo studio potrà iniziare solo in seguito all'approvazione dal CEN.

9. Informativa e consenso alla partecipazione allo studio

Descrivere le modalità di raccolta del consenso alla partecipazione allo studio e allegare alla domanda di valutazione copie della informativa e del modulo di consenso alla partecipazione allo studio, oppure specificare perché non è previsto l'utilizzo di tali documenti.

10. Limiti dello studio

Evidenziare gli eventuali limiti dello studio e i metodi adottati per cercare di contenerli.

11. Competenza ed esperienza del gruppo di lavoro

Dichiarare le competenze e l'esperienza del responsabile scientifico e dei componenti del gruppo di lavoro in relazione agli obiettivi che lo studio intende raggiungere e il contributo di ciascuno.

RACCOLTA E GESTIONE DEI DATI E DEI CAMPIONI BIOLOGICI

12. Tipologia del dato e modalità di raccolta e conservazione

Descrivere nel dettaglio il flusso dei dati: quali tipologie di dati saranno raccolti, elaborati e/o generati, se i dati saranno condivisi o resi accessibili e come saranno gestiti e conservati anche dopo la fine del progetto.

Si ricorda che è responsabilità dei ricercatori l'elaborazione di un formale Data Management Plan (DMP) all'inizio del progetto di ricerca relativo a tutti gli aspetti di gestione dei dati personali e non personali.⁴

Qualora disponibile è possibile allegare al presente protocollo il DMP come documento strutturato a parte.

Nel caso di utilizzo di campioni biologici specificarne la tipologia, obiettivi e modalità di raccolta, eventuale trasferimento e conservazione inclusi luoghi e tempi di conservazione/distruzione. Ove presente allegare il Material / Data Transfer Agreement.

13. Trattamento⁵ di dati personali⁶ (anche in forma pseudonimizzata⁷)

Previa consultazione con il DPO della struttura di riferimento in caso di trattamento dei dati personali, dettagliare nel protocollo le misure adottate a tutela dei dati personali dei partecipanti, le finalità del trattamento e le basi giuridiche che legittimano il trattamento dei dati personali.

14. Trattamento di dati genetici⁸

Specificare se è previsto il trattamento di dati genetici.

⁴ Policy sulla gestione dei risultati della ricerca (pubblicazioni scientifiche e dati), approvata dal Comitato Scientifico ISS nella seduta del 9 marzo 2021 disponibile all'indirizzo: <https://www.iss.it/-/policy-sulla-gestione-dei-risultati-della-ricerca-pubblicazioni-scientifiche-e-dati-prodotti-dall-istituto-superiore-di-sanit%C3%A0>

⁵ «trattamento» per il Regolamento (UE) 2016/679: qualsiasi operazione o insieme di operazioni, compiute con o senza l'ausilio di processi automatizzati e applicate a dati personali o insiemi di dati personali, come la raccolta, la registrazione, l'organizzazione, la strutturazione, la conservazione, l'adattamento o la modifica, l'estrazione, la consultazione, l'uso, la comunicazione mediante trasmissione, diffusione o qualsiasi altra forma di messa a disposizione, il raffronto o l'interconnessione, la limitazione, la cancellazione o la distruzione.

⁶ «dato personale» per il Regolamento (UE) 2016/679: qualsiasi informazione riguardante una persona fisica identificata o identificabile («interessato»); si considera identificabile la persona fisica che può essere identificata, direttamente o indirettamente, con particolare riferimento a un identificativo come il nome, un numero di identificazione, dati relativi all'ubicazione, un identificativo online o a uno o più elementi caratteristici della sua identità fisica, fisiologica, genetica, psichica, economica, culturale o sociale;

⁷ «pseudonimizzazione» per il Regolamento (UE) 2016/679: il trattamento dei dati personali in modo tale che i dati personali non possano più essere attribuiti a un interessato specifico senza l'utilizzo di informazioni aggiuntive, a condizione che tali informazioni aggiuntive siano conservate separatamente e soggette a misure tecniche e organizzative intese a garantire che tali dati personali non siano attribuiti a una persona fisica identificata o identificabile.

⁸ Secondo il Regolamento (UE) 2016/679 (art. 4: Definizioni, punto 13) i «dati genetici» sono: dati personali relativi alle caratteristiche genetiche ereditarie o acquisite di una persona fisica che forniscono informazioni univoche sulla fisiologia o sulla salute di detta persona fisica, e che risultano in particolare dall'analisi di un campione biologico della persona fisica in questione”.

15. Informativa al trattamento dei dati personali ed acquisizione dell'eventuale consenso

Dettagliare in che modo viene fornita l'informativa al trattamento dei dati personali agli interessati e, qualora il trattamento si basi sul consenso, rappresentare come questo è raccolto, facendo attenzione anche ai casi in cui il trattamento riguardi dati personali di minori o di soggetti impossibilitati ad esprimere il consenso autonomamente e/o supportati da figure di protezione giuridica. Allegare alla domanda di valutazione copie delle informative e del modulo per il consenso al trattamento dei dati, oppure specificare perché non è prevista la raccolta di tali documenti.

16. Policy/modalità di gestione dei risultati incidentali⁹

Ove applicabile, descrivere le modalità di gestione dei risultati incidentali.

GESTIONE DEI RISULTATI DELLA RICERCA (pubblicazioni scientifiche e dati)

17. Disseminazione

Descrivere le modalità e le tempistiche di disseminazione dei risultati della ricerca alla comunità scientifica e al pubblico in generale.

18. Bibliografia

Inserire le referenze bibliografiche relative alle sezioni che riguardano il razionale, gli obiettivi e i metodi dello studio.

19. Appendici

Inserire eventuali schede di raccolta dati, grafici della fasi/tempistica dello studio.

⁹ Risultati incidentali (*incidental findings*) sono solitamente definiti in letteratura come quei risultati, identificati in contesti clinici o di ricerca, correlati alla salute o alla riproduzione di un individuo, ma non connessi agli obiettivi dello studio/analisi in cui sono emersi. Nell'ambito della genetica umana tale definizione è quella più usata per indicare variazioni di sequenza a carico di geni implicati in patologie non correlate con il quesito primario clinico e/o con gli obiettivi della ricerca.

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di settembre 2026, 2° Suppl*

*Stampato in proprio
Servizio Comunicazione Scientifica – Istituto Superiore di Sanità*

Roma, settembre 2026