

Raccomandazioni di buona pratica epidemiologica

Un contributo al miglioramento della ricerca epidemiologica in Svizzera

Data l'importanza del lavoro epidemiologico nelle scelte politiche e individuali sulla sanità, il "Gruppo epidemiologi della Società svizzera per la sanità pubblica" ha deciso di proporre le seguenti *raccomandazioni per una buona pratica epidemiologica (BPE)*. Queste raccomandazioni sono indirizzate a tutte le persone e istituzioni che sono coinvolte tramite mandati nelle pianificazioni, preparazioni, conduzioni, analisi, valutazioni, revisioni, valorizzazioni o che supportano finanziariamente studi epidemiologici.

La nostra intenzione è quella di proporre standard minimi applicabili a pratiche e procedure che dovrebbero aiutare ad assicurare la buona qualità e l'integrità della ricerca epidemiologica, e a promuovere un'adeguata presentazione dei risultati ottenuti. La BPE non emana prescrizioni specifiche relative ai metodi di ricerca, ma stabilisce principi generali ed essenziali che forniscono:

1. una referenza standard che aiuti epidemiologi ed altri ricercatori in salute pubblica ad adottare una buona pratica epidemiologica,
2. un quadro di riferimento per la valutazione dei lavori epidemiologici,
3. una struttura che faciliti la comunicazione e la collaborazione tra le persone coinvolte in studi epidemiologici e
4. referenze per ulteriori informazioni e consultazioni.

Non era intenzione degli autori riformulare un lavoro già esistente (IEA 2004; IEA 1991; DAE 2004; ADELFF et al. 1998; MRC 2000; American College of Epidemiology 2000; International Society for Pharmacoepidemiology 1996; Weiss 2000) e neppure dibattere i principi etici dell'epidemiologia. Referenze in merito rinviano a documenti già pubblicati.

L'epidemiologia è una disciplina scientifica che studia la frequenza, la distribuzione e i fattori determinanti di una malattia o di un problema di salute in una popolazione definita.

Gli epidemiologi studiano le condizioni necessarie per una buona salute, come pure i vari fattori che influenzano l'insorgere, il decorso e le conseguenze di una malattia e i possibili metodi di prevenzione (Last 2001).

In epidemiologia si possono distinguere due principali tipi di studi: gli studi osservazionali e gli studi sperimentali.

Le linee guida etiche pubblicate per la ricerca medica (Good Clinical Practice (U.S. Food and Drug Administration 2004; European Union 2001; International Conference on Harmonisation of Technical Requirements 1996), Helsinki Declaration (World Medical Association 2004)) si occupano principalmente degli studi sperimentali nella ricerca e non prendono in considerazione molte delle domande che scaturiscono dagli studi osservazionali usati spesso nell'indagine in salute pubblica.

Le linee guida pubblicate della Federazione Europea di Epidemiologia (IAE 2004) erano strutturate attorno a quattro principi etici riconosciuti che la BPE ha adottato come base etica.

1. **Autonomia (Rispetto degli individui):** Gli individui hanno il diritto all'autodeterminazione e perciò hanno il diritto di conoscere le conseguenze personali relative alla partecipazione ad uno studio.
2. **Beneficenza (Fare del bene):** I partecipanti alla ricerca devono essere trattati bene. Le ricerche devono mirare ad un risultato che porti beneficio all'umanità.
3. **Non maleficenza (Non fare del male):** I partecipanti alle ricerche non devono essere sottoposti ad ingiustificati e/o evitabili fastidi. Non deve essere pregiudicata l'integrità personale. Pubblicazioni ingannevoli sono contrarie all'etica.
4. **Giustizia:** La stessa norma etica è applicata ad ogni soggetto e in ogni paese. È inaccettabile esportare attività di ricerca rischiose in paesi poveri o compiere ricerche pericolose o gravose su individui vulnerabili per il beneficio

di altri. Un comportamento collegiale deve essere onesto e corretto.

Date le risorse limitate, devono essere stabilite delle priorità rispetto al tipo e al grado di approfondimento del lavoro epidemiologico e della ricerca da condurre. I ricercatori devono evitare di lavorare su ipotesi di ricerca già chiarite definitivamente.

Idealmente un progetto di ricerca segue tre fasi:

1. la formulazione dell'ipotesi della ricerca e la stesura del protocollo di ricerca,
2. la realizzazione dello studio,
3. la pubblicazione dei risultati.

Le seguenti raccomandazioni sono strutturate in analogia a queste fasi.

Protocollo dello studio

Il protocollo dello studio elenca gli elementi essenziali di un progetto di ricerca epidemiologica in forma scritta. In particolare, lo scopo dello studio, il disegno, la popolazione bersaglio e le analisi progettate sono descritti nel dettaglio; sono presi in considerazione i risvolti amministrativi, i potenziali problemi e le limitazioni che potrebbero insorgere.

Poiché lo sviluppo di un valido protocollo rappresenta una fondamentale responsabilità professionale e un'esigenza etica, durante la fase di preparazione allo studio deve essere richiesta la consulenza a epidemiologici esperti ed a statistici.

Il protocollo dello studio deve comprendere:

1. Obiettivo
 - 1.1 Descrivere nell'obiettivo quali sono le informazioni o le conoscenze che si vogliono ottenere dallo studio. Lo scopo sanitario finale, la popolazione considerata, la modalità del confronto (esposto o non esposto) e il tipo di studio deve essere dichiarato.
 - 1.2 Dichiarare quale vuole essere il contributo dello studio all'attuale stato di conoscenza dell'argomento, con riferimento alle pubblicazioni rilevanti.
2. Ipotesi
Formulare le ipotesi e come s'intende verificarle operativamente, prima di iniziare lo studio.
3. Popolazione e campione
 - 3.1 Definire l'appropriata popolazione su cui indagare.
 - 3.2 Scegliere con cura la modalità di selezione del campione. Pianificare le misure che permettano di minimizzare i rischi di distorsione del campione, quali potrebbero essere l'autoselezione e la mancanza di follow-up, l'effetto delle non risposte e i dati persi. Cercare di minimizzare la varianza del campione.
 - 3.3 Stimare un'appropriata dimensione del campione.

4. Raccolta dei dati
 - 4.1 Definire quali dati sono necessari per rispondere all'ipotesi della ricerca, considerando i potenziali punti forti e punti deboli dei dati che si otterranno.
 - 4.2 Definire gli strumenti o metodi di cui si necessita, dando preferenza a quelli di buona qualità già esistenti. Validare i nuovi strumenti o metodi. Stare attenti quando si creano le variabili; descrivere e documentare i processi chiaramente.
 - 4.3 Determinare le variabili esplicative e quelle principali ed associarle alle ipotesi.
 - 4.4 Specificare le procedure tecniche operative e le misure organizzative per i controlli di qualità.
5. Analisi statistica
 - 5.1 Sviluppare un piano dettagliato per le analisi statistiche.
 - 5.2 Proporre e giustificare le procedure per la stima degli effetti e per i test di ipotesi.
 - 5.3 Determinare i possibili elementi di confusione e i modificatori di effetti. Definire come possono essere trattati nelle analisi statistiche.
 - 5.4 Pianificare un'analisi che possa gestire eventuali anomalie nei dati.
6. Considerazioni legali ed etiche
 - 6.1 Verificare i requisiti legali per la conduzione dello studio.
 - 6.2 Descrivere i propri metodi volti ad assicurare la protezione dei dati.
 - 6.3 Se necessario, prevedere la richiesta di consenso informato.
 - 6.4 Dichiarare i conflitti di interesse.
 - 6.5 Riferirsi alle norme definite che devono essere seguite per una buona pratica epidemiologica.
7. Qualità
 - 7.1 Pianificare un sistema per la gestione della qualità dello studio, che includa sufficiente attenzione alla corretta misurazione, alla raccolta dei dati, alla codifica, all'immissione, alla pulizia dei dati, al controllo di plausibilità e alla protezione dei dati.
 - 7.2 Pianificare la formazione dei collaboratori.
8. Risorse e fabbisogno
 - 8.1 Preventivare il tempo, il denaro e il personale necessario.
 - 8.2 Pianificare risorse sufficienti per le pubblicazioni.
 - 8.3 Delineare le responsabilità e gli impegni degli sponsor e del ricercatore principale.
 - 8.4 Prevedere un meccanismo per la risoluzione dei conflitti, per es. con gli sponsor.
9. Conclusione anticipata
 - 9.1 Discutere quali condizioni o criteri potrebbero determinare una conclusione anticipata dello studio.
 - 9.2 Se necessario, prevedere in anticipo un gruppo di lavoro che decida sulla conclusione anticipata.

Conduzione dello studio

In questa sezione sono proposte le raccomandazioni per la fase dello studio dedicata alla raccolta e all'analisi dei dati.

1. Prerequisiti e responsabilità
 - 1.1 Nessuno studio deve essere intrapreso senza un protocollo scritto. Discutere il piano completo con l'intero team di ricerca, compresi gli statistici e/o alcuni consulenti esperti esterni.
 - 1.2 Il ricercatore principale è responsabile della conduzione giornaliera dello studio. Se lo studio è condotto da un team con attività lavorativa, le responsabilità individuali devono essere definite e documentate e tutti devono attenersi.
2. Gestione dell'informazione
 - 2.1 Dare ai collaboratori dello studio tutte le informazioni necessarie. Nel caso in cui siano richieste particolari conoscenze, prevedere un'adeguata formazione del personale.
 - 2.2 Informare i partecipanti allo studio su tutti gli aspetti pertinenti per la presa di una decisione di partecipazione e ottenere il loro consenso.
 - 2.3 Regolamentare il flusso delle informazioni, tenendo sempre presente che la riservatezza e la confidenzialità dei dati è di primaria importanza. Potrebbe essere necessario ricordare ai collaboratori l'obbligo della riservatezza dei dati.
3. Trattamento dei dati
 - 3.1 Raccogliere i dati, validarli e documentarli, come definito nel protocollo. Prevedere l'eventuale tenuta di un diario dello studio nel quale vengono registrati i passi e gli eventi importanti dello studio. Se dovesse rendersi necessaria una modifica o una correzione del protocollo, essa deve venire esplicitamente decisa, registrata, giustificata e datata. Tutti i documenti dello studio devono essere datati e archiviati in modo accessibile.
 - 3.2 Analizzare i dati secondo il protocollo, passo dopo passo, cominciando con la statistica descrittiva e proseguendo con la statistica inferenziale. Registrare qualsiasi modifica del piano analitico nel diario dello studio e descrivere le ragioni del cambiamento. Se necessario chiedere una consulenza specialistica.
4. Documentazione
 - 4.1 Creare un database strutturato quale archivio dei dati disponibile per controlli o per usi ulteriori.
 - 4.2 Preparare ed archiviare i documenti relativi alle analisi, includendo le informazioni sui dati (data set) e sui programmi di analisi utilizzati sulla data delle analisi, dei risultati e dei commenti.
 - 4.3 Aggiornare la documentazione con le referenze più importanti, arricchendola con le informazioni che provengono da seminari, congressi, ecc.

Pubblicazione dei risultati dello studio

La pubblicazione dei risultati dello studio è una parte essenziale del processo scientifico, ponte fra ricerca e pratica giornaliera.

Questa parte mira a facilitare il processo di presentazione dei risultati.

1. Pubblicare celermente i risultati della ricerca, diffondendoli in buona fede e corredati dalla giusta documentazione. Può essere utile preparare un rapporto preliminare da sottoporre anticipatamente per commenti e revisione ad un pubblico selezionato. Anche gli studi che non confermano l'ipotesi iniziale devono essere pubblicati.
2. Conformarsi alle linee guida standard per le pubblicazioni, quali la Uniform Requirements for Biomedical Publications (International Committee of Medical Journal Editors 2004) e la CONSORT Statement (Moher et al. 2001). Ci si attende che gli autori di pubblicazioni epidemiologiche sottopongano i loro articoli al processo di revisione tra pari (peer review).
3. Riassumere lo studio completo in una pubblicazione finale che descriva accuratamente gli obiettivi dello studio, i metodi, i risultati e l'interpretazione dei risultati da parte del ricercatore principale. Scegliere il modo ottimale per la trasmissione più chiara possibile delle informazioni essenziali.
4. L'articolo pubblicato deve includere come minimo:
 - 4.1 Un titolo descrittivo.
 - 4.2 Nomi, titoli accademici, indirizzi e istituzioni di appartenenza del ricercatore principale e di tutti i co-ricercatori.
 - 4.3 Un riassunto conciso e strutturato. Attenzione che MEDLINE archivia un massimo di 250 parole.
 - 4.4 Un'introduzione che descriva antefatti, disegno dello studio e obiettivo specifico dello stesso. Descrivere lo scopo e gli obiettivi della ricerca così come descritti nel protocollo. Se vi fossero differenze descrivere perché gli obiettivi sono cambiati.
 - 4.5 Una descrizione del metodo della ricerca che includa:
 - a. la lista dei soggetti dello studio e dei controlli,
 - b. la metodologia utilizzata per la raccolta dei dati nonché le date di inizio e di fine della raccolta stessa,
 - c. i metodi statistici utilizzati per l'analisi dei dati, incluse le trasformazioni, i calcoli o le operazioni eseguite sui dati e
 - d. una descrizione delle limitazioni originarie identificate nell'approccio alla ricerca e i metodi usati per gestirle (es. tasso di risposta, oppure dati mancanti). Descrivere qualsiasi circostanza che possa aver pregiudicato la qualità o l'integrità dei dati.
 - 4.6 Una sezione dedicata ai risultati che presenti un riassunto e un'analisi dei dati. Includere in modo sufficiente

- tabelle, grafici e illustrazioni che rappresentino i dati pertinenti e che riflettano le analisi effettuate.
- 4.7 Una discussione che includa:
- una presentazione delle conclusioni scaturite dall'analisi dei dati,
 - ricerche citate a supporto e/o in contraddizione con i risultati attuali. Discutere le possibili distorsioni e limitazioni della presente ricerca,
 - considerazione delle implicazioni dei risultati dello studio.

- Nome(i) e indirizzo(i) di eventuali sponsor, se del caso. Chiarire ogni possibile conflitto di interesse.
- Referenze.
- Se uno studio non può essere pubblicato integralmente, provare a pubblicare i risultati principali in un breve report o quale lettera all'editore.

Traduzione dall'inglese (lingua originale) in lingua italiana da parte di Fabrizio Barazzoni.

Referenze

ADELFF, ADEREST, AEEMA, EPITER (1998):
Déontologie et bonnes pratiques en épidémiologie. Recommandations. Saint Maurice: ADELFF.

American College of Epidemiology Ethics
Guideline (2000). *Ann Epidemiol* 10: 487–97.
www.acepiology.org/policystmts/EthicsGuide.html.

DAE Arbeitsgruppe Epidemiologische
Methoden der Deutschen Arbeitsgemeinschaft
Epidemiologie (2004). Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP).
www.daepi.de→Empfehlungen.

European Union (2001). Directive 2001/20/EC
of the EU Parliament and of the Council on the
approximation of laws, regulations and administrative
provision of the Member States relating
to the implementation of good clinical practice in
the conduct of clinical trials on medicinal products
for human use. http://www.efgcp.org/web-docs/act05_01directive.pdf.

IEA (1991). Guidelines on ethics for epidemiologists. *Soz Präventiv Med* 36: 51–2. [Introductory note by O. Jeanneret].

IEA European Epidemiology Federation (2004).
Good epidemiological practice: proper conduct
in epidemiologic research.
<http://www.dundee.ac.uk/iea/GoodPract.htm>.

International Committee of Medical Journal
Editors (2004). Uniform requirements for
manuscripts submitted to biomedical journals.
<http://www.icmje.org/>.

International Conference on Harmonisation
of Technical Requirements for Registration of
Pharmaceuticals for Human Use (1996).
Guideline for good clinical practice. www.ich.org.

International Society for Pharmacoepidemiology
(1996). Guidelines for good epidemiology practices
for drug, device, and vaccine research in the
United States. www.hsph.harvard.edu/Organizations/DDIL/gep_PE.html.

Last JM (2001). A dictionary of epidemiology.
4thed. Oxford: Oxford University Press.

Medical Research Council (MRC) (2000).
Good research practice. London: MRC.
www.mrc.ac.uk/pdf-good-research-practice.pdf.

Moher D, Schulz KF, Altman DG, for the
CONSORT Group (2001). The CONSORT statement:
revised recommendations for improving the
quality of reports of parallel-group randomized
trials. *Ann Intern Med* 134: 657–62 [also
published in *JAMA* 2001 (April 18) and *Lancet* 2001
(April 14)]. <http://www.consort-statement.org/revisedstatement.htm>.

U.S. Food and Drug Administration (2000).
Good clinical practice in FDA-regulated clinical
trials <http://www.fda.gov/oc/gcp/default.htm>

Weiss M (2000). Ethics in social sciences and
health research: draft code of conduct. *Econ
Polit Wkly* Feb/March.

World Medical Association (2004). Declaration of
Helsinki – Ethical Principles for Medical Research
Involving Human Subjects.
www.wma.net/e/policy/b3.htm.

Indirizzo per corrispondenza

Dr. Christoph Junker
Ufficio federale di statistica
Sezione di salute
Espace de l'Europe 10
CH-2010 Neuchâtel
e-mail: christoph.junker@bfs.admin.ch