



Indirizzi operativi per gestire Protocolli di Studio basati su Serie di Casi o Case Report



**Documento a cura di Graziella Filippini
Revisionato ed approvato dal CER- Sezione A della
Regione Emilia- Romagna – Dicembre 2021**

Componenti Comitato Etico Regionale Sezione A

Maria Luisa Moro, direttore dell'Agenzia Sanitaria e Sociale regionale, Coordinatore del Comitato;

Guido Bertolini, esperto in biostatistica e metodologia della ricerca, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Stefano Canestrari, esperto in bioetica, Università degli studi di Bologna;

Sara Casati, esperto in bioetica, Università degli Studi Milano Bicocca;

Teresa Coppola, esperto in materia giuridico-assicurativa, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma;

Roberto D'Amico, esperto in biostatistica, Università degli studi di Modena e Reggio Emilia;

Graziella Filippini, neurologo, IRCCS Carlo Besta di Milano;

Cristiana Forni, area professioni sanitarie, Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna;

Grilli Roberto, presidente Comitato Etico Area Vasta Emilia Nord;

Primiano Iannone, presidente del Comitato Etico dell'Area Vasta Emilia Centrale;

Anna Maria Marata, farmacologo clinico, Servizio Assistenza Territoriale, Direzione Generale Cura della persona, salute e welfare;

Alessandro Mugelli, farmacologo, Università degli Studi di Firenze;

Giampiero Pirini, ingegnere clinico, Azienda Ospedaliero- Universitaria di Ferrara;

Rita Lidia Stara, presidente Fe. D. E. R Federazione Diabete Emilia-Romagna, in rappresentanza dei pazienti;

Enrico Strocchi, vicepresidente Comitato Etico Romagna;

Segreteria Tecnico-scientifica ASSR:

Enrica Lavezzini, farmacista Agenzia Sanitaria e Sociale Regione Emilia-Romagna

Ilaria Rolli, biologo Agenzia Sanitaria e Sociale Regione Emilia-Romagna

PREMESSA

Le serie di casi e i case report sono stati e sono tuttora una fonte di informazioni e idee nuove in medicina. Questi studi sono utili per identificare eventi avversi, malattie rare, forme rare di malattie frequenti ed un eventuale approccio diagnostico e/o terapeutico (in particolare per i case report); possono fornire nuove ipotesi da testare in studi successivi o evidenziare la necessità di cambiamenti nella pratica clinica o nei criteri di diagnosi e di prognosi.^{1,2} Le serie di casi vengono inoltre utilizzate per la formazione e l'audit.³

Un case report è la descrizione di segni, sintomi, risultati di laboratorio e decorso clinico di un caso tipico. Questo tipo di studio è facilmente identificabile per il fatto che riporta un singolo caso. Più difficile è distinguere una serie di casi da uno studio di coorte o uno studio trasversale. Per questo motivo, nel documento ci focalizzeremo sui criteri da utilizzare per decidere se lo studio proposto al Comitato Etico (CE) sia una serie di casi, uno studio di coorte oppure uno studio trasversale.

Scopo di questo documento è pertanto quello di suggerire una procedura semplificata per la valutazione dei case report e delle serie di casi da parte del Comitato Etico (CE).

Non entreremo invece nel merito di come valutare la qualità di un protocollo di studio rispetto alle possibili distorsioni (bias) che potrebbero invalidare i risultati dello studio stesso, perché questo esula dagli obiettivi del documento e rimane un compito proprio del CE stesso

A differenza di altri disegni di studio, una definizione univoca di serie di casi non è disponibile nei documenti ufficiali delle agenzie regolatorie, e in letteratura sono riportati pareri contrastanti. Per esempio, uno studio sul sarcoma di Kaposi delle superfici mucose riporta il tasso di recidiva in 41 pazienti seguiti in follow-up per 6 anni, ed è definito dagli autori "una serie di casi".⁴ Sarebbe definito così anche da altri autori,^{5,6} perché lo studio non ha un gruppo di controllo. Al contrario, la linea guida STROBE e articoli metodologici inerenti l'argomento lo definirebbero uno studio di coorte perché è incluso un follow-up ed è possibile calcolare un rischio assoluto di recidiva del tumore, utile ai fini della prognosi.^{7,8}

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DELLE SERIE DI CASI, DEGLI STUDI DI COORTE E DEGLI STUDI TRASVERSALI

In questo documento proponiamo **una definizione di serie di casi** basata sul disegno di studio,^{7,8} con l'obiettivo di uniformare per quanto possibile le valutazioni dei protocolli da parte dei diversi CE regionali.

In base al disegno, **le serie di casi possono essere di due tipi:**

- serie di pazienti selezionati sulla base di un outcome (una malattia o un suo esito), ed una o più

esposizione specifiche

- serie di pazienti selezionati solo sulla base di un outcome senza tener conto delle esposizioni

In entrambi i casi l'esposizione è definita in termini generali: età, sesso, fattori di rischio, un intervento o una malattia.

Per decidere se lo studio sottoposto al CE riguarda una **serie di casi**, è utile **verificarne le seguenti caratteristiche**:

- 1) non ha un protocollo di studio
- 2) il reclutamento dei casi può essere consecutivo o non consecutivo
- 3) la selezione dei casi avviene solitamente in modo non casuale
- 4) non è incluso un follow-up
- 5) l'analisi statistica è esclusivamente di tipo descrittivo
- 6) è descritta la modalità di raccolta del consenso e del trattamento dei dati dei pazienti inclusi.

Il numero dei casi descritti non è invece di per sé un criterio utilizzabile per distinguere una serie di casi da uno studio di coorte o trasversale.

Una serie di casi deve essere distinta da uno **studio di coorte** (o di follow-up), che è contraddistinto dal fatto che le informazioni sulla esposizione dei soggetti inclusi sono considerate prima di quelle relative all'occorrenza dell'esito misurato nel corso di un follow-up.

Le caratteristiche principali di uno studio di coorte sono le seguenti:

- 1) deve avere un protocollo
- 2) ha l'obiettivo di studiare l'associazione tra una o più esposizioni (a fattori di rischio, a un nuovo intervento diagnostico o terapeutico) e un esito; o valutare la prognosi di una malattia, come nell'esempio dello studio sul sarcoma di Kaposi ³
- 3) deve includere il follow-up
- 4) permette di calcolare un rischio assoluto, e un rischio relativo se è presente un gruppo di controllo, o un tasso se lo studio è di prognosi
- 5) è descritta la modalità di raccolta del consenso e del trattamento dei dati dei pazienti inclusi.

Se lo studio presenta queste caratteristiche lo studio si può definire di coorte. Questo criterio si applica anche se il numero dei pazienti inclusi è piccolo.

In uno studio di coorte il gruppo di controllo può essere interno (ad esempio, maschi vs femmine; giovani vs anziani; diverse durate e/o intensità di esposizione) o esterno (ad esempio, popolazione generale; coorte parallela di non esposti; coorte storica).

Una serie di casi deve essere inoltre distinta da uno **studio trasversale** (*cross-sectional*), che si contraddistingue dal fatto che la rilevazione dei dati da una popolazione definita, o da un suo campione rappresentativo, è “istantanea”, contemporaneamente sulle esposizioni e sugli esiti.^{7,9}

Le caratteristiche principali di uno studio trasversale sono le seguenti:

- 1) deve avere un protocollo
 - 2) può avere obiettivi diversi. Quelli di riscontro più frequente sono i seguenti:
 - valutare l'accuratezza di un test diagnostico;
 - descrivere il carico di malattie in una popolazione, a scopo di pianificazione sanitaria;
 - analizzare l'associazione di esposizioni con una malattia
 - 3) può fornire dati di prevalenza della malattia in studio, in relazione ad esempio ad intensità diverse di esposizione, e suggerire ipotesi di associazione tra esposizioni e outcome
 - 4) se lo studio è di accuratezza diagnostica riporta sensibilità, specificità e altre misure di accuratezza di un test in studio rispetto ad un test di riferimento (gold standard)
 - 5) è descritta la modalità di raccolta del consenso e del trattamento dei dati dei pazienti inclusi.
- Queste caratteristiche indicano che il progetto in valutazione è uno studio trasversale e non una serie di casi.

SERIE DI CASI, STUDI DI COORTE E STUDI TRASVERSALI: ALCUNI ESEMPI

Serie di Casi: alcuni esempi di studi che possono avvalersi di una procedura semplificata da parte del Comitato Etico

A titolo esemplificativo, riportiamo qui di seguito alcuni esempi di serie di casi, secondo la definizione proposta.

- Studi che utilizzano informazioni raccolte nella pratica clinica senza sostanziali modifiche della pratica. Comprendono le serie di pazienti in cui i medici hanno osservato una associazione inusuale e suggestiva tra una esposizione e un esito.

Esempio 1. In una serie di 214 pazienti ospedalizzati per Covid-19, i medici hanno osservato la comparsa di manifestazioni neurologiche acute nel 36% dei pazienti.¹⁰ L'obiettivo dello studio è descrivere le caratteristiche cliniche dei pazienti che hanno presentato le complicanze neurologiche. La selezione dei pazienti si è basata sulla esposizione (Covid-19) e sull'esito (manifestazioni neurologiche) - solo i pazienti con Covid-19 e manifestazioni neurologiche sono stati inclusi. Non c'è follow-up.

- Studi di farmacovigilanza e segnalazione spontanea di eventi avversi per interventi utilizzati nella pratica clinica.

Esempio 2. Uno studio ha esplorato la relazione tra i vaccini per Covid-19 e l'evento avverso appendicite, utilizzando le segnalazioni spontanee a VigiBase, il database dell'OMS per il monitoraggio internazionale dei farmaci. Sono stati identificati 334 casi di appendicite, con un aumento di segnalazioni nei primi 4 giorni dopo la vaccinazione, e una possibile relazione dose-risposta. Questo studio è da considerarsi una serie di casi selezionati sulla base di un outcome e una esposizione specifica.¹²

- Studi che includono una serie di pazienti con una particolare malattia e si raccolgono dati sulle loro caratteristiche con l'obiettivo di descrivere il complesso dei sintomi e segni ai fini della diagnosi o della prognosi.

Esempio 3. Studio che include 62 pazienti ricoverati nel corso di 7 giorni in un ospedale con diagnosi confermata di Covid-19. Dalle cartelle cliniche sono raccolti dati demografici, clinici, di laboratorio e immagini della TAC polmonare con l'obiettivo di descrivere quali segni alla TAC sono maggiormente suggestivi della diagnosi di polmonite Covid-19.¹³

Studi di Coorte (con piccolo numero di pazienti inclusi): alcuni esempi di studi che devono essere sottoposti al parere del Comitato Etico

A titolo esemplificativo, per decidere se lo studio è uno studio di coorte, secondo la definizione proposta, riportiamo alcuni esempi.

Esempio 1: Lo studio ha valutato l'effetto del trattamento con plasma iperimmune in una serie di 10 pazienti ricoverati in terapia intensiva per Covid-19 e insufficienza respiratoria acuta tra il 17 Aprile 2020 e l'8 Maggio 2020. I pazienti hanno ricevuto altri trattamenti concomitanti. La sopravvivenza globale a 24 giorni dopo l'infusione del plasma è stata del 77% (stimata con Kaplan Meier). Gli autori concludono per un beneficio del plasma iperimmune nel trattamento di pazienti critici con Covid-19¹⁴

Esempio 2: Protocollo di studio il cui obiettivo è valutare il rischio di mortalità in 43 pazienti sottoposti ad una nuova tecnica chirurgica per il trattamento della ostruzione sintomatica della carotide interna. Il gruppo di controllo è una coorte storica di 43 pazienti sottoposti ad intervento tradizionale di disostruzione della carotide. L'esito è la mortalità o l'occorrenza di stroke a 30 giorni dall'intervento.¹⁵

Esempio 3: Lo studio descrive gli effetti del trattamento con steroidi in sei bambini con malattia di Duchenne. L'esito è misurato con scale di funzionalità motoria. Due bambini sono stati seguiti in follow-up per oltre 5 anni e quattro per 2 anni e mezzo. I punteggi delle scale misurati nel corso del follow-up sono confrontati con quelli ricavati da controlli storici.¹⁶ In seguito a questo piccolo studio sono stati pubblicati 12 trials randomizzati controllati che hanno confermato il beneficio della terapia con steroidi nella malattia di Duchenne.¹⁷

Studi Trasversali: alcuni esempi di studi che devono essere sottoposti al parere del CE

Secondo quanto definito, per decidere se lo studio è uno studio trasversale, riportiamo qui di seguito alcuni esempi.

- Studi di accuratezza di un test diagnostico

Esempio 1. Lo studio ha valutato l'accuratezza della TAC con contrasto per la diagnosi di carcinoma epatico (1-2 cm) in pazienti con epatopatia cronica (cirrosi), utilizzando la diagnosi istologica da biopsia come gold standard. 64 pazienti sono stati esaminati in modo consecutivo con TAC e biopsia epatica. Sensibilità e specificità della TAC sono risultate rispettivamente del 44% e 100%.¹⁸

- Studi sugli atteggiamenti della popolazione nei confronti dei servizi sanitari

Esempio 2. Lo studio riporta i risultati di un'indagine online condotta con questionari, nel periodo 1 Marzo 2021-30 Giugno 2021, volta a calcolare la prevalenza di "esitazione vaccinale" (termine che comprende i concetti di indecisione, incertezza, ritardo, riluttanza) e i suoi determinanti tra gli studenti universitari di una comunità.¹⁹

- Studi di associazione tra esposizioni e outcome

Esempio 3. Lo studio ha analizzato la prevalenza della depressione postparto nel puerperio e la sua associazione con la violenza alle donne. L'indagine è stata condotta con donne di una comunità in Brasile, intervistate con un questionario ad hoc nel periodo Agosto-Ottobre 2017. I risultati ottenuti dalle interviste con 330 donne, suggeriscono una associazione tra depressione post parto e madre single, desiderio di aborto, consumo di alcool in gravidanza e violenza da parte del partner.²⁰

PROCEDURA DI VALUTAZIONE DELLE SERIE DI CASI

In conclusione, attenendosi a quanto definito nel rationale del presente documento, il progetto che soddisfa alla definizione di case report o serie di casi, così come precedentemente descritto, **può semplicemente avvalersi di una presa visione " (waiver) da parte della Presidenza del CE**, che esoneri il Comitato Etico dalla valutazione della pratica, **raccomandando la raccolta del Consenso Informato per l'eventuale pubblicazione del progetto.**

Referenze

1. Vandembroucke JP. In defense of case reports and case series. *Ann Intern Med.* 2001;134(4):330-4.
2. Hauben M, Aronson JK. Gold standards in pharmaco-vigilance: the use of definitive anecdotal reports of adverse drug reactions as pure gold and high-grade ore. *Drug Saf.* 2007;30(8):645-55.
3. <https://bmcmethics.biomedcentral.com/submission-guidelines/preparing-your-manuscript/case-report>
4. Brambilla L, Maronese CA, Bortoluzzi P, Barberi F, Tournalaki A. Mucosal Kaposi's sarcoma in HIV-negative patients: a large case series from a single, tertiary referral center in Italy. *Int J Dermatol.* 2021;60(9):1120-5.
5. Kempen JH. Appropriate use and reporting of uncontrolled case series in the medical literature. *Am J Ophthalmol.* 2011;151(1):7-10.e1.
6. Ergina PL, Cook JA, Blazeby JM, Boutron I, Clavien PA, Reeves BC, et al. Challenges in evaluating surgical innovation. *Lancet.* 2009;374(9695):1097-104.
7. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology.* 2007;18(6):805-35
8. Dekkers OM, Egger M, Altman DG, Vandembroucke JP. Distinguishing case series from cohort studies. *Ann Intern Med.* 2012;156(1 Pt 1):37-40.
9. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern epidemiology.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2008
10. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-90.
11. Kılıç Ö, İşeri Nepesov M, Ulukapı HB, Özdemir ZC, Bör Ö, Dinleyici EÇ. Paediatric agranulocytosis associated with metamizole treatment. *Paediatr Drugs.* 2021;23(1):105-10.
12. Mitchell J, Yue QY. Appendicitis as a possible safety signal for the COVID-19 vaccines. *Vaccine X.* 2021 Dec;9:100122 (doi: 10.1016/j.jvacx.2021.100122).
13. Zhou S, Wang Y, Zhu T, Xia L. CT Features of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia in 62 patients in Wuhan, China. *Am J Roentgenol.* 2020;214(6):1287-94.
14. Olivares-Gazca JC, Priesca-Marín JM, Ojeda-Laguna M, Garces-Eisele J, Soto-Olvera S, Palacios-Alonso A, et al. Infusion of convalescent plasma is associated with clinical improvement in critically ill patients with Covid-19: a pilot study. *Rev Invest Clin.* 2020;72(3):159-64.
15. Safar HA, Doobay B, Evans G, Kazemi K, Jahromi A, Cinà CS. Retrojugular approach for carotid endarterectomy: a prospective cohort study. *J Vasc Surg.* 2002;35(4):737-40.

16. Kinali M, Mercuri E, Main M, Muntoni F, Dubowitz V. An effective, low-dosage, intermittent schedule of prednisolone in the long-term treatment of early cases of Duchenne dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2002;12 Suppl 1:S169-74
17. Matthews E, Brassington R, Kuntzer T, Jichi F, Manzur AY. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD003725.
18. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo LV, Fraquelli M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010;59(5):638-44.
19. Baccolini V, Renzi E, Isonne C, Migliara G, Massimi A, De Vito C, et al. COVID-19 Vaccine Hesitancy among Italian University Students: A cross-sectional survey during the first months of the vaccination campaign. *Vaccines (Basel)*. 2021 Nov 7;9(11):1292 (doi: 10.3390/vaccines9111292).
20. Santos DF, Silva RP, Tavares FL, Primo CC, Maciel PMA, Souza RS, et al. Prevalence of postpartum depression symptoms and their association with violence: a cross-sectional study, Cariacica, Espírito Santo, Brazil, 2017. *Epidemiol Serv Saude.* 2021;30(4):e20201064 (doi: 10.1590/S1679-49742021000400002).