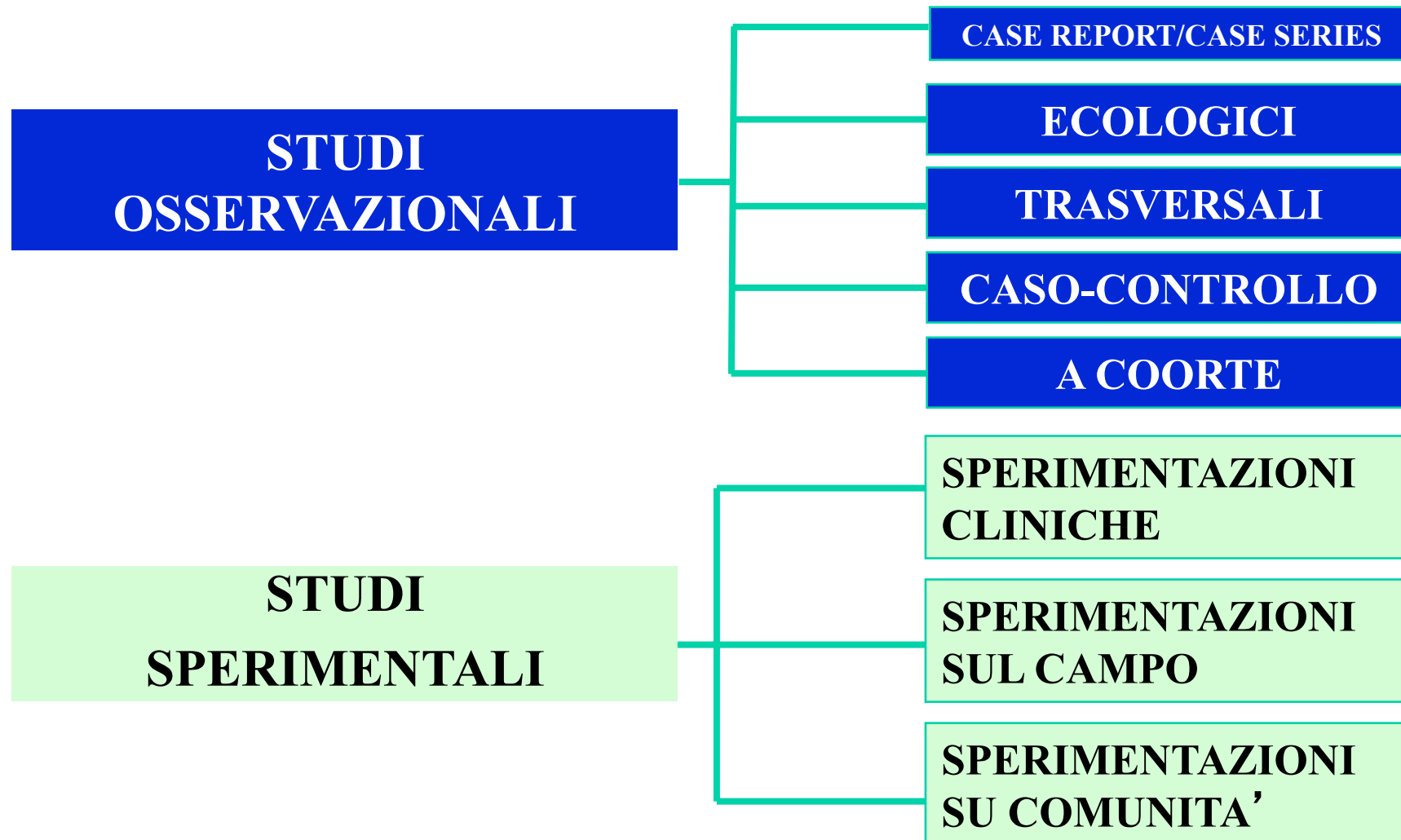
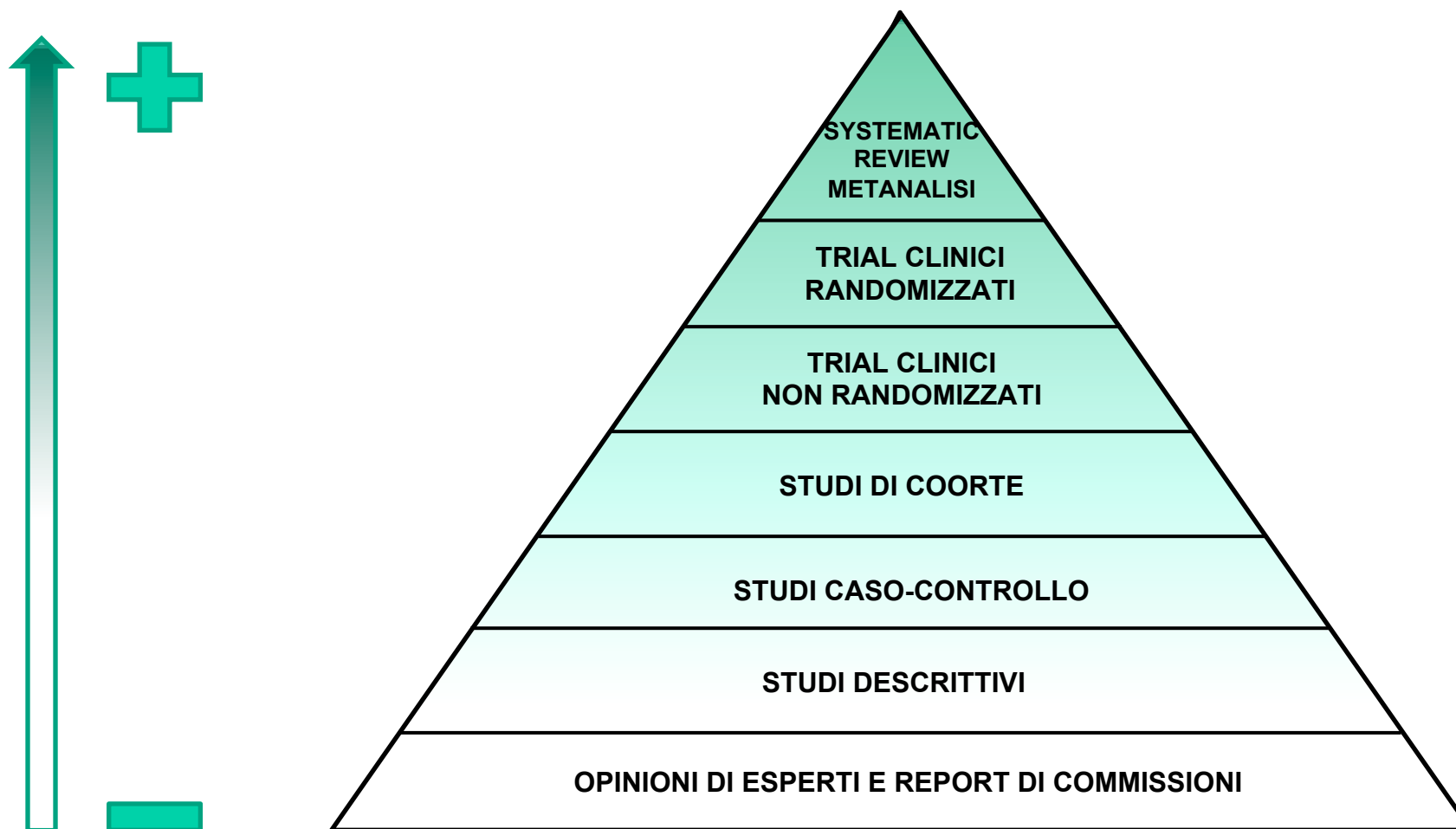


GLI STUDI SPERIMENTALI

CLASSIFICAZIONE DEGLI STUDI EPIDEMIOLOGICI



PIRAMIDE DEI LIVELLI DI EVIDENZE



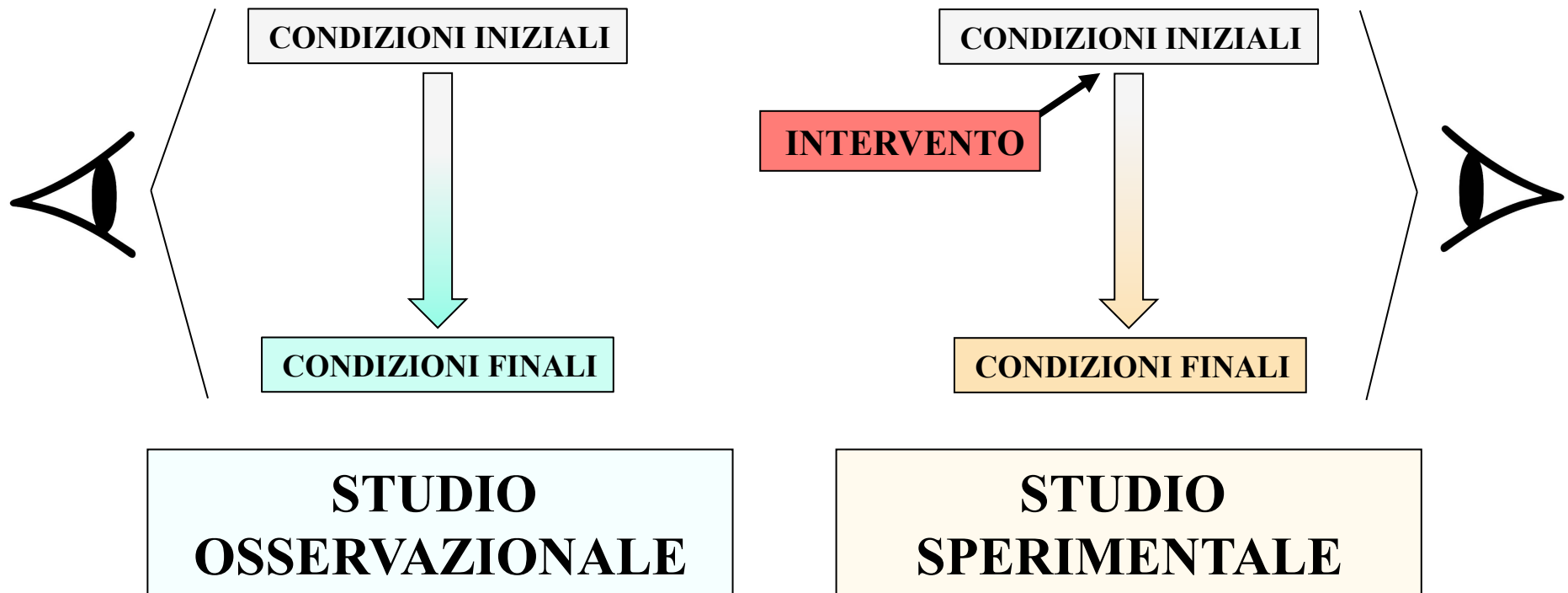
In generale gli studi sperimentali sono i più adatti per stabilire se esiste un'associazione di tipo causale



Se i soggetti di un certo gruppo sperimentale sono sottoposti ad un trattamento, l'esito che si osserva è presumibilmente l'effetto di tale trattamento purchè, come ovvio, non lo si riscontri anche in un equivalente gruppo di controllo non trattato.

Studi sperimentali

- Gli studi sperimentali, a differenza degli studi osservazionali, implicano **l'intervento attivo** del ricercatore sui soggetti in esame, o almeno su una parte di essi.



Cosa si intende per intervento attivo?

Un intervento può essere:

- **PREVENTIVO** (es. statina per l'ipercolesterolemia; vaccino per una patologia infettiva; riduzione del fumo ambientale per le patologie polmonari)
- **TERAPEUTICO** (es. ace-inibitore per la cura dell'ipertensione; intervento chirurgico per patologia tumorale; mobilizzazione precoce dopo ictus; trattamento fisioterapico specifico dopo incidente)
- **DIAGNOSTICO** (es. screening per la patologia tumorale del colon-retto)

Quindi negli studi sperimentali (in inglese *trial*) il disegno è simile agli studi di coorte, con una sola importante differenza: lo sperimentatore interviene attivamente sulle condizioni iniziali della popolazione.

Questo ha enormi implicazioni etiche, sia per quanto riguarda il consenso che per la sicurezza dei partecipanti.

PROBLEMI DI CARATTERE ETICO

PRINCIPI INDEROGABILI

INVIOLABILITÀ INTEGRITÀ PSICO-FISICA

CONSENSO INFORMATO DELL'INTERESSATO

DIRITTO DI RITIRARSI

PROBLEMI DI CARATTERE ETICO

FEDERAZIONE NAZIONALE DEGLI ORDINI DEI MEDICI CHIRURGHI E DEGLI ODONTOIATRI



CODICE DI DEONTOLOGIA MEDICA

Art. 47

Sperimentazione scientifica

Il medico nell'attività di sperimentazione persegue il progresso della medicina fondandolo sulla ricerca scientifica, il cui **obiettivo primario è quello di migliorare le conoscenze e gli interventi preventivi, diagnostici e terapeutici al fine di tutelare la salute e la vita**. La ricerca scientifica si avvale anche della sperimentazione umana e animale, programmata e attuata nel quadro dell'ordinamento. Il medico incentiva modelli alternativi a quelli umani e animali, purché siano fondatamente equivalenti nei profili di efficacia sperimentale. Il medico sperimentatore si attiene inoltre agli indirizzi applicativi allegati.

PROBLEMI DI CARATTERE ETICO

FEDERAZIONE NAZIONALE DEGLI ORDINI DEI MEDICI CHIRURGHI E DEGLI ODONTOIATRI



CODICE DI DEONTOLOGIA MEDICA

Art. 48 **Sperimentazione umana**

Il medico attua sull'uomo le **sperimentazioni sostenute da protocolli scientificamente fondati e ispirati al principio di salvaguardia della vita e dell'integrità psico-fisica e nel rispetto della dignità della persona**. La sperimentazione sull'uomo è subordinata al consenso informato scritto del soggetto reclutato e alla contestuale e idonea informazione del medico curante indicato dallo stesso. **Il medico informa il soggetto reclutato** in merito agli scopi, ai metodi, ai benefici prevedibili e ai rischi, fermo restando il **diritto dello stesso di interrompere la sperimentazione in qualsiasi momento**, garantendo in ogni caso la continuità assistenziale. Nel caso di minore o di persona incapace, la sperimentazione è ammessa solo per finalità preventive o terapeutiche relative alla condizione patologica in essere o alla sua evoluzione. Il medico documenta la volontà del minore e ne tiene conto.

PROBLEMI DI CARATTERE ETICO

FEDERAZIONE NAZIONALE DEGLI ORDINI DEI MEDICI CHIRURGHI E DEGLI ODONTOIATRI



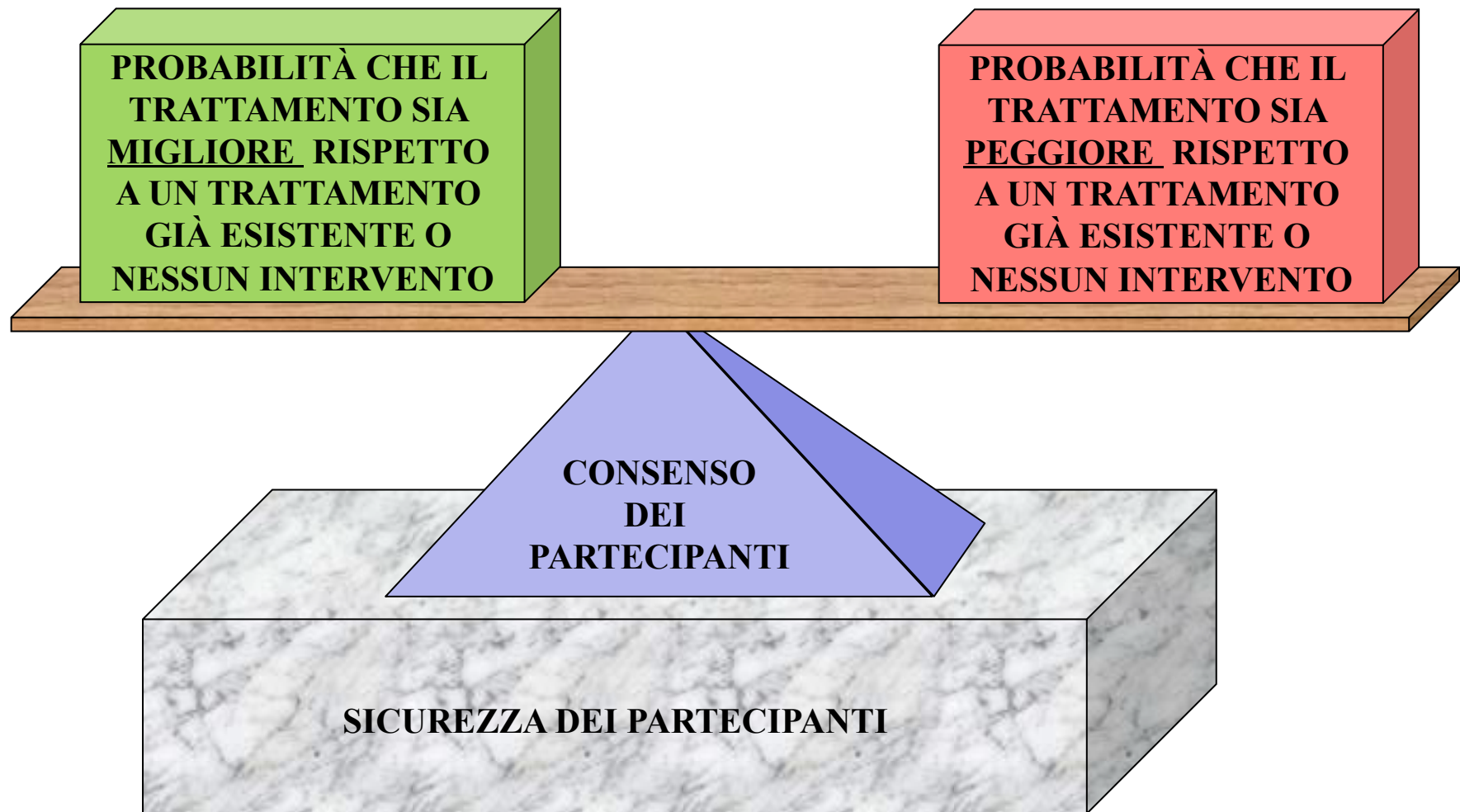
CODICE DI DEONTOLOGIA MEDICA

Art. 49

Sperimentazione clinica

Il medico propone e attua protocolli sperimentali clinici a fini preventivi o diagnostico-terapeutici su volontari sani e malati se sono scientificamente fondati la loro sicurezza e il razionale della loro efficacia. La redazione del rapporto finale di una sperimentazione è una competenza esclusiva e non delegabile del medico sperimentatore. **Il medico garantisce che il soggetto reclutato non sia sottratto a consolidati trattamenti indispensabili al mantenimento o al ripristino dello stato di salute.**

PROBLEMI DI CARATTERE ETICO



PROBLEMI DI CARATTERE ETICO

Gli studi osservazionali in genere non creano particolari problemi di carattere etico, anche se, come ovvio, al ricercatore è richiesta serietà professionale e riservatezza sui dati

La posizione etica di coloro che invece si occupano di studi sperimentali è particolare:

- essi si assumono la **responsabilità dell'intervento** che effettuano;
- **l'intervento deve ripercuotersi favorevolmente sui soggetti con un'alta probabilità**

PROBLEMI DI CARATTERE ETICO

D'altra parte deve esserci un ampio margine di incertezza sull'effettiva superiorità del nuovo tipo di intervento rispetto a ciò che è stato fatto in passato o all'alternativa di non fare nulla

Se così non fosse, per lo sperimentatore sarebbe un problema di coscienza non sottoporre il gruppo di controllo ad alcun trattamento o di sottoporlo ad un trattamento di tipo tradizionale

PROBLEMI DI CARATTERE ETICO

**LA SPERIMENTAZIONE MEDICA È GIUSTIFICATA SOLO
QUANDO ESISTE QUESTO MARGINE DI INCERTEZZA**



L'esistenza di problematiche etiche per la sperimentazione sull'uomo ha portato alla costituzione dei **COMITATI ETICI** i quali hanno il compito di esaminare ed eventualmente approvare tutte le proposte di studi sperimentali



Il singolo individuo deve essere in grado di valutare i rischi e i vantaggi conseguenti alla sua partecipazione allo studio, e solo a lui spetta la decisione sulla possibilità di aderire o meno.

OBIETTIVI DEGLI STUDI SPERIMENTALI

Paragonare l'efficacia di due o più trattamenti terapeutici

SPERIMENTAZIONE CLINICA

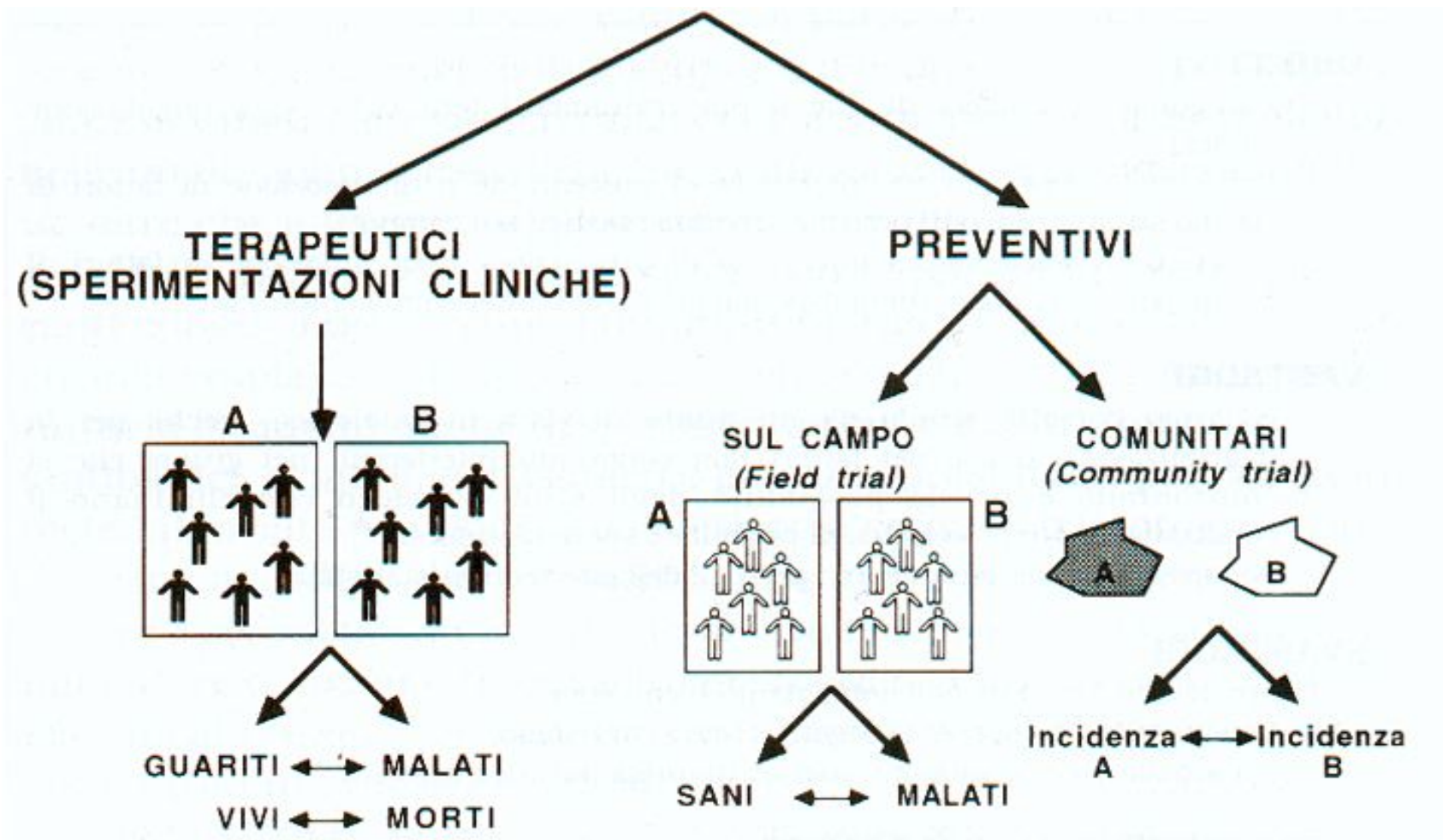
Valutare l'efficacia di un intervento di prevenzione o di rimozione di fattori di rischio su un gruppo di persone

SPERIMENTAZIONE SUL CAMPO

Valutare l'efficacia di un intervento di prevenzione o di rimozione di fattori di rischio su intere popolazioni

**SPERIMENTAZIONI DI INTERVENTO
COMUNITARIO**

OBIETTIVI DEGLI STUDI SPERIMENTALI



ESEMPI DI STUDI SPERIMENTALI E OSSERVAZIONALI IN BASE AL TIPO DI FATTORE IN STUDIO

Fattore protettivo

Farmaci: - RCT

- Studi sperimentali non RCT
- Studi osservazionali (farmaco-epidemiologia)

Vaccini: - RCT

- Studi sperimentali non RCT
- Studi osservazionali

Screening: - RCT

- Studi sperimentali non RCT
- Studi osservazionali

Interventi di comunità (clorazione e fluorazione dell'acqua, riduzione delle polveri fini nell'aria, ecc.):

- Studi sperimentali non RCT
- Studi osservazionali

Fattore di rischio

Fattori dell'individuo:

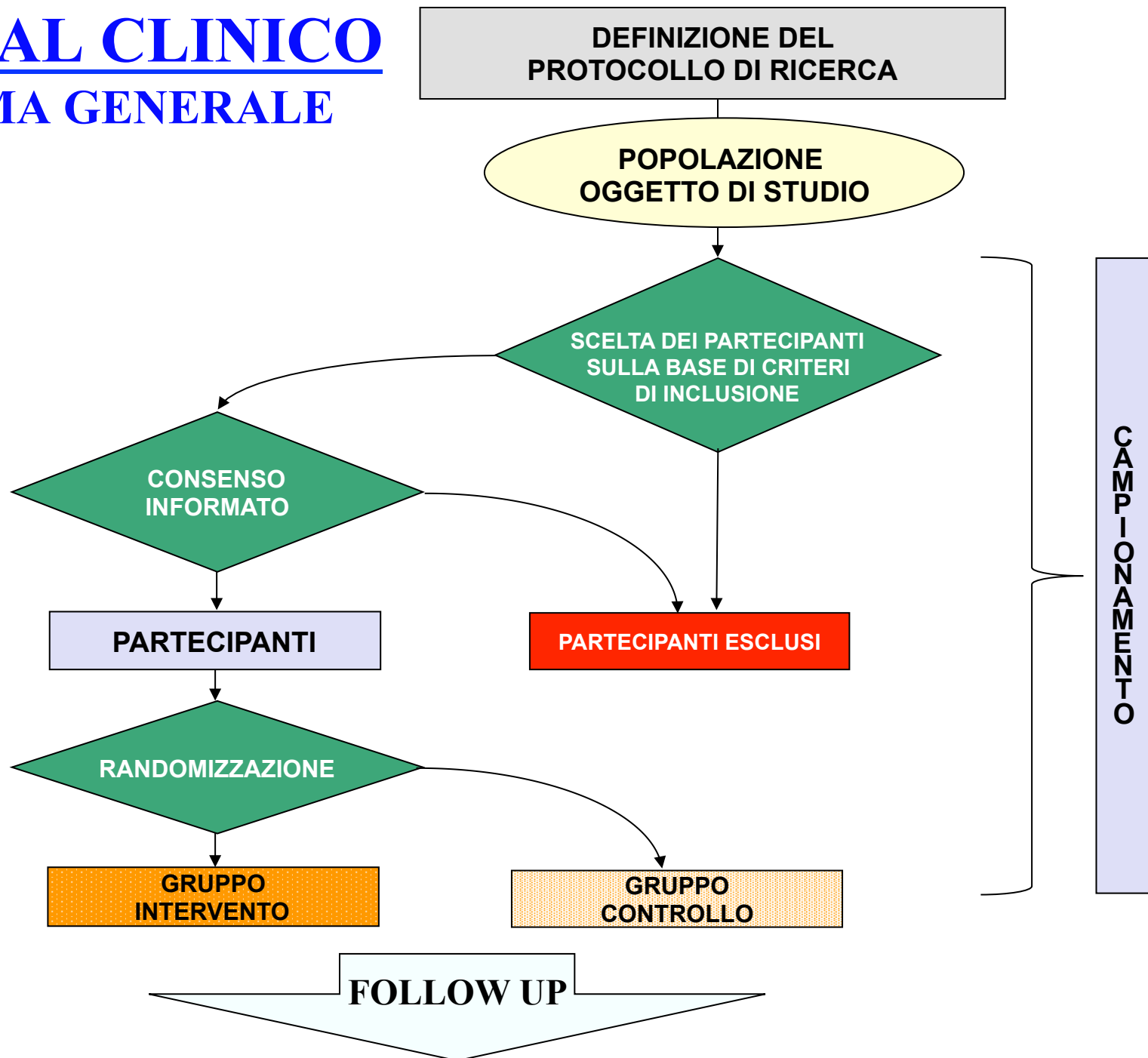
- stili di vita (fumo, alcol, dieta)
- fattori endogeni (genetici, costituzionali)

Fattori ambientali:

- agenti microbici (virus epatitici, Helicobacter)
- agenti chimici (cancerogeni, tossici, distruttori endocrini)
- agenti fisici (radiazioni ionizzanti, campi elettromagnetici)

IL TRIAL CLINICO

SCHEMA GENERALE



IL TRIAL CLINICO

RECLUTAMENTO DEI PAZIENTI

Si compone di tre fasi:

- 1) **Scelta della popolazione** oggetto di studio
- 2) Selezione dei partecipanti in base a **criteri di inclusione** già stabiliti in precedenza nel protocollo di ricerca
- 3) Accettazione del **consenso informato** da parte del paziente. Con il **consenso informato** il paziente accetta di partecipare allo studio dopo essere stato reso consapevole dei rischi e dei benefici che il trattamento potrebbe implicare

IL TRIAL CLINICO

RECLUTAMENTO DEI PAZIENTI

I criteri di inclusione sono definiti nel protocollo di ricerca sulla base di:

- **OBIETTIVI DELLO STUDIO** (es: se si vuole testare un farmaco per la terapia della retinopatia diabetica, devono essere inclusi pazienti diabetici con retinopatia)
- **SICUREZZA DEI PARTECIPANTI** (es: esclusione di donne in gravidanza se il farmaco potesse essere nocivo per il feto)

IL TRIAL CLINICO

CONTROLLO E RANDOMIZZAZIONE

Per essere realmente informativo,
un esperimento deve essere **controllato**



- L'esito del trattamento deve essere messo a **confronto con uno standard** per stabilire se vi è stato qualche beneficio
- Lo standard potrebbe essere rappresentato dagli esiti osservati in un **gruppo di controllo**, simile al gruppo di intervento ma non trattato o trattato in modo tradizionale

IL TRIAL CLINICO

CONTROLLO E RANDOMIZZAZIONE

- Uno dei metodi più utilizzati per ottenere il gruppo dei trattati e quello dei controlli consiste nell'individuare un certo numero di soggetti da suddividere poi a caso in due o più gruppi, tramite una procedura di **randomizzazione**.
- Tale procedura è essenziale perché, ai fini della validità dello studio, **è importante che i gruppi differiscano tra loro solo per quanto riguarda l'intervento**, mentre devono essere simili in tutte le altre caratteristiche ritenute influenti per lo studio (es: età, sesso, etnia, body mass index...).
- L'assegnazione casuale ai vari gruppi andrebbe attuata dopo che i soggetti hanno acconsentito a partecipare allo studio, al fine di minimizzare le successive defezioni da uno o più gruppi.

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*

Characteristic	Paclitaxel–Carboplatin Group (N=433)	Paclitaxel–Carboplatin–Bevacizumab Group (N=417)
	no. (%)	
Sex†		
Male	253 (58)	210 (50)
Female	180 (42)	207 (50)
Age ≥65 yr	189 (44)	177 (42)
Race‡		
White	378 (91)	352 (90)
Black	23 (6)	22 (6)
Other	14 (3)	17 (4)
ECOG performance status§		
0	170 (40)	167 (40)
1	260 (60)	247 (60)
Measurable disease	392 (91)	381 (91)
Prior weight loss (≥5%)	121 (28)	117 (28)
Stage IIIB	55 (13)	50 (12)
Stage IV	337 (78)	310 (74)
Recurrent disease	40 (9)	57 (14)
Prior radiation therapy	37 (9)	33 (8)
Adenocarcinoma or not otherwise specified	380 (88)	366 (88)
Large-cell cancer	29 (7)	17 (4)
Bronchioloalveolar carcinoma	11 (3)	12 (3)
Other histologic findings	11 (3)	22 (5)
>2 Sites involved	229 (53)	216 (52)
Pleura involved	111 (26)	112 (27)
Liver involved	73 (17)	90 (22)
Bone involved	149 (34)	118 (28)
Adrenal glands involved	72 (17)	53 (13)

* Because of rounding, percentages may not total 100.

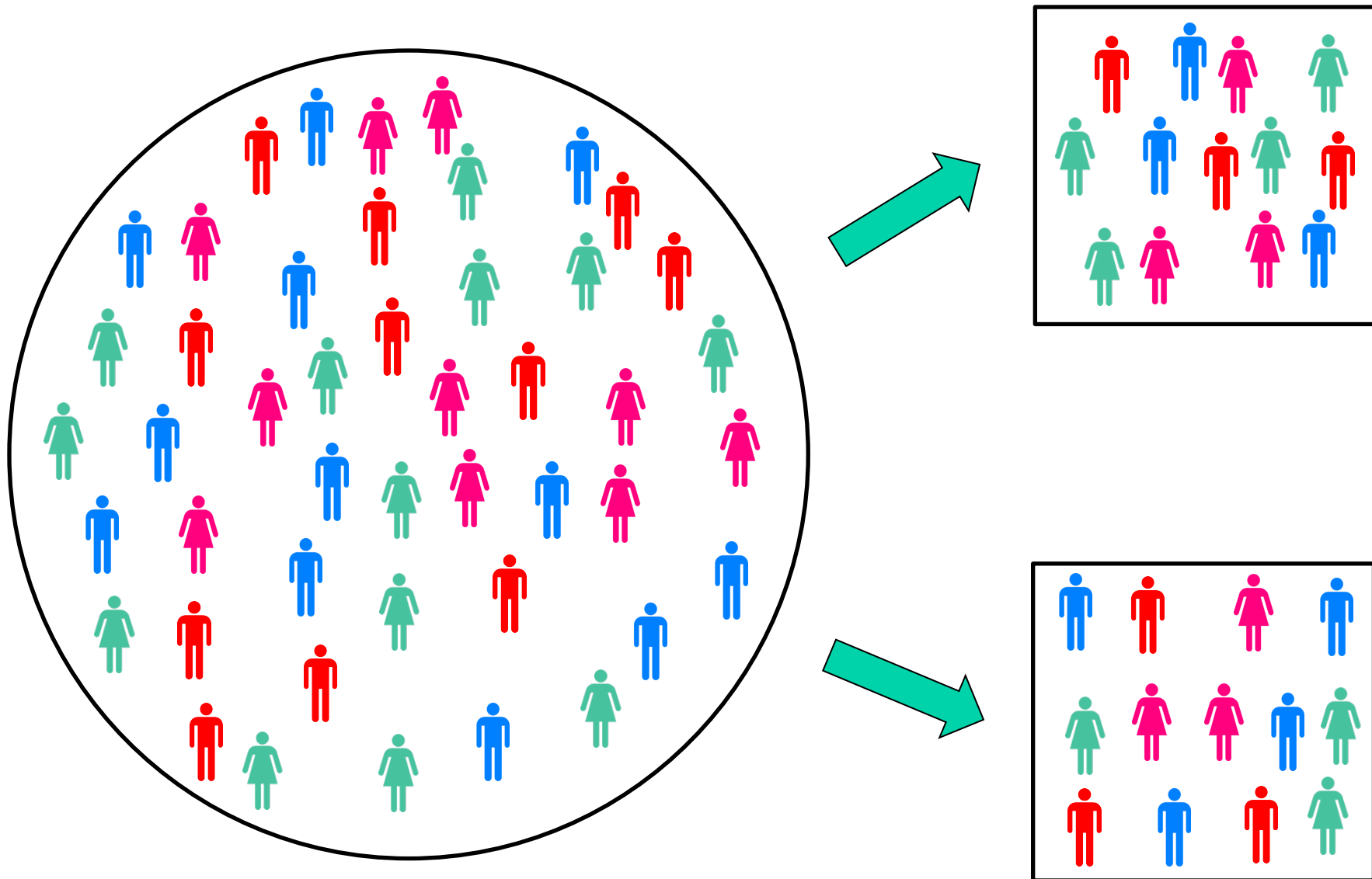
† P=0.03 by Fisher's exact test.

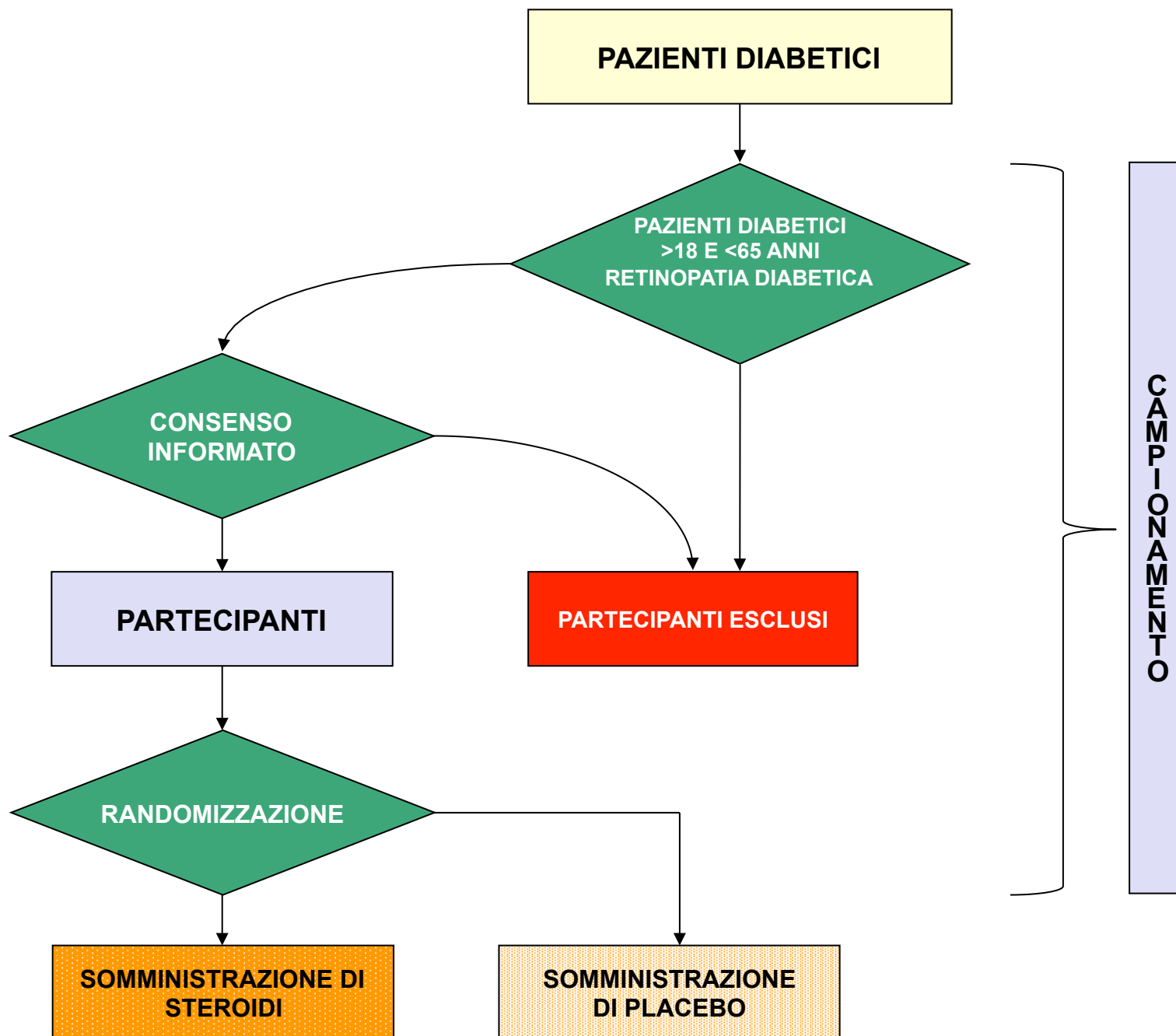
‡ Data on race were not available for 44 patients: 18 in the paclitaxel–carboplatin group and 26 in the paclitaxel–carboplatin–bevacizumab group. Race was determined on the basis of data in hospital records.

§ ECOG performance status was not available for six patients: three in the paclitaxel–carboplatin group and three in the paclitaxel–carboplatin–bevacizumab group.

IL TRIAL CLINICO

CONTROLLO E RANDOMIZZAZIONE





IL TRIAL CLINICO

TRIAL CLINICI NON RANDOMIZZATI

Negli esperimenti epidemiologici è talvolta impossibile disporre di gruppi di controllo randomizzati.

In questo caso è possibile disporre di altri standards di confronto:

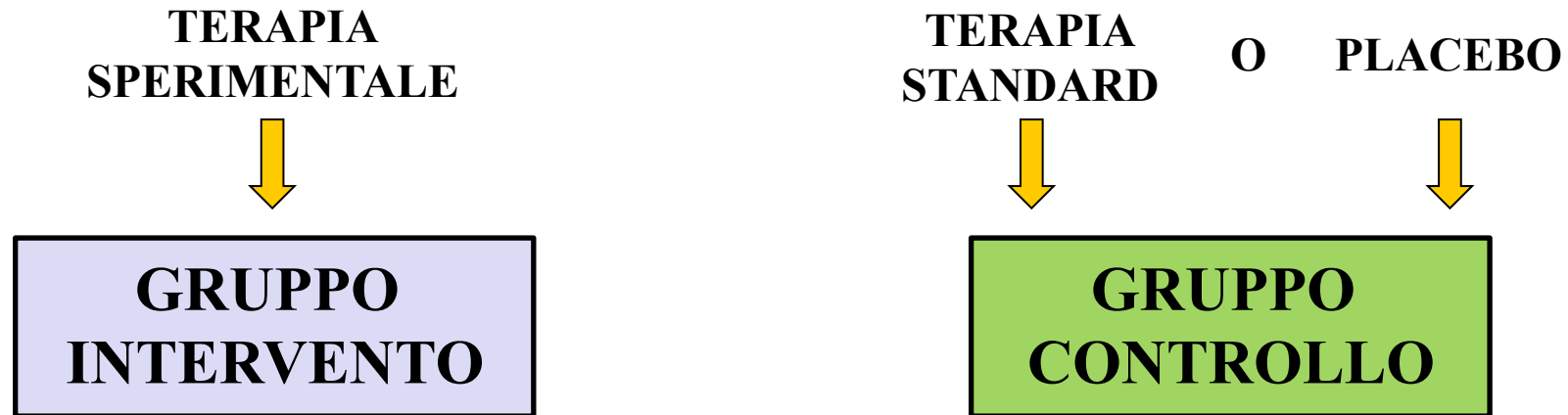
- formando un gruppo di controllo con individui notoriamente simili al gruppo sperimentale per alcune caratteristiche rilevanti (età, sesso, professione, classe sociale);
- usando come controllo una collettività simile ma non trattata;
- Un'altra possibilità consiste nell'utilizzare il gruppo sperimentale come controllo di se stesso, attraverso un confronto "prima-dopo"

Analogamente si possono confrontare dati ricavati nel passato dalla medesima comunità o da un'altra popolazione con dati rilevati dopo l'introduzione delle misure di prevenzione. In questo caso i controlli esaminati nel periodo precedente vengono spesso definiti **controlli storici**.

Quando si usano gruppi di controllo non randomizzati occorre sempre cercare di evidenziare i possibili vizi o le differenze fondamentali tra i gruppi

IL TRIAL CLINICO

METODOLOGIA IN CIECO



- La risposta dei partecipanti durante il follow up potrebbe essere condizionata dalla consapevolezza del tipo di trattamento ricevuto.
- Per eliminare questo bias si utilizza la metodologia in **singolo cieco** affinché i partecipanti non sappiano cosa hanno assunto.
- Se anche i medici che conducono lo studio non sono a conoscenza delle terapie somministrati ai diversi partecipanti (al fine di eliminare le influenze del loro giudizio soggettivo) lo studio è definito a **doppio cieco**.
- Infine, uno studio può essere a **triplo cieco** se anche gli statistici che eseguono le analisi dei dati non sanno come sono stati distribuiti gli interventi.

IL TRIAL CLINICO

METODOLOGIA IN CIECO

TIPO DI CIECO	FASE DELLO STUDIO	SOGGETTO
SINGOLO	Assegnazione	Soggetto trattato
DOPPIO	Assegnazione + trattamento e follow-up	Soggetto trattato + Osservatore
TRIPLO	Assegnazione + Trattamento e follow-up + analitica	Soggetto trattato + Osservatore + Analista

IL TRIAL CLINICO

ANALISI DEI DATI

OUTCOME (ESITO): rappresenta il risultato dello studio. E' definito a priori e, in base alla scelta del tipo di outcome, lo studio può assumere significati diversi.

Ad esempio, un intervento terapeutico per una malattia cronica potrebbe portare a una **diminuzione delle complicanze** ma non modificare il dato **sull'aumento della sopravvivenza**. Scegliendo l'uno o l'altro outcome lo studio può arrivare a conclusioni differenti.

IL TRIAL CLINICO

ANALISI DEI DATI

Gli **outcome** possono essere analizzati con diverse metodologie. Tra le più frequentemente utilizzate abbiamo:



PER PROTOCOL

Vengono esclusi dall'analisi i pazienti che per varie ragioni non hanno completato il follow up.



INTENTION TO TREAT

Tutti i pazienti che hanno partecipato allo studio, anche solo parzialmente, sono inclusi nell'analisi.

In genere si privilegia il metodo INTENTION TO TREAT perché fornisce risultati più simili a quello che succede nella realtà, ma in alcune situazioni non è possibile e si deve utilizzare l'altro metodo.

IL TRIAL CLINICO

ANALISI DEI DATI

Oltre agli outcome, la rilevanza clinica di uno studio sperimentale dipende molto dalle misure di efficacia e di sicurezza. Le due misure più affidabili ed esplicative sono l'NNT (Number Needed to Treat) e l'NNH (Number Needed to Harm).

NNT: indica il numero di pazienti da sottoporre a trattamento affinché uno di essi ne tragga beneficio. Si calcola come il reciproco della riduzione del rischio assoluto (ARR).

NNH: indica il numero di pazienti da sottoporre a trattamento affinché uno di essi sviluppi un evento avverso. Si calcola come il reciproco dell'incremento del rischio assoluto (ARI).

Entrambe le misure vengono sempre arrotondate a numero intero.

IL TRIAL CLINICO

ANALISI DEI DATI

	MALATI	NON MALATI
FARMACO	10	90
PLACEBO	70	30

EXPERIMENTAL EVENT RATE (EER)

$$10/10+90=0,1$$

CONTROL EVENT RATE (CER)

$$70/70+30=0,7$$

ABSOLUTE RISK REDUCTION (ARR)

$$\text{CER}-\text{ERR}=0,7-0,1=0,6$$

$$\text{NNT}=\mathbf{1/ARR}=\mathbf{1/0,6}=2$$

	EFFETTO AVVERSO X	NO EFFETTO AVVERSO X
FARMACO	30	70
PLACEBO	5	95

EXPERIMENTAL EVENT RATE (EER)

$$30/30+70=0,3$$

CONTROL EVENT RATE (CER)

$$5/5+95=0,05$$

ABSOLUTE RISK INCREASE (ARI)

$$\text{ERR}-\text{CER}=0,3-0,05=0,25$$

$$\text{NNH}=\mathbf{1/ARI}=\mathbf{1/0,25}=4$$

IL TRIAL CLINICO

BIAS

Bias e strumenti di correzione nei trial clinici

- **Bias di assegnazione** **————→** **Randomizzazione**
- **Bias di accertamento dell'esito** **————→** **Cecità**
- **Bias di violazione di protocollo** **————→** **ITT analysis**

IL TRIAL CLINICO

BIAS

Bias di violazione del protocollo

- **Lost to follow-up** → **persi al follow-up**
- **Withdrawal** → **sospensione del trattamento**
- **Cross-over** → **passano all'altro gruppo**

UN ESEMPIO DI TRIAL:

**Sopravvivenza dopo mastectomia radicale e intervento conservativo
in donne con carcinoma mammario nello studio di Veronesi**

Una famosa sperimentazione clinica controllata è stata condotta nel periodo 1973-1980 presso l'Istituto Tumori di Milano nelle donne affette da cancro della mammella di dimensioni inferiori a 2 cm., per confrontare:

- sopravvivenza a 5 aa dall'intervento
- insorgenza di metastasi

in donne trattate con mastectomia totale e in quelle trattate con quadrantectomia.

[Veronesi U](#) et al, Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. [N Engl J Med](#). 1981 Jul 2;305(1):6-11.

UN ESEMPIO DI TRIAL:

Sopravvivenza dopo mastectomia radicale e intervento conservativo in donne con carcinoma mammario nello studio di Veronesi

Un campione di 710 pazienti fu assegnato casualmente (busta chiusa inserita nella cartella clinica al momento del ricovero dopo l'ottenimento del consenso informato) ad uno dei due trattamenti.

Le pazienti furono seguite per 5 aa e sono stati registrati i seguenti tassi di sopravvivenza a 5 aa dall'intervento:

- Mastectomia: 90,1% ($\pm 2,5$)
- Quadrantectomia: 89,6% ($\pm 2,6$)

[Veronesi U](#) et al, Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. [N Engl J Med](#). 1981 Jul 2;305(1):6-11.

UN ESEMPIO DI TRIAL:

Sopravvivenza dopo mastectomia radicale e intervento conservativo in donne con carcinoma mammario nello studio di Veronesi

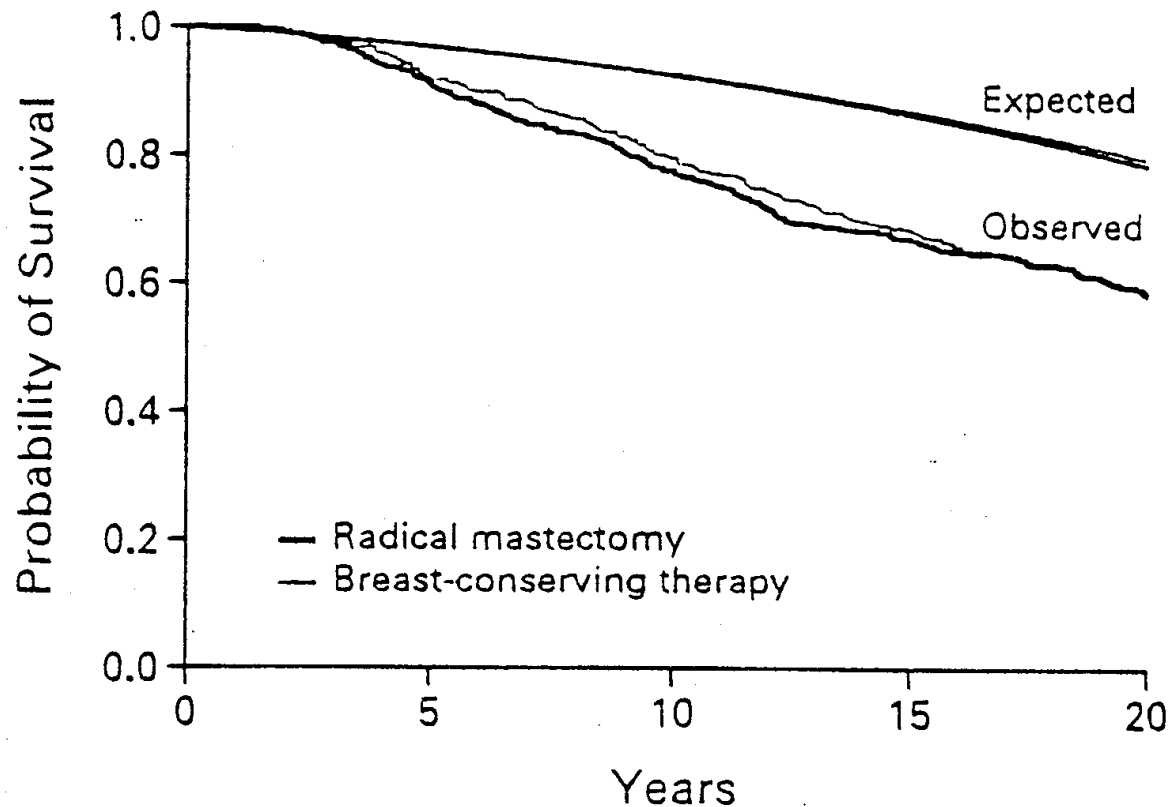
Nel 2002 uscì un nuovo studio sul follow-up delle stesse pazienti a 20 anni.

EVENTI DOPO 20 ANNI DI FOLLOW-UP NEI DUE GRUPPI DI PAZIENTI					
	MASTECTOMIA RADICALE		INTERVENTO CONSERVATIVO		p
	N. di eventi	Tasso/100 anni persona	N. di eventi	Tasso/100 anni persona	
Carcinoma mammario controlaterale	34	10.2	29	8.7	0.5
Metastasi a distanza	83	24.3	82	23.3	0.8
Altri tumori primitivi	30	8.8	31	9.1	0.9

Veronesi U et al, **Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer.** *N Engl J Med* 2002; 347:1227-1232

UN ESEMPIO DI TRIAL:

Sopravvivenza dopo mastectomia e intervento conservativo
in donne con carcinoma mammario nello studio di Veronesi



Veronesi U et al, **Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer.** *N Engl J Med* 2002; 347:1227-1232

UN ESEMPIO DI TRIAL:

**Sopravvivenza dopo mastectomia e intervento conservativo
in donne con carcinoma mammario nello studio di Veronesi**

Nessuna differenza statisticamente significativa è emersa tra i due trattamenti sia riguardo la sopravvivenza che l'insorgenza di metastasi.

Dopo la pubblicazione dei risultati è stata adottata universalmente la pratica chirurgica di seguire, in caso di tumori circoscritti, la sola quadrantectomia.

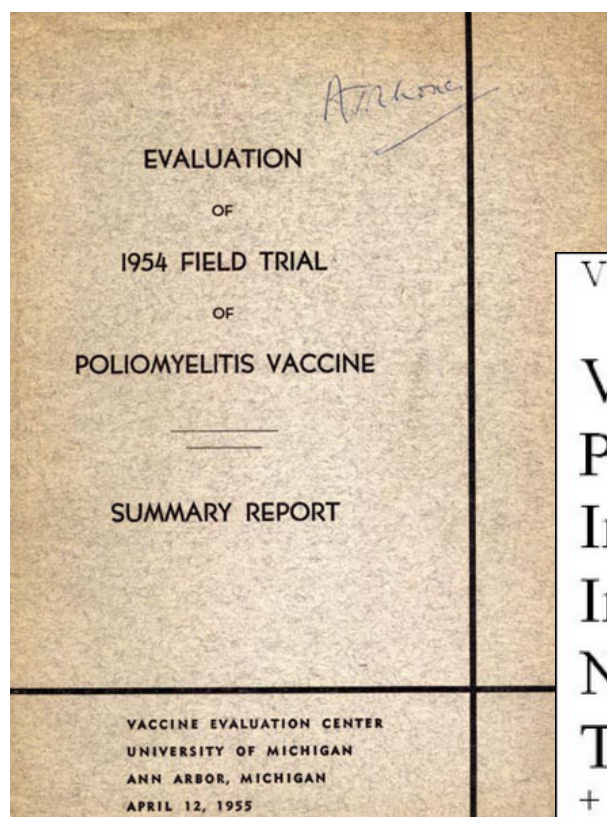
ALTRI STUDI SPERIMENTALI SPERIMENTAZIONI SUL CAMPO

Coinvolgono **individui sani** potenzialmente a rischio di contrarre una malattia che vengono sottoposti a trattamenti preventivi (es. campagne vaccinali, chemioprolifassi).

ALTRI STUDI SPERIMENTALI

SPERIMENTAZIONI SUL CAMPO

Negli anni '50 venne saggiata l'efficacia del vaccino Salk per la poliomielite.



Vaccination Status +	Study Pop	Paralytic Cases	Rate*
Vaccinated	200,745	33	16
Placebo	201,229	110	55
Inc. Vaccine	8,484	2	24
Inc. Placebo	8,577	4	47
Not Inoculated	330,201	118	36
Total	749,236	267	36

+ Placebo areas * per 100,000 Francis T et al. Field Trial of Poliomyelitis Vaccine University of Michigan, 1957.

ALTRI STUDI SPERIMENTALI

SPERIMENTAZIONI SUL CAMPO

Negli anni '90 si è svolto uno studio multicentrico internazionale per valutare la copertura vaccinale e gli effetti collaterali del vaccino pertussico acellulare

Tab. III. Studies conducted since the 1990s on the duration of protection induced by acellular pertussis vaccines (aPs).

Author	Year	Subjects	Number of Bp components	Estimated duration of protection (years)	Country
Simondon [30]	1997	4,181	4	4	Senegal
Tindberg [31]	1999	207	2	10	Sweden
Salmaso [32]	2001	8,432	3	3	Italy
Lugauer [33]	2002	10,271	4	6	Germany

From Wendelboe AM et al., 2015 [23], mod.

ALTRI STUDI SPERIMENTALI

SPERIMENTAZIONI SUL CAMPO

Trial con il vaccino anti-pertosse acellulare

La pertosse è una malattia seria dell'età pediatrica che può essere gravata da complicanze severe. L'impiego del vaccino tradizionale costituito da *Bordetella pertussis* inattivata è associato in qualche caso a complicanze gravi di tipo neurologico.

Di recente è stato allestito il vaccino acellulare costituito solo da alcune componenti batteriche. Si immagini di voler condurre un trial sul campo per valutare l'efficacia e l'innocuità del nuovo vaccino rispetto al tradizionale.

Nel 1992-93 l'Istituto Superiore di Sanità ha coordinato un [trial randomizzato controllato multicentrico per valutare l'efficacia del vaccino antipertosse acellulare](#) rispetto ad un vaccino a cellule intere ed all'assenza di vaccino per prevenire l'insorgenza di pertosse nel primo anno di vita ("Progetto Pertosse").

Trial con il vaccino anti-pertosse acellulare

Si considerino i seguenti aspetti dello studio

1. scelta della **popolazione bersaglio** e reclutamento dei partecipanti
2. **criteri di inclusione/esclusione** (variabili da rilevare al reclutamento dei soggetti)
3. **formazione dei gruppi** da confrontare
4. **durata del follow-up**
5. modalità di **rilevazione della malattia** e di eventuali effetti avversi della vaccinazione
6. metodi di **valutazione dei risultati** della ricerca

Trial con il vaccino anti-pertosse acellulare

1. **Popolazione bersaglio:** bimbi in età vaccinale da 62 distretti di 4 regioni italiane (sett.'92-sett'93)

2. **Criteri di inclusione:**

- bimbi di età 6-12 settimane
- peso $>3^{\circ}$ percentile per l'età
- assenza di storia di epilessia o altre malattie del SNC, incluso danno cerebrale perinatale
- assenza di anomalie congenite maggiori, insufficienza renale, deficit di crescita
- assenza di deficit immunologici, inclusa madre HIV-positiva
- assenza di precedenti malattie compatibili con pertosse e di vaccinazione
- madre in grado di parlare italiano, famiglia contattabile per telefono,
- progetto familiare di rimanere nell'area nei successivi 12 mesi

TRIAL DI COMUNITA'

Il Trial di Greco et al. con il vaccino anti-pertosse acellulare

3. **Formazione dei gruppi:** 3 gruppi: vaccino tradizionale, vaccino acellulare, nessun vaccino. Randomizzazione attraverso liste di assegnazione casuale dei set di fiale ai bambini. Set di fiale uguali per i diversi vaccini.
4. **Durata del follow-up:** 17 mesi
5. **Rilevazione della malattia:** criterio definito: 21 giorni o più di tosse parossistica + sierologia positiva o coltura positiva da catetere a suzione.
6. **Valutazione dei risultati:** calcolo dell'incidenza di pertosse nei tre gruppi, del rischio relativo e dell'efficacia protettiva. Calcolo dell'incidenza di effetti collaterali attribuibili alla vaccinazione

Il Trial con il vaccino anti-pertosse acellulare: risultati per i soggetti con cicli completi di vaccinazione (3 dosi):

	Vaccino acellulare (due tipi diversi)	Vaccino a cellule intere	Nessun vaccino
Numero Bambini	8.933	4.348	1.470
Anni Persona	12.869	6.199	2.078
Numero casi pertosse	73	141	74
Tasso di incidenza/ 100 anni-persona	0,57	2,27	3,56
Rischio relativo (RR)	0,16	0,64	Riferimento
Efficacia protettiva (1-RR) %	84%	36%	-

Il Trial con il vaccino anti-pertosse acellulare

Conclusioni

In questo studio, come atteso, **il trattamento sperimentale (vaccino acellulare) ha ridotto il rischio di insorgenza della malattia rispetto al gruppo non sottoposto a vaccinazione** e quindi il rischio relativo, qui calcolato come rapporto tra tassi di incidenza.

L'entità della protezione è immediatamente calcolabile dal complemento a 1 del rischio relativo: rispetto ai non vaccinati, il rischio relativo per il vaccino acellulare è di 0,16, cioè esso ha evitato l'84% dei casi, e il rischio relativo per il vaccino a cellule intere è di 0,64, per cui esso ha evitato solo il 36% dei casi.

ALTRI STUDI SPERIMENTALI

SPERIMENTAZIONI COMUNITARIE

Comunità di **persone sane** vengono sottoposte a **interventi preventivi senza coinvolgimento diretto** (es. educazione sanitaria, fluorazione acque, rimozione inquinanti).

L'intervento non è effettuato direttamente sulla persona, bensì sull'intera comunità o comunque su un territorio geografico ben definito.

Esempi:

- fluorazione acque potabili per prevenire carie dentali;
- campagne di educazione sanitaria per prevenire malattie cardiovascolari (Carelia del nord Finlandia e Vasterbotten Svezia)

ALTRI STUDI SPERIMENTALI

SPERIMENTAZIONI COMUNITARIE

Table 3. Dental caries experience, permanent teeth, observed among 33,955 children, age 5–16, of Grand Rapids, Muskegon, and Aurora, expressed as DMF teeth per child with percentage reductions observed (continuous residents)

Age	Grand Rapids, Mich.			Aurora, Ill.		Muskegon, Mich.		
	Examinations made		Per-centage reduction	Exam-inations 1945–46	Percent less than G. R. 1944–45	Examinations made		Per-centage change
	1944–45	1949–50				1944–45	1949–50	
5.....	0.11	0.03	72.7	0.06	45.5	0.06	0.14	+133.3
6.....	.78	.38	51.3	.28	64.1	.81	.63	–22.2
7.....	1.89	.76	59.8	.70	63.0	1.99	1.43	–28.2
8.....	2.94	2.16	26.5	1.04	64.6	2.81	2.58	–8.2
9.....	3.90	2.48	36.4	1.52	61.0	3.81	3.88	+1.8
10.....	4.92	3.56	27.7	2.02	59.0	4.91	4.44	–9.6
11.....	6.41	4.69	26.8	2.67	58.4	6.32	5.93	–6.2
12.....	8.07	7.02	13.0	2.95	63.5	8.66	7.21	–16.8
13.....	9.73	8.11	16.7	3.09	68.3	9.98	9.52	–4.6
14.....	10.94	8.90	18.6	3.64	66.7	12.00	11.08	–7.7
15.....	12.48	11.80	5.5	4.54	63.6	12.86	10.32	–19.8
16.....	13.50	11.83	12.4	5.19	61.6	14.07	12.51	–11.1

INTERVENTO
Fluoro
addizionato fino
a 1.0 ppm

CONTROLLO 1
Fluoro naturale:
0.1 ppm

CONTROLLO 2
Fluoro naturale:
0.1 ppm

CONTROLLO 3
Fluoro naturale:
1.2 ppm

Dean HT et al, **Studies on mass control of dental caries through fluoridation of the public water supply**. Public Health Rep. 1950 Oct 27;65(43):1403-8.

TIPI DI STUDIO SPERIMENTALE

SCHEMA RIASSUNTIVO

TRIAL CLINICI	• Soggetti affetti da una malattia (malati) • Randomizzazione a livello individuale • Trattamento preventivo, diagnostico, terapeutico • Possibilità di cieco-doppio cieco
TRIAL SUL CAMPO	• Soggetti non affetti da una malattia (sani) • Randomizzazione a livello individuale • Trattamento preventivo • Possibilità di cieco-doppio cieco
TRIAL COMUNITARIO	• Soggetti affetti e non affetti da una malattia • In genere non effettuabile una randomizzazione, eventualmente a livello collettivo • Trattamento preventivo • Impossibilità di cieco