

# Metodologia epidemiologica come criterio per le scelte sanitarie

Roberto D'Amico

Cattedra di Statistica Medica

Ringrazio Nicola Magrini e Giulio Formoso per il loro contributo alla presentazione

4 Maggio 2011

Università di Modena e Reggio Emilia

[roberto.damico@unimore.it](mailto:roberto.damico@unimore.it)

# Metodologia per minimizzare l'incertezza sull'efficacia degli interventi sanitari

Incertezza rispetto a quale trattamento utilizzare (studi di efficacia)

Incertezza sull'interpretazione e affidabilità del risultato campionario

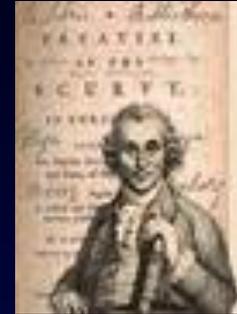
Cosa vuol dire avere 2 gruppi sbilanciati:

## L'esperimento del latte nel Lanarkshire ovvero quando la randomizzazione non riesce

Riferito da Student, 1931

- Nel 1930 si realizzò un esperimento consistente nella somministrazione nelle scuole di 3/4 di pinta di latte al giorno a 10.000 ragazzi; altri 10.000 ragazzi nelle stesse scuole non ricevevano questa somministrazione.
- L'obiettivo dell'esperimento era di verificare se il supplemento di latte portava a un maggior accrescimento ponderale e nella statura.
- Inizialmente fu deciso di effettuare l'assegnazione dei bambini all'uno o all'altro gruppo in modo casuale in alcune scuole, e in ordine alfabetico in altre.
- Si decise poi, per evitare una sproporzione numerica tra i due gruppi, di affidare agli insegnanti il compito di integrare l'uno o l'altro gruppo con altri bambini.
- Verosimilmente a causa del senso di umanità degli insegnanti, che li portava ad assegnare al gruppo cui era destinato il latte i bambini più malnutriti, il risultato finale fu che il gruppo di controllo risultò superiore in una misura corrispondente a circa 3 mesi di crescita ponderale e 4 mesi di crescita in statura.

# Il primo studio controllato dell'era moderna (Lind 1746)



James Lind, scozzese, medico chirurgo della marina britannica.

12 marinai si ammalano di scorbuto sulla nave da guerra *Salisbury*.

Lind li sottopone a 6 trattamenti diversi (2 pazienti per gruppo).

- ¼ di litro di sidro al giorno
- 25 gocce di acido solforico + aromatizzanti
- 3 cucchiari di aceto 3 volte al giorno
- mezza pinta di acqua di mare
- noce moscata più composto di aglio, mostarda, rafano , mirra e balsamo del perù. Orzata acidificata al tamarindo
- 2 arance e 1 limone al giorno

I pazienti del sesto gruppo andarono in remissione dopo pochi giorni.

# L'utilizzo del placebo - 1865



Sostanza inerte o terapia o provvedimento non farmacologico che, pur privo di efficacia terapeutica specifica, sia deliberatamente utilizzato per provocare un effetto positivo su di un sintomo o una malattia.

1865: Sir William Gull e Henry Sutton somministrano acqua aromatizzata alla menta a pazienti affetti da febbre reumatica.

La maggioranza dei pazienti dichiarava un miglioramento dei sintomi.

# La prima randomizzazione (Fibiger - 1898)



Anatomopatologo danese, Nobel per la medicina 1926

Incertezza sull'efficacia della sieroterapia nei pazienti affetti da difterite

1898 Johannes Fibiger pubblica uno studio sull'efficacia della sieroterapia nel trattamento della difterite.

Fibiger randomizza i pazienti alla sieroterapia utilizzando lo schema dei giorni alterni dimostrandone l'efficacia

# Il primo studio che utilizza le liste di randomizzazione (1952)

Studio sull'efficacia della streptomicina in pazienti affetti da tubercolosi

Trattamento	CONDIZIONE CLINICA DOPO ESAME RADIOLOGICO*				
	Morte	Deterioramento	Nessuna modifica	Leggero miglioramento	Sostanziale miglioramento
Riposo a letto (n=52)	14 (27)	18 (34)	3 (6)	13 (25)	4 (8)
Riposo a letto+2g streptomicina ogni 4 ore (n=55)	4 (7)	10 (18)	3 (6)	10 (18)	28 (51)

Follow-up di 6 mesi

Daniels M, Hill AB. Chemotherapy of pulmonary tuberculosis in young adults; an analysis of the combined results of three Medical Research Council Trials. BMJ 1952;1:1162-68

## Il principio d'incertezza – Peto 1976

“Physicians who are convinced that one treatment is better than another for a particular patient of theirs cannot ethically choose at random which treatment to give: they must do what they think best for the particular patient. For this reason, physicians who feel they already know the answer cannot enter their patients into a trial. If they think, whether for a wise or silly reason, that they know the answer before the trial starts, they should not enter any patients...”



# Dal quesito clinico allo studio

Quesito

che trae origine dalla pratica clinica  
e che

in base alle attuali conoscenze

**non ha** una risposta adeguata

“principio di incertezza”

... io non so ...



protocollo di studio

Studi randomizzati controllati (RCT)

- di superiorità
- di equivalenza
- non inferiorità

# Cos'è il principio d'incertezza negli RCT

il non sapere, a priori, quale trattamento sia il migliore fra:

- ⇒ quello standard (in uso)
- ⇒ il placebo (in assenza di un trattamento standard)
- ⇒ il nuovo trattamento da studiare

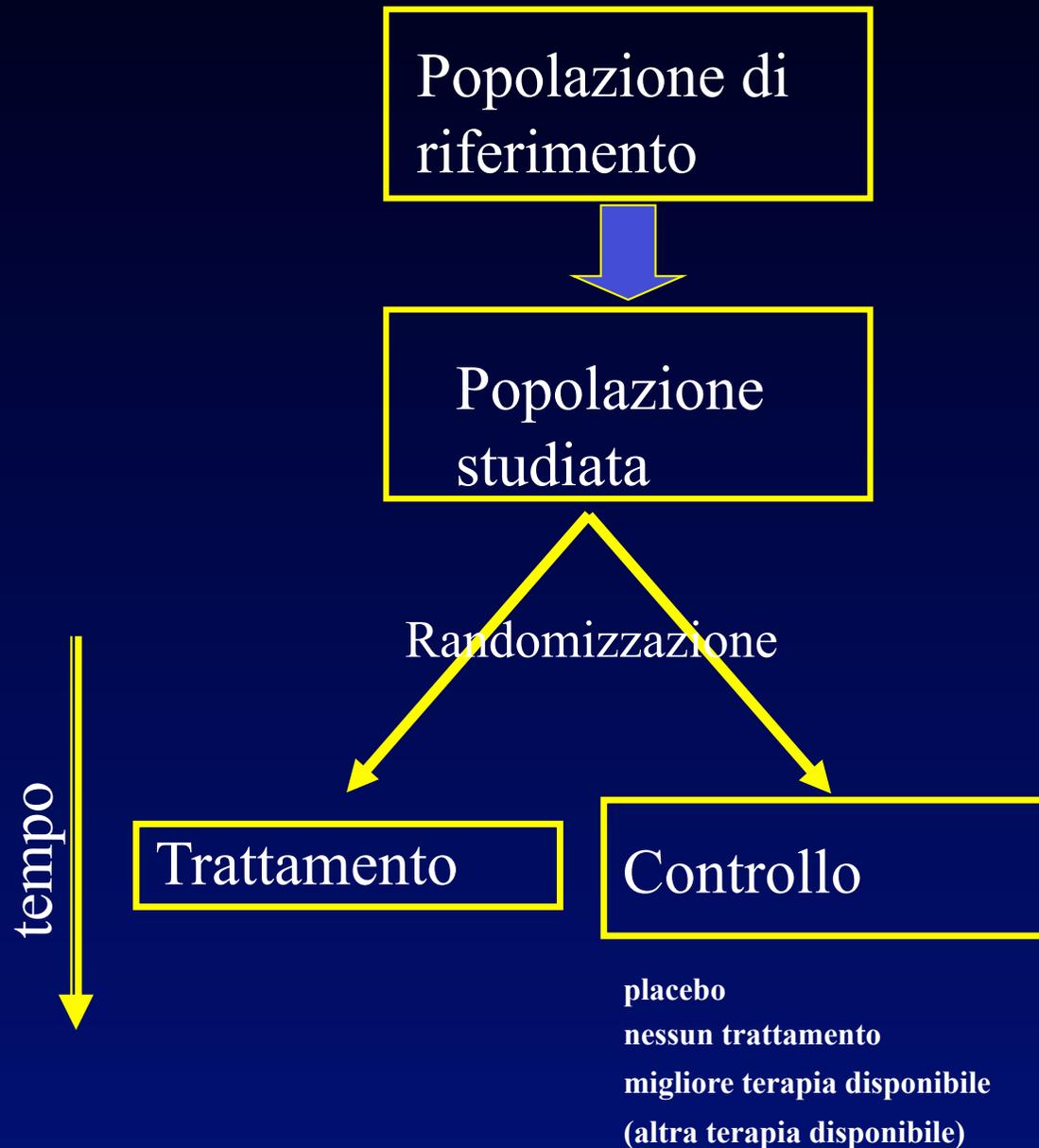
La base etica di questi studi è rappresentata dall'incertezza su quale trattamento possa essere preferibile o appropriato in ogni singolo paziente reclutato nello studio. Se il medico (o il paziente) ha una marcata preferenza o timore nei confronti di uno dei trattamenti previsti nello studio il principio di incertezza non è rispettato e il paziente non dovrebbe partecipare allo studio

# Clinical Equipoise

Freedman 1974: “Offering RCT enrollment is consistent with MD’s duty when “[t]here exists...an honest professional disagreement among expert clinicians about the preferred treatment.”



# Cosa caratterizza un RCT



**VALIDITÀ ESTERNA**  
trasferibilità  
generalizzabilità  
applicabilità  
(*effectiveness*)

## **VALIDITÀ INTERNA**

è condizionata da:

- setting dello studio
- selezione dei pazienti
- differenza tra ciò che prevede il protocollo e la pratica clinica
- rilevanza degli esiti "end-point" scelti

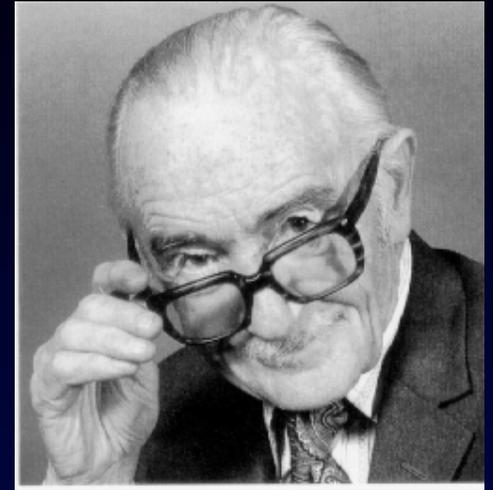
# La validità interna: i tre principi generali



Sir Austin Bradford Hill

- ✓ random division of the patients
- ✓ selection of an appropriate primary outcome measure
- ✓ sample size calculation

# Back to basic: Cochrane



“L’idea alla base, come tutte le cose buone, è semplice.

Gli studi randomizzati affrontano il problema della confrontabilità di due gruppi al contrario: l’idea non è di preoccuparsi delle caratteristiche dei pazienti, ma di essere sicuri che la divisione dei pazienti nei 2 gruppi sia fatta in modo indipendente dalla volontà dello sperimentatore.”

L’uso di popolazioni non selezionate riduce i problemi di generalizzabilità.

# RCT e rispetto del principio di incertezza (studi oncologici pediatria)

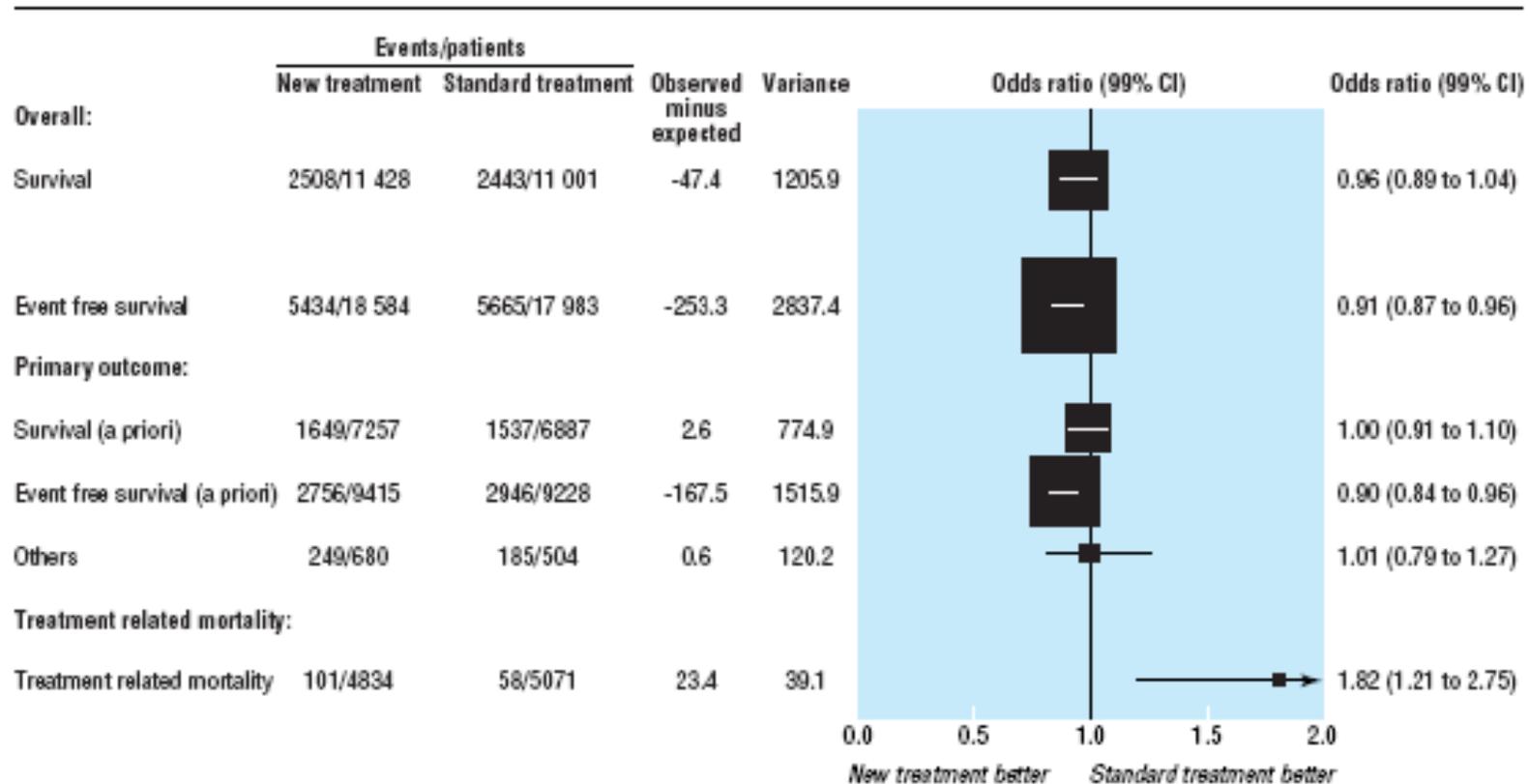


Fig 2 Summary analyses according to predefined primary outcomes. Large squares indicate trials with more information, hence narrower 99% confidence intervals. When confidence interval crosses vertical line, result is not statistically significant ( $P < 0.01$ )

# Il principio d'incertezza e l'azione degli studi sponsorizzati

ORIGINAL CONTRIBUTION

## Reported Outcomes in Major Cardiovascular Clinical Trials Funded by For-Profit and Not-for-Profit Organizations: 2000-2005

Paul M Ridker, MD

Jose Torres, BA

**S**URVEYS OF RANDOMIZED TRIALS published between 1990 and 2000 raised awareness in the medical community that trials funded by for-profit organizations were more likely to report positive findings than those funded by not-for-profit organizations.<sup>1-8</sup> As a group, these sur-

**Context** In surveys based on data available prior to 2000, clinical trials funded by for-profit organizations appeared more likely to report positive findings than those funded by not-for-profit organizations. Whether this situation has changed over the past 5 years or whether similar effects are present among jointly funded trials is unknown.

**Objective** To determine in contemporary randomized cardiovascular trials the association between funding source and the likelihood of reporting positive findings.

**Design** We reviewed 324 consecutive superiority trials of cardiovascular medicine published between January 1, 2000, and July 30, 2005, in *JAMA*, *The Lancet*, and the *New England Journal of Medicine*.

**Main Outcome Measure** The proportion of trials favoring newer treatments over the standard of care was evaluated by funding source.

Ridker PM, Torres JAMA 17 May 2006

# Il principio d'incertezza e l'azione degli studi sponsorizzati

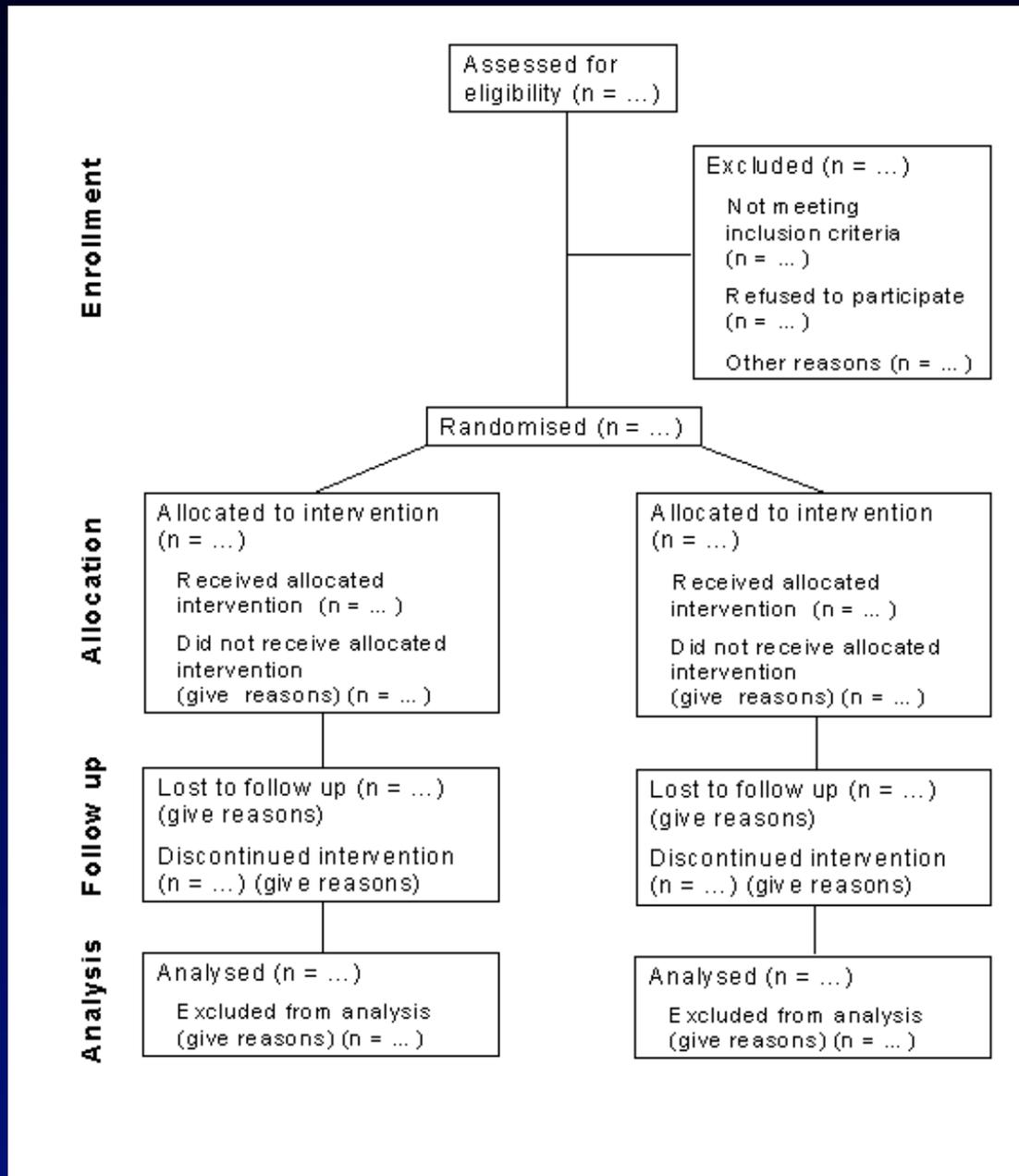
- ❖ dati empirici mostrano che gli studi fatti hanno la stessa probabilità di risultare a favore o contro il trattamento sperimentale
- ❖ gli sponsor commerciali hanno la tendenza a disegnare studi che avranno un esito favorevole
- ❖ gli sponsor not-for-profit mostrano un sostanziale rispetto del principio di incertezza

*BMJ 2003; 326:1167*

Ridker PM, Torres J JAMA 17 May 2006

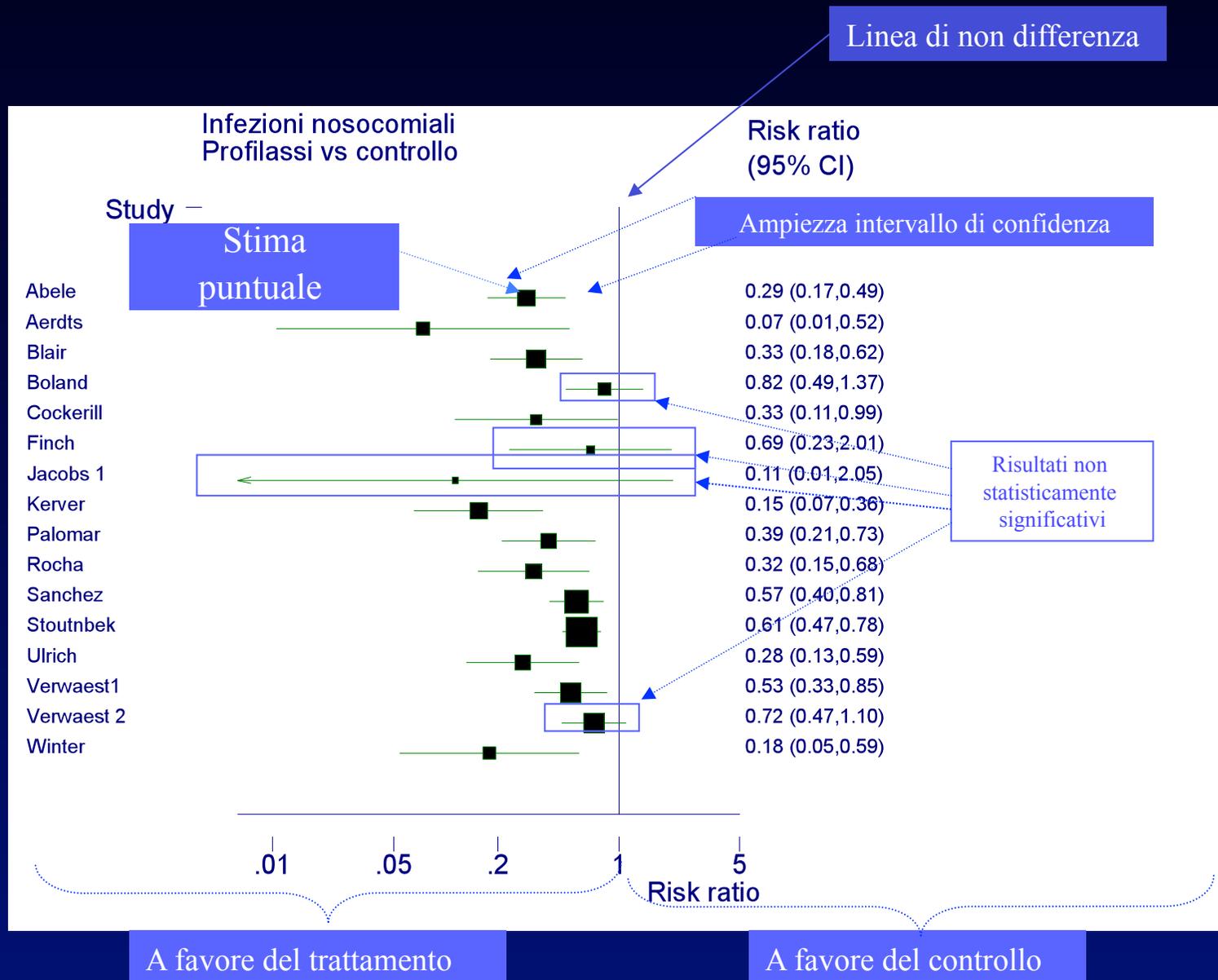
# Consolidated Standards of Reporting Trials

(CONSORT)



<http://www.consort-statement.org/>

# Le revisioni sistematiche



# Le revisioni sistematiche come strumento per ridurre l'incertezza

Le revisioni sistematiche sono utili perché aiutano ad **identificare** o **risolvere le incertezze** riguardanti gli effetti (benefici e danni) degli interventi in sanità

I **cittadini** hanno bisogno di essere **informati** in modo completo e trasparente **sulla incertezza** quando essi prescrivono, ricevono o assumono un trattamento

50c



CC-48

DR. BENJAMIN SPOCK

# BABY AND CHILD CARE



The most widely recommended hand-  
book for parents ever published—  
Authoritative, illustrated, indexed

Over 19,000,000 copies sold

The  
Complete  
Best  
POCKET  
BOOK

## Scenario: 1970 – reparto di ostetricia

Madre primipara, spaventata dalla “**morte in culla**”, alla dimissione dal reparto dopo il parto, chiede:  
*Qual è la posizione migliore in cui porre il neonato durante il sonno ?*

Il medico di stanza scrupoloso commissiona allo specializzando una ricerca bibliografica ...



# Scenario: 1970 – reparto di ostetricia

## Testo

## Posizione consigliata

Mollon 1967 1° ed.

Supina

Potts 1967 1° ed.

Prona o fianco

Illingworth & Illingworth 1968 4° ed.

Indifferente

Illingworth 1968 4° ed.

Prona

Mollon 1968 2° ed.

Supina

Spock 1969 3° ed.

Prona

... nella lettera di dimissione, tra le raccomandazioni, viene riportato che la **posizione migliore del neonato nella culla, durante il sonno, è quella prona.**



# Dal testo consigliato per l'esame di pediatria

- Dalla edizione 1990 e dalla edizione 1997:
  - Sulla morte in culla: 5 (cinque) righe
    - Possibile causa: shock anafilattico da latte vaccino
    - 1-2 casi per 1000 nati vivi
    - Prima causa di morte tra 1 e 12 mesi
  - Sulla posizione dei lattanti nel sonno, riportata per terapia del reflusso gastro-esofageo:
    - “Corretta posizione: prona e su un letto tenuto leggermente inclinato”



Int. J. Epidemiol. Advance Access published April 20, 2005

Published by Oxford University Press on behalf of the International Epidemiological Association  
© The Author 2005; all rights reserved.

*International Journal of Epidemiology*  
doi:10.1093/ije/dy1008

---

# Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of recommendations from 1940 to 2002

Ruth Gilbert,<sup>1\*</sup> Georgia Salanti,<sup>2</sup> Melissa Harden<sup>1</sup> and Sarah See<sup>1,3</sup>

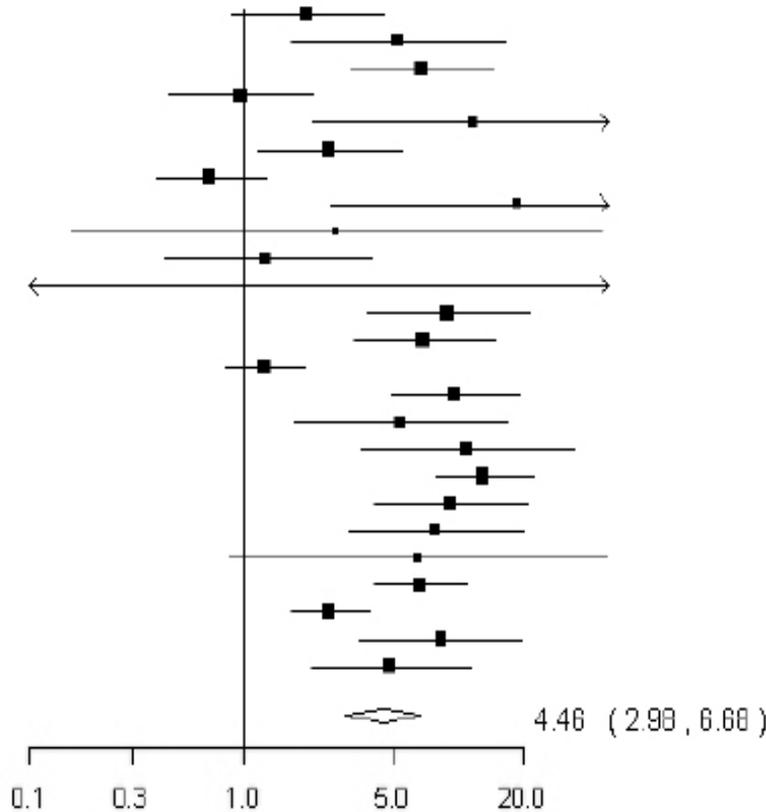
# - Morte in culla



## Metanalisi degli studi epidemiologici sulla posizione prona e rischio di morte del lattante nel sonno

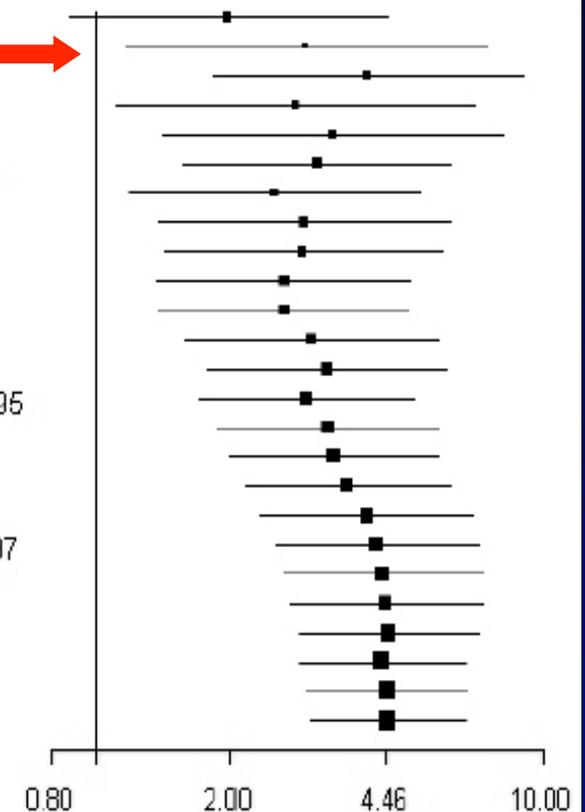
(a) Study

Carpenter 1965  
 Frogatt 1970  
 Beal 1 1986  
 Tonkin 1 1986  
 Lee 1988  
 McGlashan 1989  
 Tonkin 2 1989  
 Fleming 1 1990  
 Dwyer 1 1991  
 Engelberts 1991  
 Ponsoby 1993  
 Gormally 1994  
 Jorch 1994  
 Klonoff-cohen 1995  
 Fleming 2 1996  
 Brooke 1997  
 Mitchell 3 1997  
 Oyen 1997  
 Schellscheidt 1997  
 L'Hoir 1998  
 Dwyer 1999  
 Mitchell 2 1999  
 Hauck 2002  
 McGarvey 2003  
 Carpenter 2004



(b) Study

Carpenter 1965  
 Frogatt 1970  
 Beal 1 1986  
 Tonkin 1 1986  
 Lee 1988  
 McGlashan 1989  
 Tonkin 2 1989  
 Fleming 1 1990  
 Dwyer 1 1991  
 Engelberts 1991  
 Ponsoby 1993  
 Gormally 1994  
 Jorch 1994  
 Klonoff-cohen 1995  
 Fleming 2 1996  
 Brooke 1997  
 Mitchell 3 1997  
 Oyen 1997  
 Schellscheidt 1997  
 L'Hoir 1998  
 Dwyer 1999  
 Mitchell 2 1999  
 Hauck 2002  
 McGarvey 2003  
 Carpenter 2004



(Gilbert 2005)

prone position better ← → prone position worse

prone position better ← → prone position worse

## - Morte in culla Gilbert 2005:



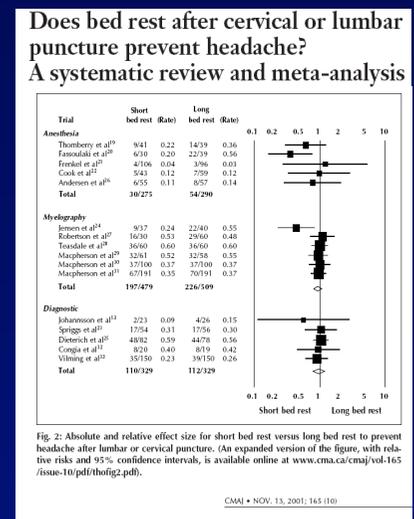
- La raccomandazione di tenere il neonato in culla in posizione prona è proseguita per circa 50 anni senza tener conto dell'evidenza disponibile già dal 1970 che la posizione prona era dannosa
- **Una revisione sistematica** dei fattori di rischio prevenibili per evitare la morte in culla avrebbe permesso a partire dal 1970 di **conoscere** che la posizione prona era dannosa e avrebbe evitato più di **10.000 morti in Gran Bretagna e almeno 50.000 in Europa, Stati Uniti e Australia.**

# E' SEMPRE UTILE IL RIPOSO A LETTO ?



- 10 trials sul riposo a letto dopo puntura lombare
  - Non vi è riduzione di cefalea con il riposo
  - Aumento del dolore di schiena
- Protocolli nelle neurologie in UK - 80% raccomandavano ancora il riposo a letto dopo PL
- ...evidenza del danno disponibile da 17 anni prima...

Serpell M, BMJ 1998;316:1709-10



\*Allen, Glasziou, Del Mar. Lancet, 1999

3

## **Farmaci anti-aritmici nell'infarto miocardico acuto**

Una revisione sistematica di 14 trial randomizzati controllati

*“non si dimostra un effetto preventivo di questi farmaci per le aritmie ventricolari”*

Furberg 1983

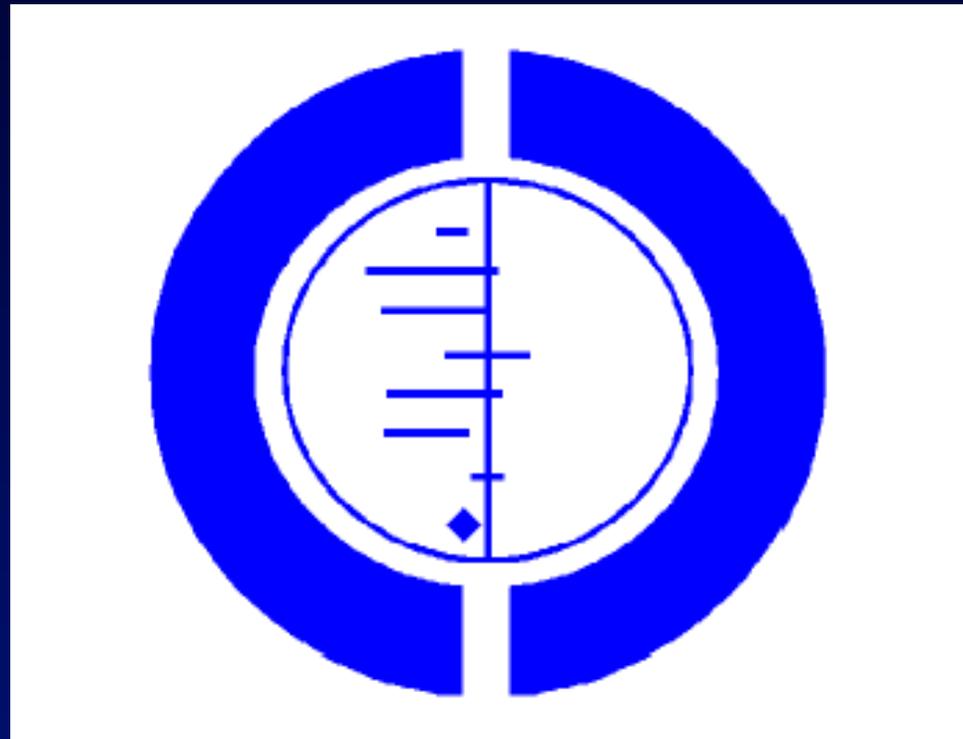
La maggioranza delle vittime di questi farmaci sono stati trattati al di fuori di trial clinici controllati

Nel periodo di massimo uso, alla fine degli anni 80, questi farmaci hanno provocato la morte ogni anno di un numero di Americani uguale a quello delle vittime della guerra in Vietnam

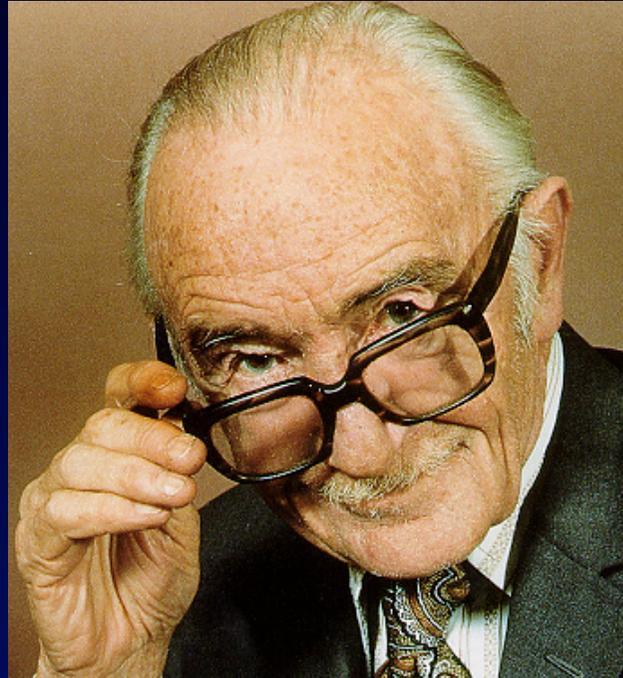
Moore 1995

Se i risultati dei 51 trials disponibili sui farmaci anti-aritmici di classe 1 fossero stati **analizzati in una revisione sistematica** il loro effetto dannoso sarebbe stato riconosciuto 10 anni prima.

# LA COLLABORAZIONE COCHRANE



# Archie Cochrane



*“E’ causa di grande preoccupazione constatare come la professione medica non abbia saputo organizzare un sistema in grado di rendere disponibili, e costantemente aggiornate, delle revisioni critiche sugli effetti dell’assistenza sanitaria .” (1971)*

Le revisioni sistematiche  
sono utili perché aiutano a  
**identificare le incertezze**

# How useful are Cochrane reviews in identifying research needs?

**Lorcan Clarke, Mike Clarke, Thomas Clarke**

UK Cochrane Centre, NHS R&D Programme, Oxford, UK

---

*Objectives:* To determine the extent to which reports of Cochrane reviews recommend the need for further research and, if so, the extent to which they make suggestions regarding that research.

*Methods:* We examined all 2535 reviews in Issue 4, 2005 of *The Cochrane Library*. Each review was categorized on the basis of whether a suggestion was included about specific interventions, participants, or outcome measures that should be included in future research. We also identified the frequency with which reviews conclude that no more research is needed or feasible, noted the need for further systematic reviewing, and referred to a relevant ongoing or planned study. We also report the number of studies listed in the 'Ongoing Studies' section in each review.

*Results:* Only 3.2% of reviews suggested explicitly that no more research is needed or feasible. In 82.0% of reviews, suggestions were made as to the specific interventions that need evaluating, in 30.2% the appropriate participants were suggested, and in 51.9% outcome measures were suggested. Suggestions for all three domains were made in 16.9% of the reviews. While 11.6% did not include a specific suggestion about any of these domains, 21.2% of reviews mention a relevant ongoing or planned study in one or both of the 'Implications for Research' and the 'Ongoing Studies' sections.

→ *Conclusions:* Most Cochrane reviews identify residual uncertainty and are a rich source of suggestions for further health-care research.

## Dall'interno della Cochrane Library

*(2535 RS nel numero 4 del 2005, L Clarke et al. JHSRP 2007, 12:101-3 )*

Tutte le revisioni Cochrane contengono una sezione “Implications for research” ed una “Implications for practice”

Quali suggerimenti emergono?

- 2079 (82%) uno specifico intervento
- 765 (30%) una specifica categoria di pazienti
- 1315 (52%) uno specifico end point (esito)
- 429 (17%) discutono tutti e tre gli aspetti
  
- 82 (3%) dicono che non è necessaria ulteriore ricerca
- 295 (12%) non dicono nulla in proposito
  
- 100 (4%) citano esplicitamente studi in corso
- 151 (6%) dichiarano esplicitamente che si tratta di risultati che andranno aggiornati od ampliati

Le revisioni Cochrane hanno  
contribuito direttamente alla  
promozione di trial clinici che  
hanno prodotto risposte  
definitive

# Un esempio di ciò che è necessario

**Interferoni nella Sclerosi Multipla:** una revisione sistematica \* conclude che vi è incertezza sulla loro efficacia dopo un anno dall'inizio del trattamento e sui loro eventi avversi a medio-lungo termine. Sono necessari nuovi trials.

**Azatioprina nella Sclerosi Multipla:** una revisione sistematica \*\* conclude che il trattamento sembra avere un'efficacia analoga agli interferoni ma di maggior durata (2-3 anni) sui parametri clinici di attività di malattia. Sono necessari trials di confronto diretto tra azatioprina e interferoni.

\* Filippini et al. *Lancet* 2003; 361: 545–52 Cochrane Database of Systematic Reviews

\*\* Casetta et al. Cochrane Database of Systematic Reviews

# Un esempio di ciò che è necessario

Una **revisione sistematica\*** conclude che vi è incertezza se la terapia con steroidi dati a pazienti con trauma cranico faccia più bene che male.

Questa conclusione ha indotto la conduzione di un **grande trial randomizzato multicentrico** per rispondere all'incertezza

\* Alderson P, Roberts I (1997) Corticosteroids in acute traumatic brain injury: systematic review of randomised controlled trials. BMJ 314:1855-9 e  
Cochrane Database of Systematic Reviews.



### BMC Emergency Medicine

Publishing peer-reviewed original research papers with open access ([Submit a manuscript](#))

NOW AVAILABLE FOR WINDOWS  
**New Vector NTI Suite 7.0**  
Desktop Sequence Analysis Software

**BMC Emergency  
Medicine**  
Volume 1

Viewing options:

- [abstract](#)
- [full text](#)
- [PDF \(503KB\)](#)

[Pre-publication history](#)

Other papers by:

Other links:

- [PubMed record](#)
- [Related articles in PubMed](#)

Key:

- Email
- Corresponding author

Research article

# The CRASH trial protocol (Corticosteroid randomisation after significant head injury) [ISRCTN74459797]

The CRASH trial management group, on behalf of the CRASH trial collaborators

CRASH Co-ordinating Centre, FREEPOST LON 14211, London, WC1B 3RF, UK

*BMC Emergency Medicine* 2001, 1:1

This article is available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-227X/1/1>

Received 16 Mar 2001  
 Accepted 11 Jun 2001  
 Published 11 Jun 2001

© 2001 null, licensee BioMed Central Ltd.

## Outline

- [abstract](#)
- [Background](#)
- [Study design](#)
- [Organisation](#)

## Abstract

### Background

Worldwide, millions of people are treated each year for significant head injury. A substantial proportion die, and many more are disabled. If short term corticosteroid infusion could be reliably shown to reduce these risks by just a few percent then this might affect the treatment of a few hundred thousand patients a year, protecting thousands from death or long term disability.

www.thelancet.com Vol 364 October 9, 2004

## A CRASH landing in severe head injury

Effetto dei corticosteroidi  
endovena sulla morte entro 14  
giorni in 10.008 adulti con grave  
trauma cranico (MRC CRASH  
trial): trial randomizzato  
controllato verso placebo



La somministrazione di corticosteroidi ai pazienti dopo un trauma cranico risulta aver causato più di 10.000 morti nel corso degli anni 80 e prima

# Le revisioni sistematiche sono utili perché:

- favoriscono l'autoaggiornamento
- rendono consapevoli dell'incertezza
- favoriscono una medicina autorevole ma non autoritaria
- aiutano a prendere le decisioni di politica sanitaria
- sono un buon strumento di gestione ordinaria di una Unità Operativa ospedaliera o di un Servizio territoriale

## **Problemi aperti per una salute pubblica basata sulle evidenze**

- Mancanza di revisioni sistematiche rilevanti per le priorità di salute nei paesi in via di sviluppo
- Molti interventi di dimostrata efficacia non possono essere attuati in situazioni a basse risorse

McMichael C, Waters E, Volmink J. J Publ Hlth 2005, 27, 215-221

# Le Revisioni sistematiche discordanti: La profilassi antibiotica e il rischio di morte nei pazienti in terapia intensiva

- 2 RS pubblicate tra il 1993 e il 1994

## SDD group

Topical plus systemic vs control



MORTALITA'

OR=0.80 (0.67 to 0.97)

Topical only vs control



OR=1.07 (0.86 to 1.32)

Overall



OR=0.90 (0.79 to 1.04)

## Heyland

Topical plus systemic vs control



RR=0.81 (0.71 to 0.95)

Topical only vs control



RR=1.00 (0.83 to 1.19)

Overall



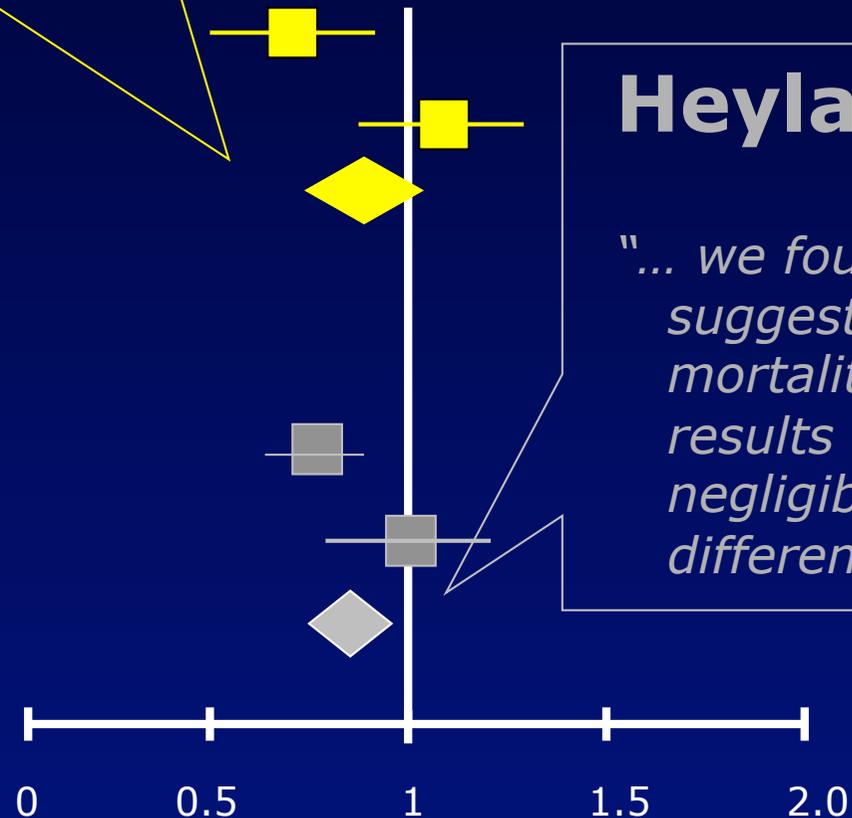
RR=0.87 (0.79 to 0.97)



# Conclusioni degli autori

## SDD group

*"Overall no significant reduction but effect in the subgroup using combined treatments"*



## Heyland

*"... we found a trend suggesting reduced mortality with SDD, our results do not exclude a negligible mortality difference..."*

# Lo screening mammografico riduce il rischio di morte per tumore alla mammella?

## Lancet 2001

Randomizzazione adeguata

Randomizzazione inadeguata

Mortalità tumore al seno

RR=1.04 (0.84 to 1.27)

RR=0.75 (0.67 to 0.83)

## CSR 2006

Randomizzazione adeguata

Randomizzazione inadeguata

Overall

RR=1.05 (0.83 to 1.33)

RR=0.71 (0.61 to 0.83)

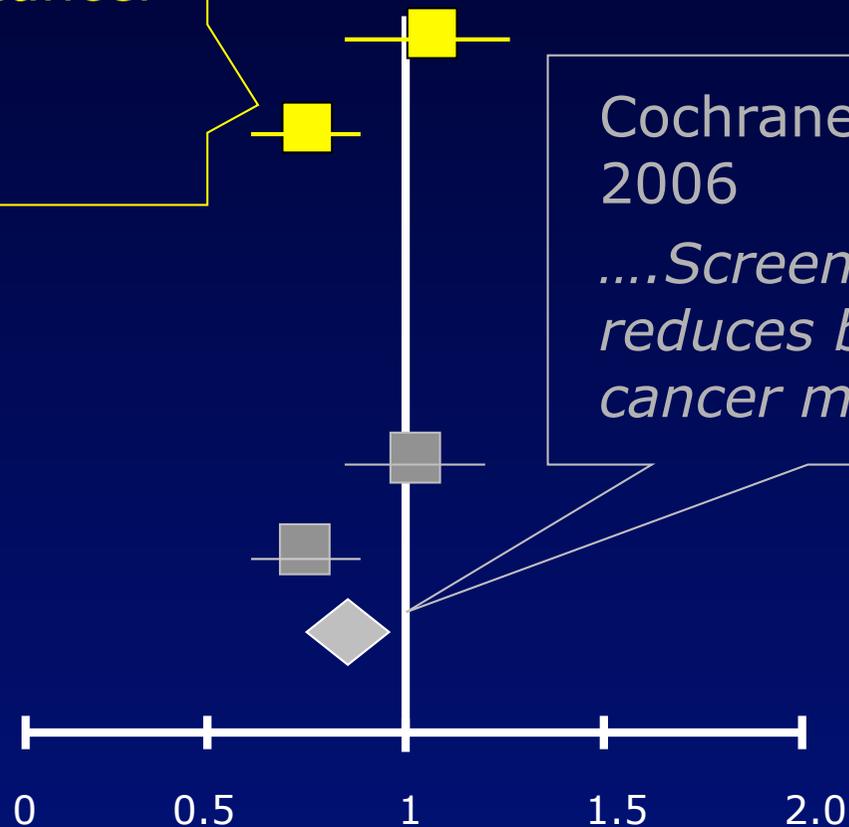
RR=0.80 (0.70 to 0.91)



# Conclusioni degli autori

## The Lancet, 2001

*....Screening for breast cancer with mammography is unjustified...*



Cochrane Library  
2006

*....Screening likely reduces breast cancer mortality....*

“Medicine is a science of uncertainty and an art of probability”

William Osler