



Sperimentazioni sul campo e Sperimentazioni Comunitarie

Maria Cecilia Giron

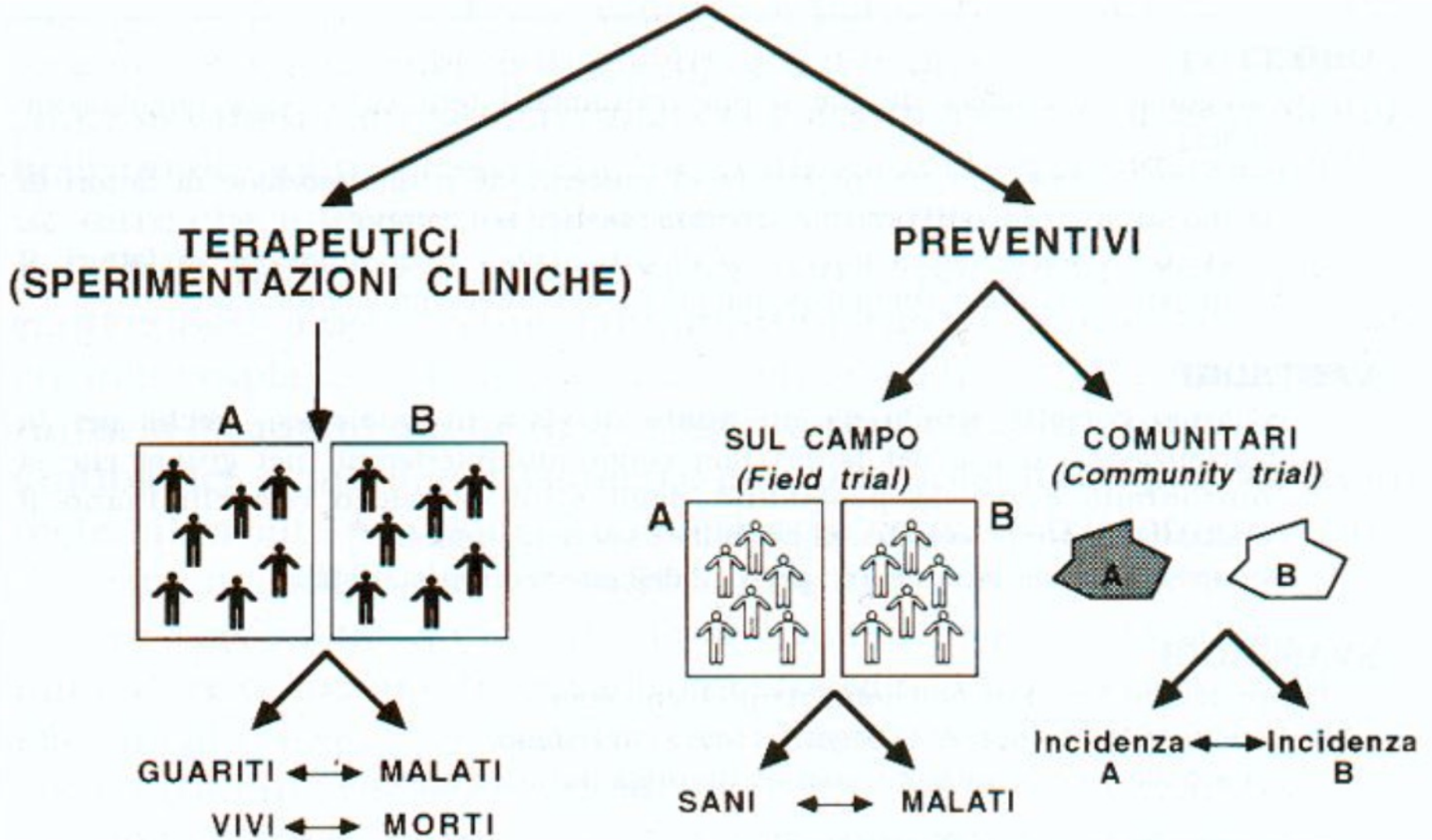
Dipartimento di Scienze del Farmaco

Edificio di Farmacologia

Email: cecilia.giron@unipd.it

Tel. 049-8275091

OBIETTIVI DEGLI STUDI SPERIMENTALI





FATTORE PROTETTIVO

Farmaco

- ❖ RCT
- ❖ Studi Sperimentali non RCT
- ❖ Studi osservazionali

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 pilori)
- ❖ agenti chimici (cancerogeni, tossici, distruttori endocrini)
- ❖ agenti fisici (radiazioni ionizzanti, campi elettromagnetici)



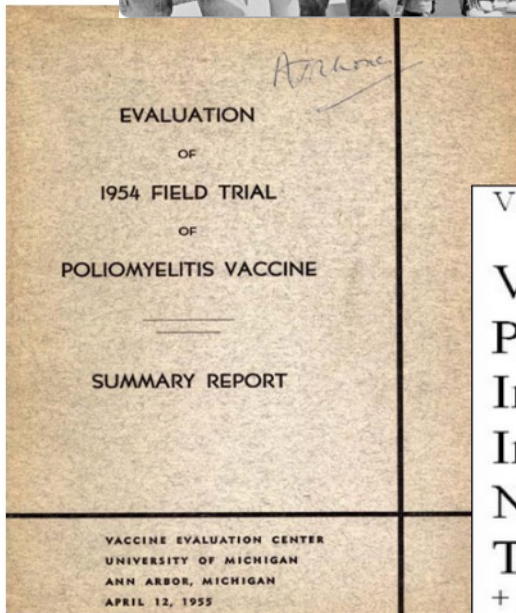
ESEMPIO: SPERIMENTAZIONI SUL CAMPO

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





ESEMPIO: SPERIMENTAZIONI SUL CAMPO



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.



ESEMPIO: DISEGNO DI TRIAL DI COMUNITÀ

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.
- ❖ Si considerino i seguenti aspetti dello studio:



ESEMPIO: DISEGNO DI TRIAL DI COMUNITÀ

Trial con il vaccino anti-pertosse acellulare

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



ESEMPIO: DISEGNO DI TRIAL DI COMUNITÀ

Trial con il vaccino anti-pertosse acellulare

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")**.



ESEMPIO: DISEGNO DI TRIAL DI COMUNITÀ

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° 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



ESEMPIO: DISEGNO DI TRIAL DI COMUNITÀ

Trial 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



ESEMPIO: DISEGNO DI TRIAL DI COMUNITÀ

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%	-



ESEMPIO: DISEGNO DI TRIAL DI COMUNITÀ

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.



ALTRO ESEMPIO: TRIAL DI COMUNITÀ

- ❖ 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)



ALTRO ESEMPIO: TRIAL DI COMUNITÀ

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.



CARATTERISTICHE DEI TRIAL

TRIAL CLINICI

Paragonare l'efficacia di **due o più trattamenti terapeutici**

- ❖ Soggetti affetti da una malattia (**malati**)
- ❖ **Randomizzazione** a livello individuale
- ❖ Trattamento **preventivo, diagnostico, terapeutico**
- ❖ Possibilità di **cieco-doppio cieco**

TRIAL SUL CAMPO

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

- ❖ Soggetti non affetti da una malattia (**sani**)
- ❖ **Randomizzazione** a livello individuale
- ❖ Trattamento **preventivo**
- ❖ Possibilità di **cieco-doppio cieco**

TRIAL COMUNITARIO

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

- ❖ Soggetti affetti e non affetti da una malattia (**sani e malati**)
- ❖ In genere **non effettuabile una randomizzazione**, eventualmente a livello collettivo
- ❖ Trattamento **preventivo**
- ❖ **Impossibilità di cieco**