



SONDE

LA RICERCA IN MEDICINA D'URGENZA: *trial pratici o esplicativi?*

Palaecongressi
19-21 Ottobre

2012

Dott.ssa Aurelia Guzzo

LA RICERCA SCIENTIFICA IN MEU

The background of the slide features a blurred image of an ECG monitor. The monitor displays several horizontal traces in green, red, and white. A central digital display shows a heart rate of 63 bpm, with other parameters like 'J+ 60ms' and 'R 0.7 mm' visible. The text 'OR-1110C' is printed at the top of the monitor's display area.

1 - LIMITI

2 – PECULIARITA'

3 – METODO

4 – ASPETTI PRATICI

LIMITI

Più del **30% dei risultati** di trial clinici randomizzati e controllati pubblicati su riviste scientifiche prestigiose (*Impact Factor*>7) vengono **confutati nei successivi 10 anni**



Ioannidis JP. Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research. JAMA. 2005;294:218-228

Crisi della ricerca clinica:

- Costi
- Inefficienza
- Complessità
 - Tempi
- Burocrazia

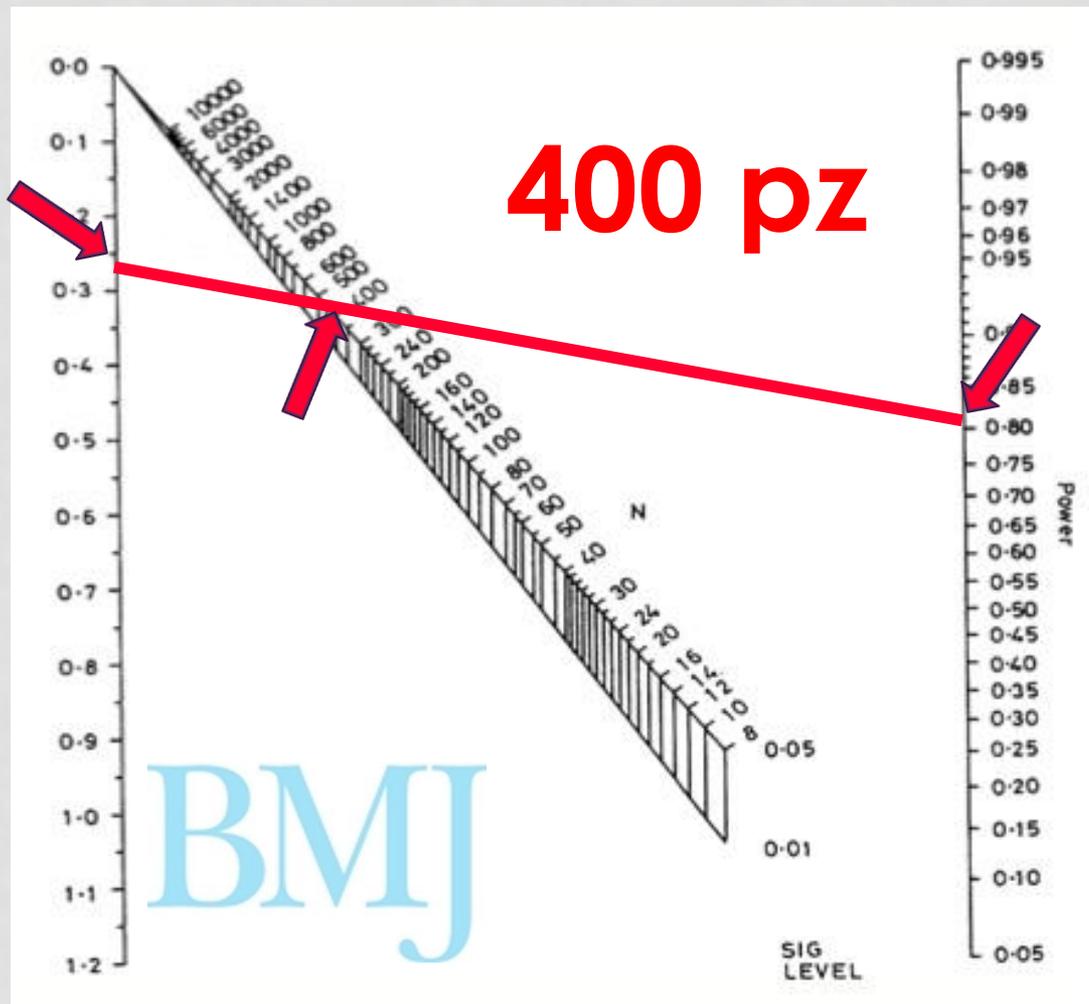
LIMITI IN MEDICINA D'EMERGENZA-URGENZA

- 1 - **Tipologia di lavoro:** pressante e non prevedibile (turni)
- 2 - **Popolazione:** eterogenea
- 3 - **Trattamento:** tempo dipendente
- 4 - **Training e competenze** del personale
- 5 - Scarse **conoscenze statistiche**

Mancanza di una specifica area di ricerca

Size and quality of randomised controlled trials in head injury: review of published studies

Karen Dickinson, Frances Bunn, Reinhard Wentz, Phil Edwards, Ian Roberts



$\alpha = 0,05$ (significatività)
 $\beta = 0,2$ (potenza=80%)

203

n° trials clinici di
intervento randomizzati
e controllati

16613

n° tot pazienti arruolati

80

n° medio pazienti arruolati

Smallest absolute risk reduction detectable (%)



Smallest absolute risk reduction detectable in study of 62 patients is 12.5% above baseline risk

(4%) in grado
are una

ndo
a
%

Trial size and smallest absolute

**TRIAL
CLINICO
PRAGMATICO**



of cases becoming tubercle-negative and to the x-ray changes. Similar numbers in the three groups became suitable for collapse therapy.

Results of streptomycin-sensitivity tests, however, show clear differences between the groups; in the first three months very few of the cases on 10 or 20 g. of P.A.S. developed drug-resistant strains, whereas of those on only 5 g. one in three had resistant strains in the third month. Subsequently the percentages of resistant strains rose in both the groups on small doses of P.A.S., and remained low only in the group on 20 g. daily: in the fourth month the proportion of resistant cases was 47% in the SP 5 group, 43% in the SP 10, and only 15% in the SP 20; these differences persisted in subsequent months. There is no doubt that the dose of 20 g. is much more effective in preventing emergence of streptomycin resistance than are doses of 10 or 5 g., and that in adults the higher dose should be administered if it is tolerated. The clinical significance of these results is discussed elsewhere in this issue by Daniels and Bradford Hill (1952).

Other methods of preventing emergence of streptomycin resistance have not been investigated here, though one at least has been reported to be most effective. Administration of streptomycin every third or fourth day reduces the risk of emergence of streptomycin resistance and, it is claimed, without loss of clinical effect; combination of this regime with daily administration of P.A.S. reduces the

CHEMOTHERAPY OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN YOUNG ADULTS

AN ANALYSIS OF THE COMBINED RESULTS OF
THREE MEDICAL RESEARCH COUNCIL TRIALS

BY

MARC DANIELS, M.R.C.P., D.P.H.

*Member of the Tuberculosis Research Unit of the
Medical Research Council*

AND

A. BRADFORD HILL, C.B.E., Ph.D., D.Sc.

*Professor of Medical Statistics, London School of Hygiene
and Tropical Medicine; Honorary Director of the Statistical
Research Unit of the Medical Research Council*

During the period 1947 to 1951 three trials of chemotherapy of pulmonary tuberculosis in young adults were made under the direction of the Medical Research Council's Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee. The first of these trials was designed to assess

Su **250.000** trials archiviati nella
US National Library of Medicine
solo **100** è di tipo pragmatico

PRAGMATICO VS ESPLICATIVO

IL TRATTAMENTO FUNZIONA
NEL MONDO REALE DELLA
PRATICA CLINICA?

Si riproduce
la situazione
e si testa il trattamento nella
stessa maniera
in cui verrà utilizzato

EFFICIENZA

Include le differenze
per aumentare
la validità esterna
(generalizzabilità)

IL TRATTAMENTO FUNZIONA
(IDEALMENTE)?

Si ottimizza la situazione
per aumentare
le probabilità
che il trattamento
abbia l'effetto

EFFICACIA

Riduce le differenze
per aumentare
la validità interna
(a discapito della
generalizzabilità)

PRAGMATICO VS ESPLICATIVO

	Attitudine Esplicativa	Attitudine pragmatica
Domanda	Efficacia: il trattamento funziona?	Efficienza: il trattamento funziona nella normale pratica clinica?
Popolazione	Omogenea	Eterogenea (il più possibile)
Criteri di inclusione	Numerosi (esclusi pazienti non aderenti e con condizioni associate che possano diluire l'effetto)	La condizione clinica di interesse
Trattamento	Forzato e con monitoraggio dell'aderenza	Flessibile, secondo la prassi abituale
Outcomes	Surrogati a breve termine	Rilevanti per il paziente, i medici, la struttura sanitaria
Rilevanza pratica	Sovrastima dei benefici	Stima reale dei benefici
Analisi statistica	Sottogruppi	Intention to treat
Costi	Dispendioso	Economico

A Pragmatic-Explanatory Continuum Indicator Summary (PRECIS)

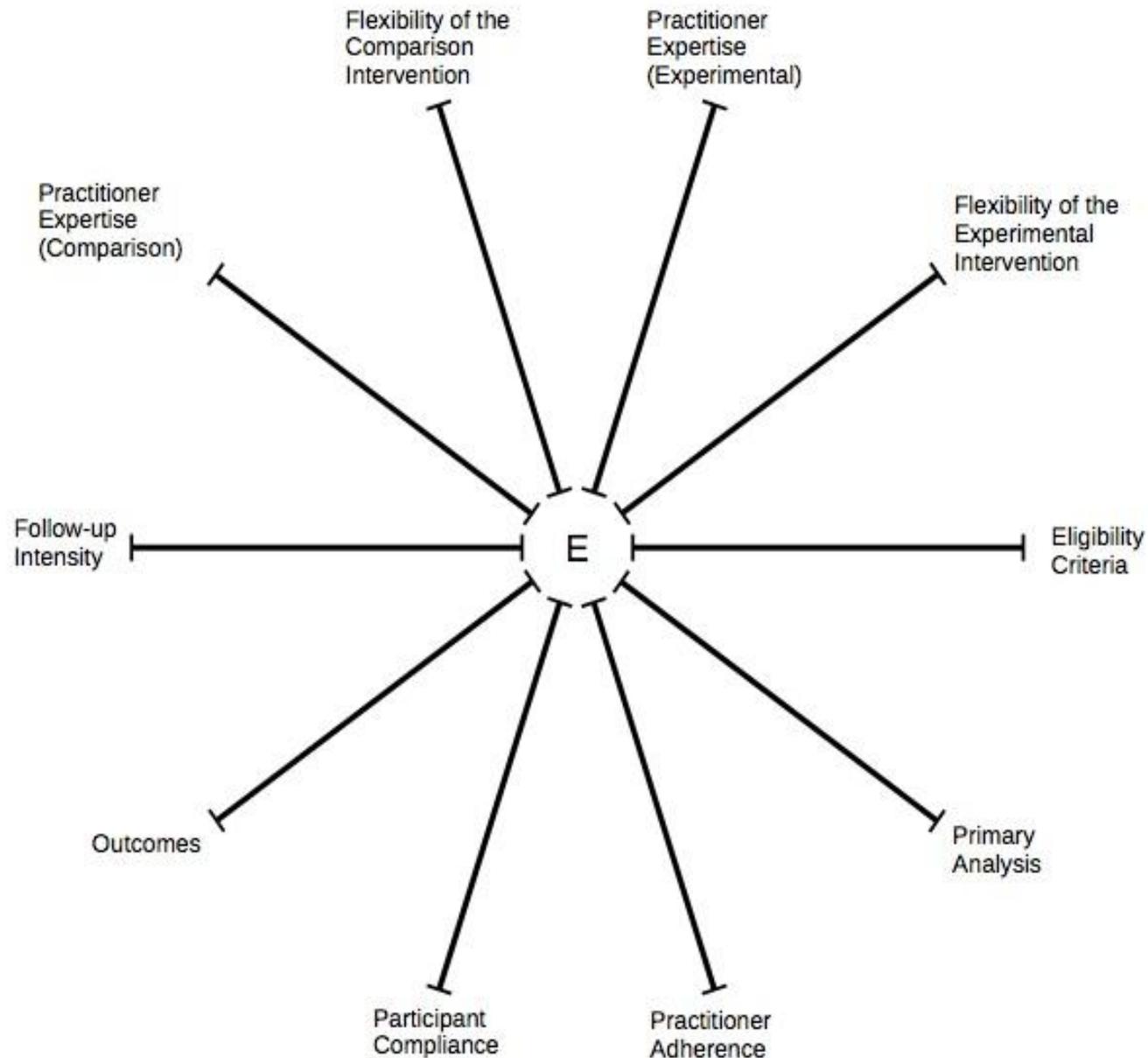
Prof. Kevin E. Thorpe

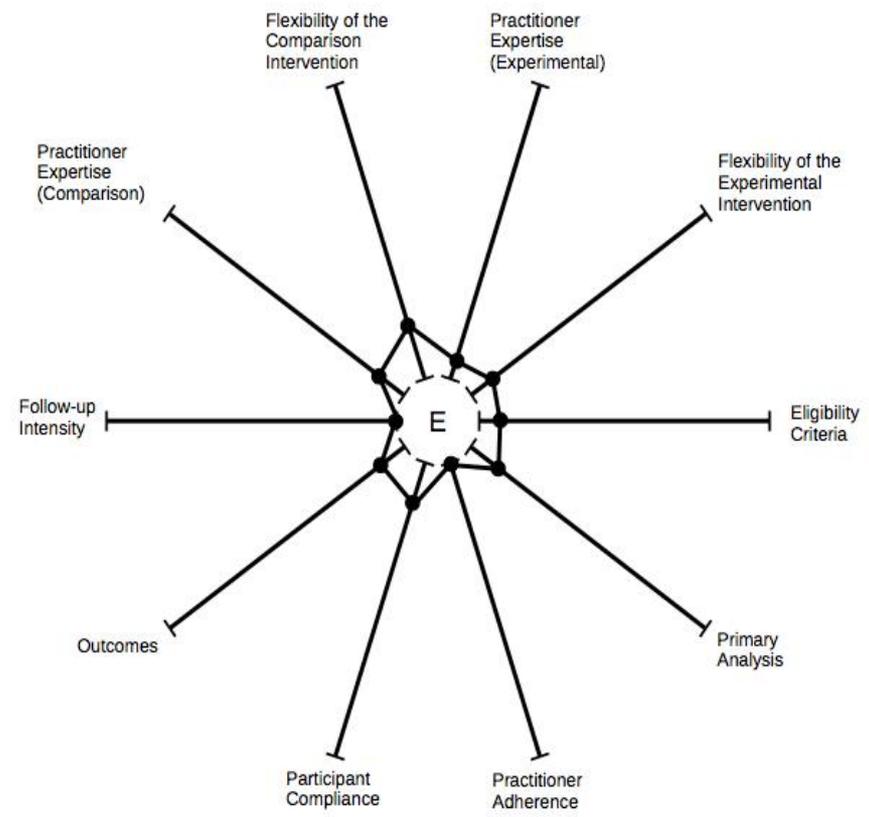
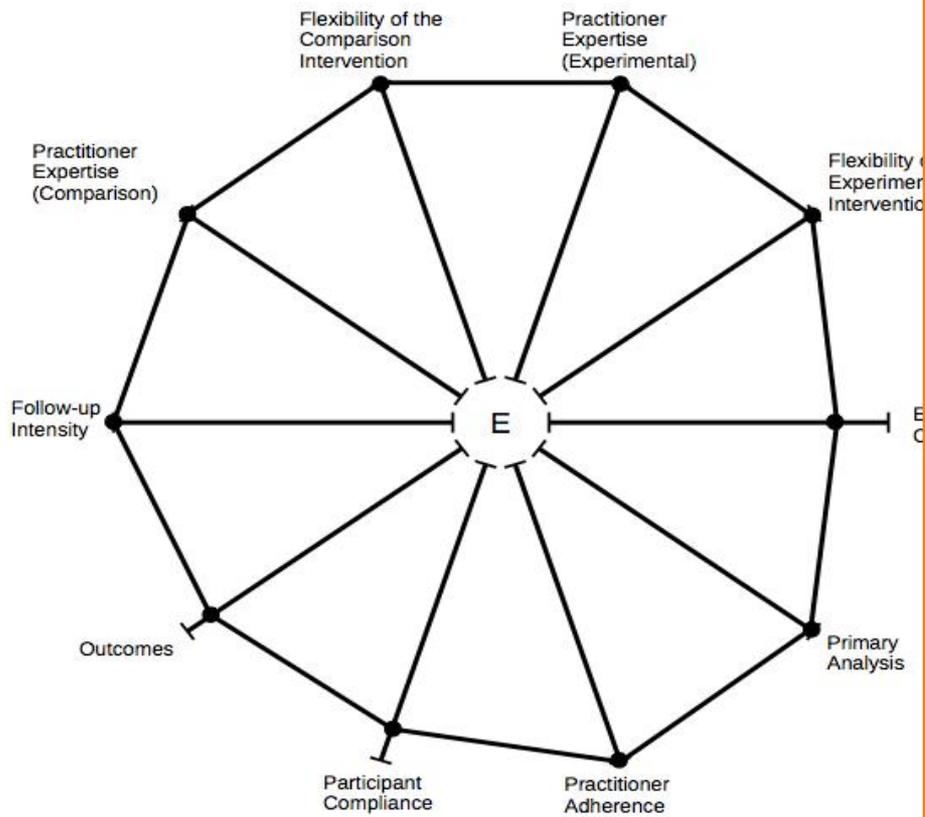
Dalla Lana School of Public Health
University of Toronto

Applied Health Research Center at the Li Ka Shing Knowledge Institute
St. Michael's Hospital

May 8, 2009

P
R
E
C
I
S







Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial



CRASH-2 trial collaborators*

See Perspective page 215

Articles

Regimes to reduce the
burden of HIV with their
risks to women and health

Articles

Use of oral and/or intravenous
antibiotics for the
management of acute
otitis media

Reviews

Antibiotic
resistance

Public Health

WHO approach to global
treatment for HIV infection
in resource-poor settings

Viewpoint

The global burden of
HIV infection

Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial



CRASH-2 trial collaborators*

Valutazione degli effetti della precoce somministrazione di acido tranexamico nel paziente traumatizzato

- Trial clinico sperimentale in doppio cieco di tipo **PRAGMATICO**

- Acido tranexamico vs placebo

- **20211** pz (10096 tp v10115 placebo)

$\alpha = 0,01$ (significatività)

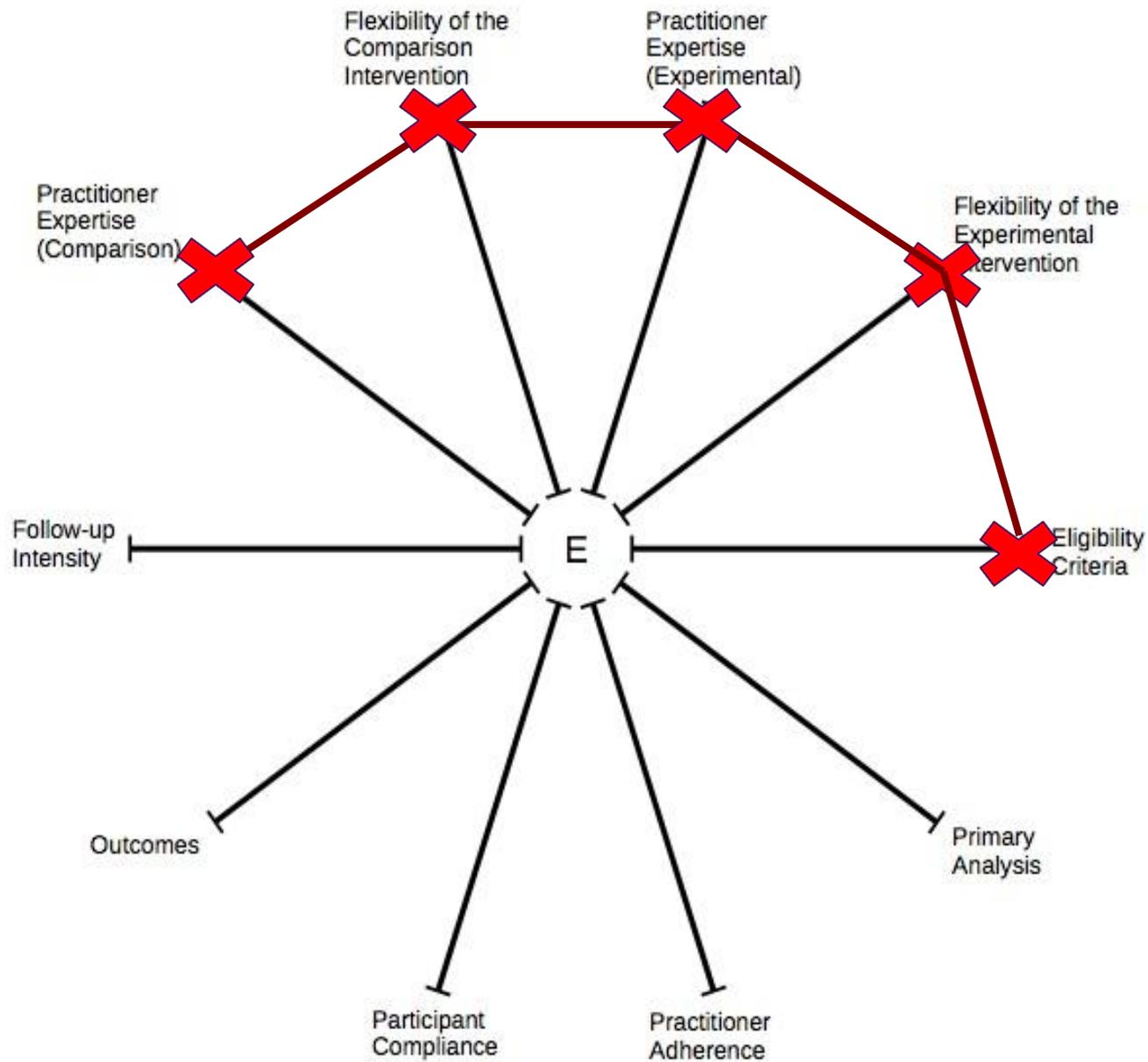
$\beta = 0,2$ (potenza=80%)

CRITERI DI INCLUSIONE (PURAMENTE CLINICI)

1 - Pazienti traumatizzati con emorragia significativa (FC<110 PA<90) o ritenuti a rischio di sanguinamento maggiore

2 – Adulti

3 - Entro 8 h dal trauma



FOLLOW UP

28 giorni

OUTCOME PRIMARIO

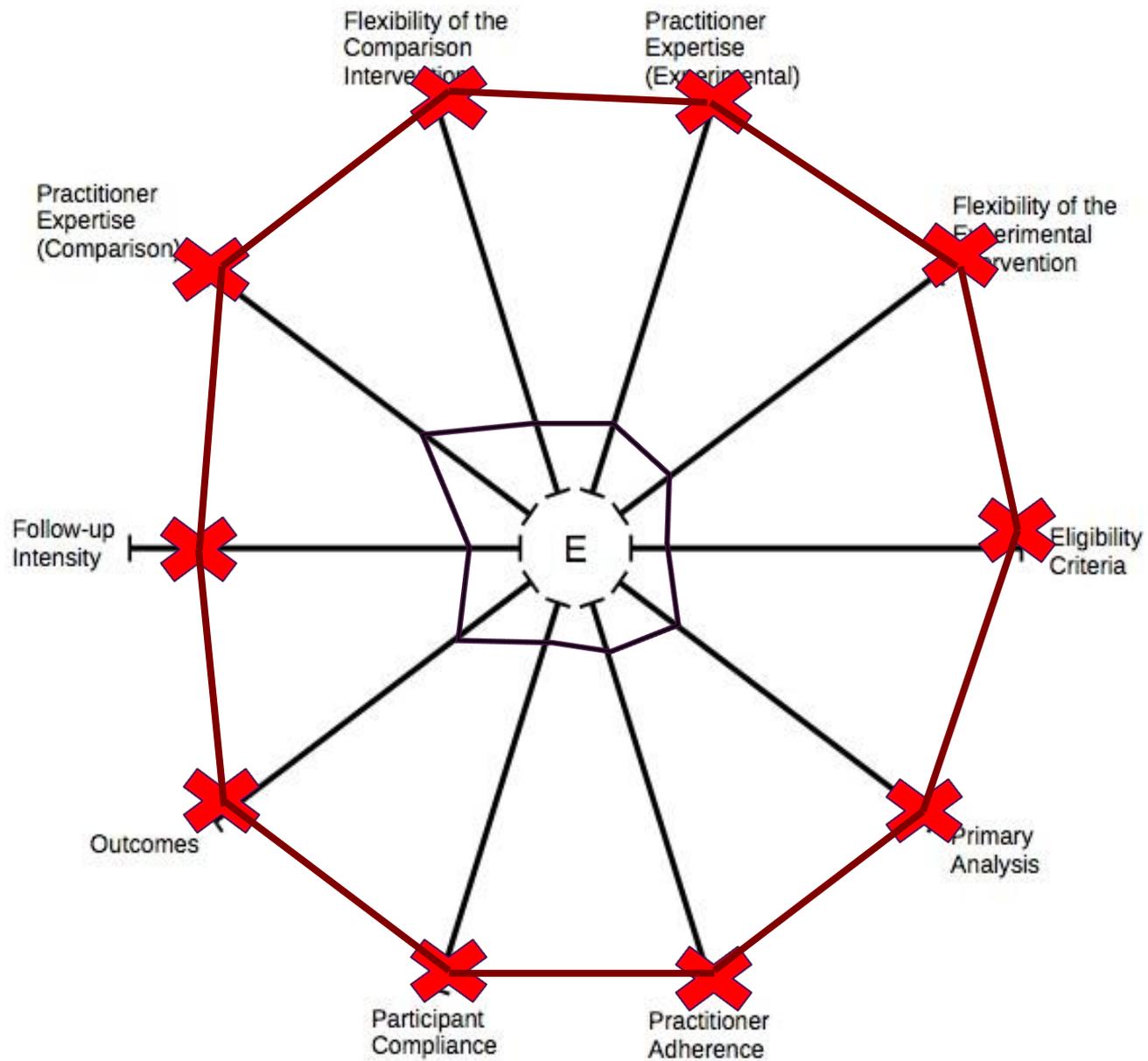
Morte a 28 giorni

OUTCOME SECONDARI

Eventi occlusivi vascolari (IMA stroke EP TVP)

Necessità di intervento chirurgico

Necessità Trasfusioni



RISULTATI

	Tranexamic acid (n=10 060)	Placebo (n=10 067)	RR (95% CI)	p value (two-sided)
Any cause of death	1463 (14.5%)	1613 (16.0%)	0.91 (0.85-0.97)	0.0035
Bleeding	489 (4.9%)	574 (5.7%)	0.85 (0.76-0.96)	0.0077
Vascular occlusion*	33 (0.3%)	48 (0.5%)	0.69 (0.44-1.07)	0.096
Multiorgan failure	209 (2.1%)	233 (2.3%)	0.90 (0.75-1.08)	0.25
Head injury	603 (6.0%)	621 (6.2%)	0.97 (0.87-1.08)	0.60
Other causes	129 (1.3%)	137 (1.4%)	0.94 (0.74-1.20)	0.63

Data are number (%), unless otherwise indicated. RR=relative risk. *Includes myocardial infarction, stroke, and pulmonary embolism.

Table 2: Death by cause

Significativa riduzione del rischio di morte per tutte le cause **(14,5% vs 16%)**

Riduzione del rischio di morte secondario a sanguinamento **(4,9%vs16%)**

BIAS?

APPROCCIO PRAGMATICO

PERCHE' COSI POCO UTILIZZATO?

- 1- Case farmaceutiche
- 2- Formazione

CON QUALI CONSEGUENZE?

- 1- Mismatch contesto clinico reale e ricerca medica
- 2- Problema etico
- 3- Condizionamento politiche di sanità pubblica

LARGE/SIMPLE AND SMALL/COMPLEX

Large

Simple

Small

Complex

RICERCA IN MEDICINA D'EMERGENZA URGENZA

SCELTA DEL METODO (CONCRETO)

SEMPlicità' DEL TRIAL

COOPERAZIONE

COORDINAMENTO

CONCLUSIONI

- 1** - La Medicina d'Emergenza Urgenza ha possibilità di **leadership** in una metodologia di ricerca specifica che rispecchia le necessità reali della nostra specializzazione
- 2** - Esiste **un interesse crescente** verso il trial pragmatico da parte delle istituzioni sanitarie e dei finanziatori pubblici
- 3** - L'ottimizzazione della **cooperazione** e del **coordinamento** ci permetterebbe di sfruttare al meglio il grande numero di pazienti che usufruisce dei nostri Dipartimenti di Emergenza al fine di rispondere a quesiti di rilevante importanza clinica e organizzativa
- 4** - E' necessario sviluppare una strategia per unificare i punti di forza accademici e la reale necessità clinica, abbracciando la metodologia pragmatica con **trials semplici su lunga scala.**

**THIS
IS 
THE
END**

.... grazie per l'attenzione!