



DAL *CASE REPORT* ALLO STUDIO RANDOMIZZATO. RICERCA BIBLIOMETRICA SUL PERCORSO SCIENTIFICO DELLE TERAPIE PARODONTALI

D. Saletta, M. Nieri, J. Buti, U. Pagliaro, L. Guidi, G.P. Pini Prato

Clinica Odontoiatrica, Dipartimento di Parodontologia, Università degli Studi di Firenze

Atti della Sessione di ricerca Premio "HM Goldman" - XV Congresso Nazionale SIDP - Bologna 6-7-8 Marzo 2008

RIASSUNTO

Frequentemente, in medicina, un nuovo trattamento terapeutico viene descritto per la prima volta pubblicando un *Case Report* (CR). Scopo di questo studio è stato valutare quante terapie parodontali pubblicate come CR nel triennio 1984-86 siano state indagate con *Randomized Clinical Trials* (RCT) nei successivi venti anni. Delle 31 terapie selezionate, 15 sono state oggetto di studio per mezzo di RCT.

INTRODUZIONE

In terapia i CR sono utilizzati per proporre nuovi trattamenti o mettere a fuoco aspetti particolari delle terapie in uso (Jenicek 2001). Poiché l'intento dei CR è essenzialmente limitato a descrivere ed esplorare, le terapie che essi propongono dovrebbero essere poi validate da RCT. Questi ultimi, infatti, grazie all'introduzione del gruppo di controllo, della randomizzazione e, in genere, ad una metodologia scientifica più rigorosa, sono meno gravati dai *bias* e, quindi, assicurano conclusioni più affidabili.

In un recente studio condotto sui CR di terapia pubblicati nella rivista "Lancet" dal gennaio 1996 al giugno 1997 è emerso che, nei 5 anni successivi, solo 11 (17%) di 64 CR sono stati seguiti da studi clinici controllati (Albrecht 2005).

Lo scopo del presente studio è stato ricercare i CR di terapie parodontali pubblicati tra il 1984 e il 1986 in quattro accreditate riviste internazionali e valutare quante di queste terapie sono state poi indagate da RCT nei successivi 20 anni.

MATERIALI E METODI

Sono state condotte 3 ricerche.

1) Dapprima è stata eseguita una ricerca cartacea per trovare i CR pubblicati su quattro riviste internazionali: *Journal of Periodontology*, *Journal of Clinical Periodontology*, *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* e

Journal of Periodontal Research. Due ricercatori (U.P., J.B.), in modo indipendente, hanno condotto la ricerca sugli articoli pubblicati da gennaio 1984 a dicembre 1986. Per selezionare i CR sono stati utilizzati i seguenti criteri di inclusione:

- terapia di pazienti parodontopatici.
- numero di pazienti trattati ≤ 5 .

Studi in vitro e CR che trattavano condizioni rare sono stati esclusi.

Dopo che ciascuno dei due ricercatori aveva stilato il proprio elenco di pubblicazioni includibili, gli studi selezionati sono stati valutati congiuntamente alla presenza di un terzo operatore (M.N.) per giungere all'elenco definitivo.

2) Successivamente, tre ricercatori (M.N., U.P., J.B.) hanno condotto, in modo indipendente, una ricerca elettronica per trovare RCT e Revisioni Sistematiche (RS) di RCT il cui argomento principale fosse una delle terapie descritte nei CR selezionati. La ricerca elettronica è stata eseguita su tutti i record indicizzati fino al 30 settembre 2006 in *MEDLINE* (per mezzo di *PubMed*), nei database della *Cochrane Collaboration* e dell' *Institute for Scientific Information (ISI)*.

3) Infine, una ulteriore ricerca elettronica condotta in maniera indipendente da due ricercatori (M.N., J.B.) sul *Science Citation Index (ISI)* fino a tutto il 30 settembre 2006 ha rilevato le citazioni ottenute dai singoli CR.

Tutti i dati sono stati riportati con statistica descrittiva.

RISULTATI

Da un elenco iniziale di 66 CR selezionati con la ricerca cartacea, sono stati eliminati 8 CR che trattavano casi rari, 6 CR che non trattavano di malattia parodontale, 9 CR che non riguardavano la terapia, 10 CR con più di 5 pazienti. Si è così giunti all'elenco definitivo che comprendeva 33 CR.

I 33 CR selezionati descrivevano 31 terapie. Nella Tabella 1 sono riportati i CR selezionati e le terapie associate.

La ricerca elettronica ha evidenziato che 15 terapie sono state successivamente indagate anche da RCT, mentre per 16 RCT non è stato possibile trovare studi randomizzati. I risultati della ricerca elettronica ed il numero di citazioni ottenuti dai CR sono riportati in Tabella 1.

DISCUSSIONE

Quante terapie parodontali descritte in CR siano successivamente indagate per mezzo di RCT è un dato ancora non conosciuto. Scopo del presente studio è stato proprio quello di valutare in che percentuale le terapie pubblicate in CR siano state indagate anche da RCT.

La ricerca dei CR è stata condotta analizzando tutti i fascicoli pubblicati su 4 riviste internazionali, attive nel triennio 1984-1986, dedicate alla parodontologia.

Per quanto riguarda i criteri di inclusione, un caso particolare si è verificato per i CR che hanno trattato la terapia di malattie rare. Questi CR non sono generalmente seguiti da RCT a causa del ridotto numero di pazienti affetti, che non consente di impostare correttamente studi più complessi. Includere nella ricerca anche questi CR avrebbe perciò ridotto in modo artificioso la percentuale di CR seguiti da RCT. Proprio per evitare questo errore, lo studio è stato condotto escludendo i CR sulle malattie rare.

È stato considerato un ampio arco di tempo (20 anni) per valutare la comparsa di RCT successivi allo studio iniziale perché di sovente, trascorrono molti anni prima che una terapia sia valutata con RCT per essere scientificamente validata o abbandonata.

Per quanto riguarda le terapie che sono state discusse dai CR selezionati in questo studio, l'argomento più trattato nel triennio considerato è stato l'utilizzo dell'idrossiapatite per la terapia dei difetti infraossei (cinque CR frequentemente citati nella letteratura successiva). L'efficacia, nei difetti infraossei, di questo approccio terapeutico rispetto all'*Open Flap Debridment* (OFD) è stata poi confermata da successivi RCT e RS (Trombelli 2002). A questo riguardo si può osservare come la valutazione di una terapia possa cambiare nel tempo, mano a mano che altre terapie introdotte successivamente si rivelano più efficaci. Infatti, l'utilizzo di idrossiapatite nei difetti infraossei ha fornito risultati meno incoraggianti quando è stata confrontata con la GTR (Kilic 1997).

La tecnica dell'innesto di tessuto connettivo (Langer & Langer 1985), invece, si è dimostrata una terapia molto efficace nel trattamento delle recessioni di I e II classe di Miller ed ancora oggi essa è considerata una delle terapie di elezione (Roccuzzo 2002).

In altri casi, terapie ancora oggi praticate come, ad esempio, il *curettage* periodico per la rigenerazione delle papille interdentali, non sono state validate da studi randomizzati, nonostante continuano a suscitare un certo interesse e ad essere citate, come dimostrano i dati del Science Citation Index (Tabella 1).

Vi sono, inoltre, dei casi come, ad esempio, l'utilizzo dell'innesto di osso autologo per difetti infraossei in cui i CR sono stati poi seguiti da RCT, ma questi ultimi non hanno evidenziato risultati univoci, impedendo di fatto di trarre conclusioni sicure.

Il significato dei CR in letteratura è stato discusso da numerosi autori con pareri discordi. Mentre alcuni autori hanno sottolineato l'importanza dei CR per l'impostazione di successive e più complesse ricerche (Vandenbroucke 2001), altri studiosi hanno confutato questo ruolo, affermando che i dati riportati nei CR sono poi spesso contraddetti da successivi studi clinici controllati e randomizzati (Hoffman 1999). Venning (1982), in uno studio pubblicato sul *British Medical Journal*, ha analizzato una serie di CR sugli effetti collaterali dei farmaci ed è giunto alla conclusione che 35 su 47 fossero "*clearly correct*". Di parere opposto invece due autori brasiliani (Oliveira & Leles 2006), che hanno analizzato i CR pubblicati sul *Brazilian Dental Journal*, appurando che il 99,1% dei CR riportava un risultato positivo della terapia. Secondo gli Autori questo dato suggerisce chiaramente la presenza, nei CR, di un *bias* da risultato positivo.

In conclusione, il CR presenta indubbe attrattive: per gli autori, grazie alla semplicità della struttura e all'immediatezza dei risultati, per i lettori, grazie alla più facile comprensione e interpretazione rispetto ad un RCT. Di contro, però, spesso il CR può presentare gravi *bias* che possono condurre a fondamentali errori interpretativi. Per limitare questo rischio, sono necessari studi più affidabili quali gli RCT. Il fatto che meno della metà dei CR sia poi seguita da RCT e che spesso questi siano condotti a distanza di molti anni dalla comparsa del primo CR invita a considerare con molta cautela le indicazioni terapeutiche derivate dai soli CR.

BIBLIOGRAFIA

1. Albrecht J, Meves A, Bigby M. Case reports and case series from *Lancet* had significant impact on medical literature. *Journal of Clinical Epidemiology* 2005; 58: 1227-32.
2. Hoffman JR. Rethinking case reports. *West Journal Medicine* 1999; 170: 253-4.
3. Jenicek M. Casi Clinici ed Evidence-Based Medicine. Come preparare e presentare case report. Roma, Il Pensiero Scientifico Editore, 2001.
4. Kilic AR, Efeoglu W, Yilmaz S. Guided tissue regeneration in conjunction with hydroxypapatite-collagen grafts for intrabony defects. A clinical and radiological evaluation. *Journal of Clinical Periodontology* 1997; 24: 372-83.
5. Langer B, Langer L. Subepithelial connective tissue graft technique for root coverage. *Journal of Periodontolog* 1985;. 56: 715-20.
6. Oliveira GJ, Leles CR. Critical appraisal and positive outcome bias in case reports published in Brazilian dental journals. *Journal of Dental Education* 2006; 70: 869-74.
7. Roccuzzo M, Bunino M, Needleman I, Sanz M. Periodontal plastic surgery for treatment of localized gingival recessions: a systematic review. *Journal of Clinical Periodontology* 2002; 29: 178-94.
8. Trombelli L, Heitz-Mayfield LJ, Needleman I, Moles D, Scabbia A. A systematic review of graft materials and biological agents for periodontal intraosseous defects. *Journal of Clinical Periodontology* 2002; 29: 117-35.
9. Vandenbroucke JP. In defence of case reports and case series. *Annals of Internal Medicine* 2001; 134: 330-4.
10. Venning GR. Validity of anecdotal reports of suspected adverse drug reactions: the problem of false alarms. *British Medical Journal* 1982; 23: 249-52.

Tabella 1. *Articoli selezionati, numero di citazioni, terapie descritte e presenza di RCT*

Articolo	SCI	Terapia	RCT
Sapkos 1986	25	Idrossiapatite per difetti sopra crestali.	NO
Shepard et al. 1986	7		
Kenney et al. 1986	84	Idrossiapatite per difetti infraossei.	SI
Meffert et al. 1986	7		
Ellinger et al. 1986	28		
		Fosfato di calcio bifasico per difetti infraossei.	SI
Tarnow 1986	34	Lembo semilunare riposizionato coronalmente nel trattamento delle recessioni.	SI
Van Oosten et al. 1986	5	Amoxicillina nella malattia parodontale.	SI
Moskow 1986	11	Tetraciclina nella malattia parodontale.	SI
Jaffin et al. 1984	4		
Agudio et al. 1985	4	Terapia mucointercettiva.	SI
Langer & Langer 1985	193	Innesto di tessuto connettivo nel trattamento delle recessioni.	SI
Becker & Beker 1986	5		
Pollack 1984 (b)	2	Innesto gengivale libero nelle recessioni.	SI
Rostock et al. 1986	93	Gengivectomia nell'iperplasia gengivale.	SI
Baldock et al. 1985	39		
Stahl & Froum 1986	39	Fosfato tricalcico nei difetti infraossei.	SI
Bowers et al. 1986	30		
Mattout & Roche 1984	4	Innesto di osso autologo nei difetti infraossei.	SI
		Innesto di osso autologo nelle forcazioni.	SI
Miller & Binkley 1986	3	Innesto gengivale libero posizionato coronalmente nelle recessioni di quarta classe di Miller.	NO
		Acido citrico nelle recessioni.	SI
O'Leary et al. 1984	0	Curette modificate per la levigatura radicolare.	SI
		Bisturi di Orban modificato.	NO
Pollack 1984 (a)	0	Curettage gengivale nella parodontite.	SI
Wagenberg et al. 1986	0	Estrusione ortodontica nei difetti infraossei.	NO
		Derotazione di denti inclinati nei difetti infraossei.	NO
Langer et al. 1986	1	Osso autologo congelato in procedure di innesto.	NO
Khouri 1986	1	Disinclusione ortodontica di denti inclusi.	NO
Cho & Charbeneau 1986	1	Innesti di dura madre congelata nelle recessioni.	NO
Shapiro 1985	17	Curettage periodico per rigenerare le papille.	NO
Di febo et al. 1985	6	Preparazione intraoperatoria combinata.	NO
Dello Russo 1985	10	Chirurgia immediata per ascesso parodontale.	NO
Greenstein et al. 1985	5	Idrossiapatite per aumento della cresta ossea.	NO
Takei et al. 1985	31	Preservazione della papilla interdentale con innesto.	NO
Haskell 1984	1	Rizectomia di un dente vitale.	NO
Manor et al. 1984	9	Riposizionamento spontaneo di dente migrato dopo chirurgia parodontale.	NO
Newell & Brunsvold 1985	0	Sutura modificata.	NO