

Dall'epidemiologia

Alla Medicina basata sulle evidenze

Come si prendono le decisioni nella pratica professionale?

- Insegnamento scolastico
- Tradizioni/abitudini di reparto
- Esperienza
- Autoreferenzialità
- Prescrizioni di ...
- Libri, riviste, ...

Le conseguenze

- Difformità della pratica
- Erogazione di prestazioni non ottimali
- Scarsa crescita professionale
- Esposizione dei pazienti a rischi non necessari
- Costi non giustificati
- ...

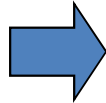
Medicina basata sull'evidenza

Evidence based medicine

Disciplina che trasferisce i dati più rilevanti della ricerca clinica direttamente a tutti gli operatori sanitari.

Consiste in un processo di apprendimento continuo che parte dal caso clinico

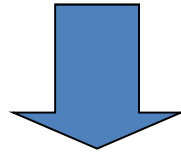
M.B.E. nella pratica

1. **Tradurre il problema in una domanda strutturata**
(paziente/intervento/confronto/esito: P.I.C.O.)
2. **Ricerca della migliore evidenza**
 - Letteratura “primaria”
 - Fonti secondarie (pre-valutate): Cochrane, E-B Journals
3. **Valutazione critica dell’evidenza** per la sua validità e applicabilità
4. **Integrazione di questa valutazione con l’esperienza**
clinica e le caratteristiche del paziente  intervento
5. **Valutazione dei risultati**

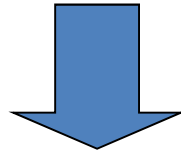
Gerarchia delle evidenze

1. Revisioni sistematiche e meta analisi
2. Studi clinici controllati randomizzati
3. Studi di coorte
4. Studi caso-controllo
5. Studi trasversali
6. Casi clinici (case report, case series)

Epidemiologia



Produzione di evidenze



**Medicina Basata sulle
Evidenze**

Tipologie di studio - Studi secondari

- Review
- Review sistematiche
- Metanalisi

Sintesi aggiornate sullo stato dell'arte della ricerca scientifica in un settore

Review

Articolo scientifico in cui uno o più autori riassumono l'insieme delle conoscenze disponibili su un particolare argomento

- Strumento sintetico di aggiornamento su un determinato argomento
- soggettive

Limiti delle reviews tradizionali

- Biases negli studi originali
- Criteri soggettivi di inclusione degli studi primari (bias dell'investigatore)
- Qualità disomogenea dei dati primari
- Interpretazione distorta dei dati

Review sistematica

La ricerca bibliografica non è discrezionale ma deve essere condotta in modo sistematico: tutti i lavori in letteratura sull'argomento devono essere trovati e citati

- Stesura del protocollo di ricerca
- Definizione criteri di inclusione ed esclusione
- Ricerca bibliografica
- Valutazione della qualità degli studi
- Riassunto critico dei risultati

Metanalisi

Review sistematica con analisi statistica
che combina i risultati dei diversi studi
riassumendoli in un risultato unico

metodologia

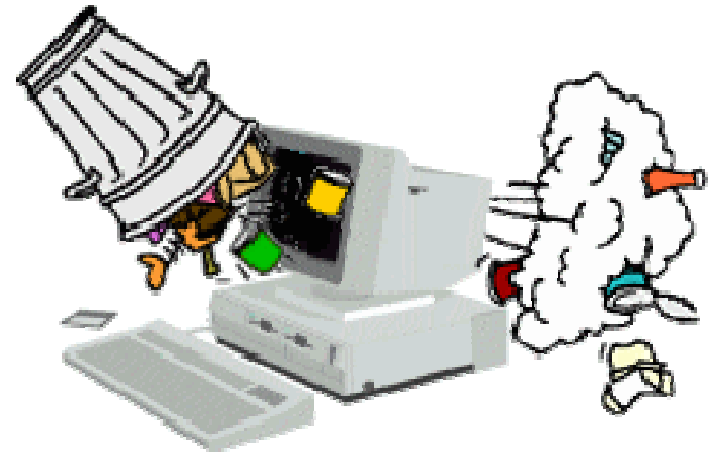
- Stesura del protocollo di ricerca esplicito e riproducibile
- Definizione dei criteri di inclusione ed esclusione
- Ricerca bibliografica ed identificazione di tutti gli studi pubblicati sull'argomento
- Valutazione della qualità degli studi
- Estrazione dei dati dai singoli studi
- Combinazione statistica dei dati dei singoli studi e presentazione dei risultati
- Analisi di sensibilità e analisi stratificate e interpretazione dei risultati

Ricerca bibliografica ed identificazione di tutti gli studi pubblicati sull'argomento

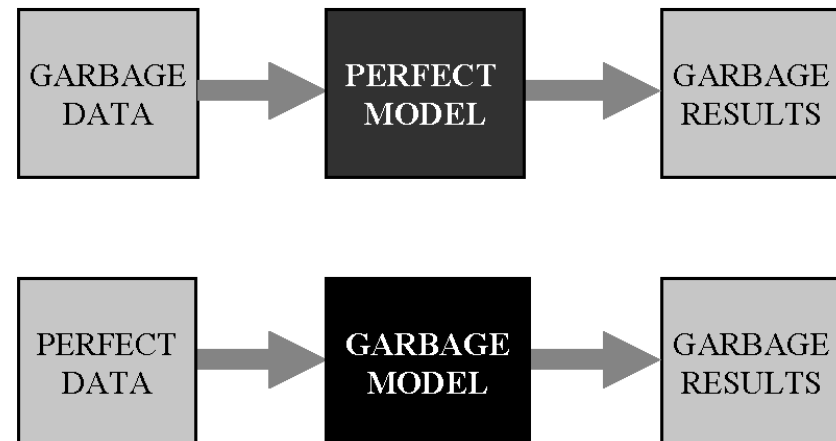
- Ricerca computerizzata (definizione dei criteri utilizzati)
- Ricerca manuale basata sull'analisi delle bibliografie

Valutazione della qualità degli studi

- La qualità degli studi analizzati condiziona la qualità dei risultati
- Si possono selezionare gli studi sulla base della qualità oppure si possono inserire tutti ma effettuare l'analisi stratificando per qualità



MODEL CALCULATIONS "Garbage In-garbage Out" Paradigm



Valutazione critica dell'evidenza

- Presenza di distorsioni nella ricerca & criteri di inclusione.
- Valutazione della metodologia degli studi primari.
- Coerenza dei risultati in tutti gli studi primari.
 - Se non lo sono, le differenze vengono spiegate?
- Coerenza delle conclusioni con i dati.

I RISULTATI DELLO STUDIO SONO VALIDI?

Criteri primari

- L'assegnazione dei pazienti nei gruppi di trattamento è stata effettuata in modo randomizzato?

I RISULTATI DELLO STUDIO SONO VALIDI?

Criteri primari

- Ogni paziente che ha preso parte alla sperimentazione è stato incluso nella valutazione finale (perdita al follow up) ?

Il follow-up è stato completo ? Ogni paziente che ha preso parte alla sperimentazione dovrebbe essere valutato alla sua conclusione.

Se un consistente numero di pazienti non si presenta ai controlli a distanza (persi al follow up) la validità dello studio è dubbia.

Gli studi con una **perdita $\geq 20\%$** sono da scartare. Con una perdita compresa tra il 5% e il 19% si dovrebbe fare l' ***“analisi dello scenario peggiore”***

Tutti i pazienti sono stati analizzati nei rispettivi gruppi di randomizzazione ?

Anche i pazienti non *complianti* devono essere analizzati (se di essi se ne conosce l' esito finale) secondo l' analisi

“intention to treat”.

L' analisi di efficacia, legittima ma meno aderente al “mondo reale”, tiene conto solamente dei pazienti che hanno ben aderito al trattamento loro assegnato

Criteri secondari

- I pazienti e il personale addetto alla sperimentazione, erano ciechi rispetto al trattamento assegnato ?

Criteri secondari

- I gruppi erano simili all'inizio della sperimentazione ?

Il gruppo sperimentale e il gruppo di controllo dovrebbero essere sovrapponibili per tutti quei fattori che determinano gli esiti clinici di interesse, ad eccezione del ricevere o meno la terapia sperimentale.

*La randomizzazione non sempre
produce gruppi bilanciati riguardo i
fattori prognostici noti.*

Quando i gruppi sono piccoli, il caso
può concentrare in un solo gruppo i
soggetti con prognosi migliore.

Stratificare!

I RISULTATI DELLO STUDIO SONO
VALIDI ?

Criteri secondari

- Ad eccezione dell' intervento sperimentale, i gruppi sono stati trattati in modo uguale ?

I RISULTATI DELLO STUDIO

- Quanto è forte l'associazione tra esposizione ed esito ?
- Quanto è grande l'effetto del trattamento?
- Quanto è precisa la stima del rischio o dell'effetto del trattamento ?

Il modo più comune di esprimere un' associazione tra l' esposizione e le sue conseguenze è il **Rischio Relativo (RR)**.

Il RR rappresenta il rapporto tra il rischio (o l' incidenza) dell' evento avverso nel gruppo esposto e il rischio dell' evento avverso nel gruppo non esposto.

Valori maggiori di 1 indicano un incremento del rischio associato con l' esposizione, mentre quelli inferiori a 1 indicano una riduzione del rischio.

Negli studi caso-controllo, in assenza del totale degli esposti, non si può utilizzare il RR. Si utilizza invece la **Odds Ratio (OR)** che, quando l'esito di interesse è raro, ha un valore che si approssima a quello del RR.

La “precisione” è data dall’ **Intervallo di Confidenza (IC)** che ci dice in quale *range* può collocarsi il “vero” valore nella popolazione generale. Ciò è necessario perché noi studiamo dei “campioni”, non l’ intera popolazione, e i campioni soffrono della variabilità campionaria. La stima sarà tanto più “precisa” quanto più il *range* dell’ IC sarà stretto e ciò dipende da diversi fattori (numerosità del campione, entità della differenza tra i gruppi, livello di confidenza richiesto).

Il limite inferiore dell' **Intervallo di Confidenza (IC)**, in uno studio che abbia dimostrato un' associazione tra un' esposizione e un'outcome, fornisce una stima minimale della forza dell' associazione.

In uno studio in cui i ricercatori non riescono (magari per una scarsa numerosità campionaria) a dimostrare la presenza di un'associazione (studio “negativo”), il limite superiore dell' IC intorno al RR fornisce al clinico indicazioni sulla relativa importanza di un evento “possibile”, nonostante l' impossibilità di dimostrare un' associazione statisticamente significativa.

Estrazione dei dati dai singoli studi

- Dipende dal quesito dello studio
- I dati comprendono:
 - Autori
 - Anno di pubblicazione
 - Outcome (tabella 2x2 o equivalente)
- Fase molto delicata

Combinazione statistica dei dati dei singoli studi e presentazione dei risultati

- I risultati sono combinabili?
- Sintesi dei dati inclusi: media ponderata dei risultati dei singoli studi
- L'intervallo di confidenza viene calcolato sull'insieme dei soggetti studiati.

Perchè usare gli Odds Ratios? confronta risultati di studi diversi.

- In una tabella 2x2 l'Odds ratio si ricava dalla formula:

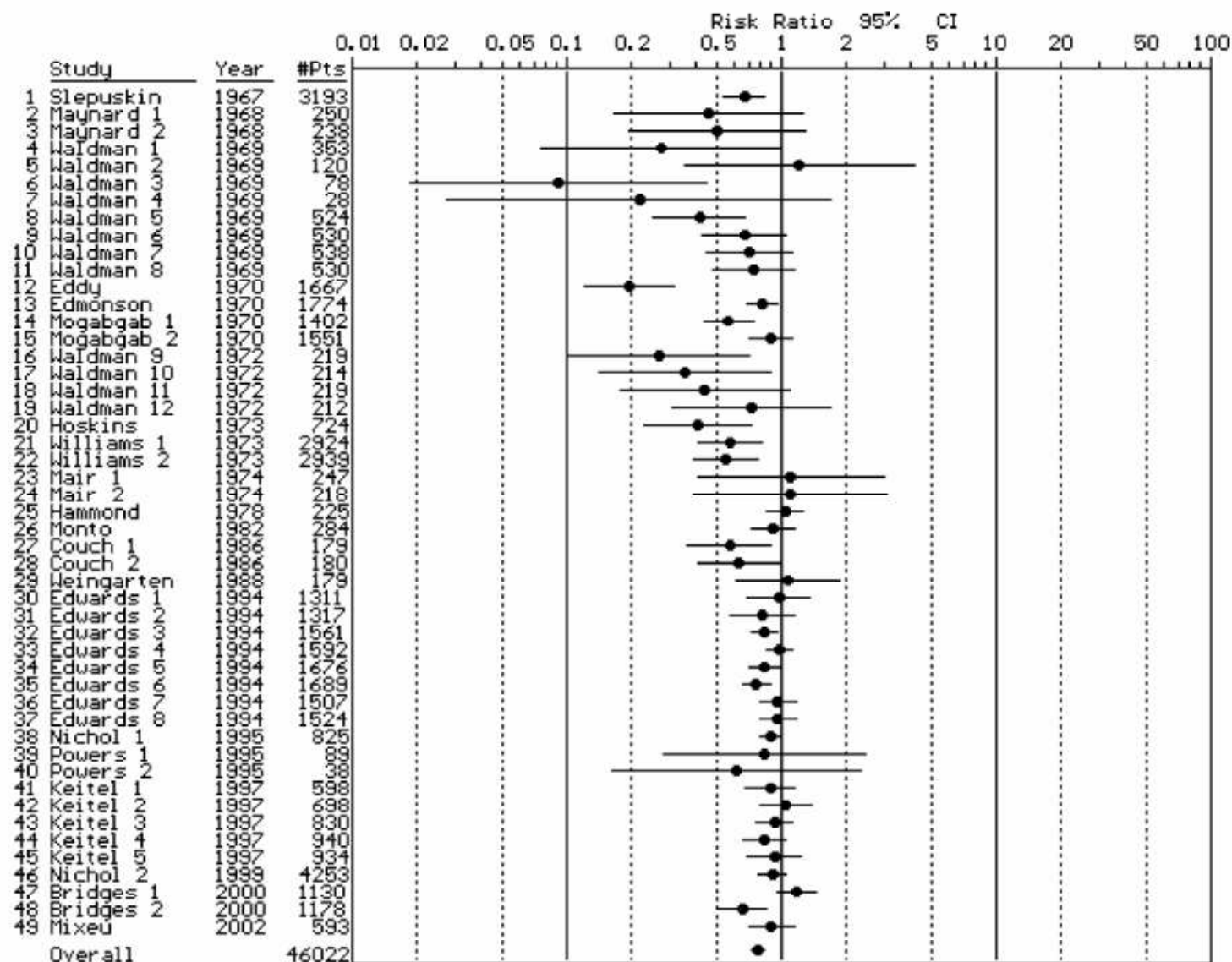
$$(a/c)/(b/d) = ad / bc$$

I singoli rapporti si riferiscono alle colonne e quindi sono indipendenti dalla prevalenza che può essere diversa negli studi.

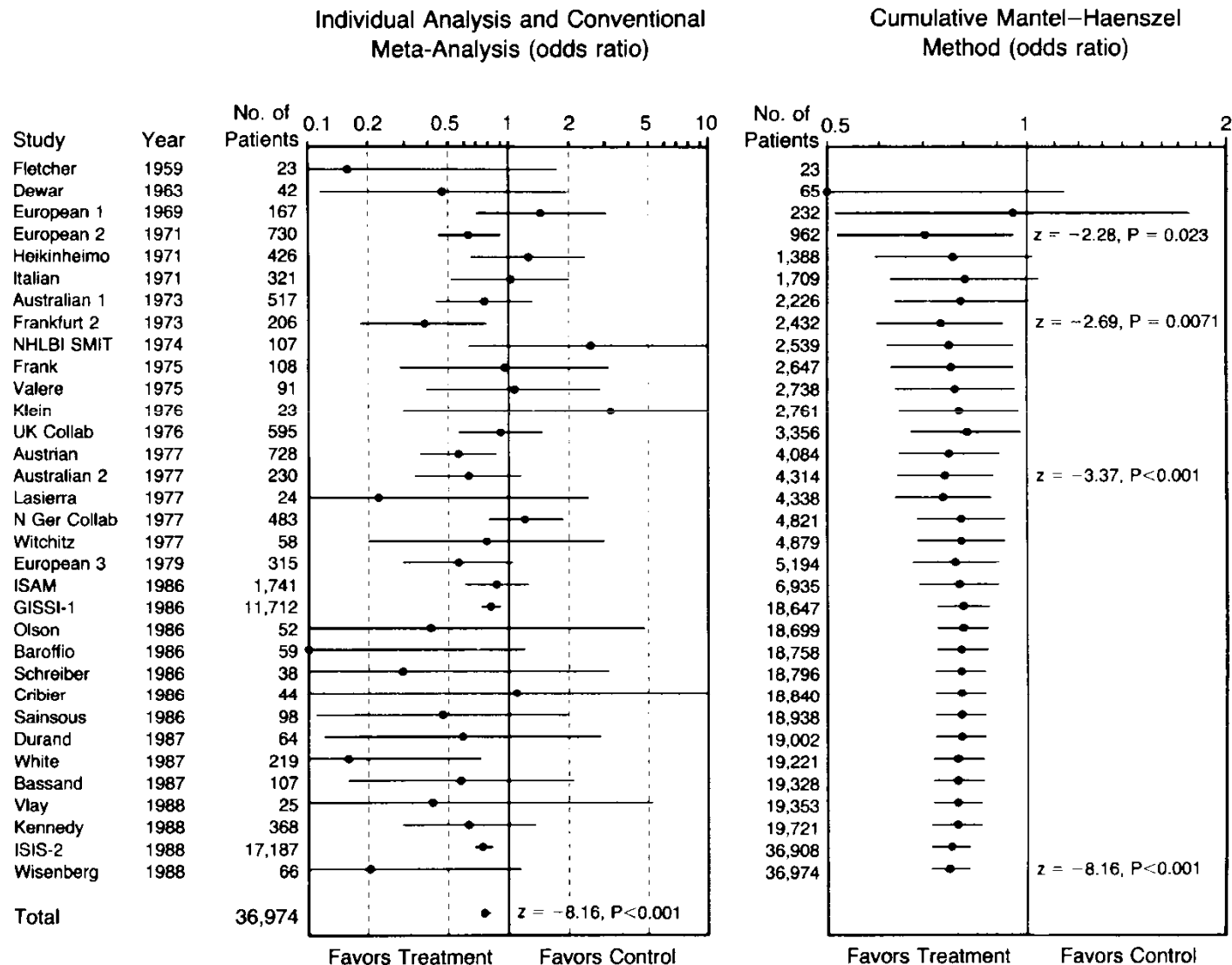
- Si devono usare odds ratios per mettere insieme RCT's diversi

Efficacia della vaccinazione influenzale

P. Villari et al. / Vaccine 22 (2004) 3475–3486



Streptochinasi e infarto miocardico



Non guardare solamente alla significatività statistica (la famosa “*p*”), che è presupposto indispensabile ma non sufficiente. Guardiamo anche e soprattutto alla rilevanza clinica del risultato che può essere quantificata più efficacemente da altre *misure di esito*, come la **Riduzione Assoluta del Rischio (ARR)** e il **Numero Necessario da Trattare (NNT)**. Altre misure, servono per trasferire i risultati dello studio alla realtà clinica, come la **Riduzione Relativa del Rischio (RRR)**.

Rischio assoluto —> Il rischio che il nostro
paziente ha di fronte

- Probabilità che si verifichi l'outcome di interesse senza l'intervento = Control Event Rate (CER) $\cong$ incidenza nel gruppo di controllo
- Probabilità che si verifichi l'outcome di interesse con l'intervento = Experimental Event Rate (EER) $\cong$ incidenza nel gruppo di intervento
- Il miglioramento viene misurato come
Riduzione assoluta del rischio (ARR)

CER-EER

Riduzione Relativa del Rischio

- È il rapporto tra il miglioramento dell'outcome e l'outcome senza intervento:

$$(CER-EER)/CER$$

- È la misura riportata negli studi.

Riduzione Assoluta del Rischio (ARR)

- Vale la pena prendere pillole ogni giorno per 10 anni a fronte di una RRR del 40% di rischio cardiaco?!
- Se il rischio di IM o morte nei non trattati è del 30% nei prossimi 10 anni > con una RRR del 40% > ci saranno solo 18 IM o morti su 100.

ARR = 12 su 100! > *vale la pena!*

- Se il rischio è del 1% in 10 anni, una riduzione del 40% equivale a una riduzione del rischio di 0.4 eventi su 100!

Numero Necessario da Trattare (NNT)

- Il numero di pazienti che occorre trattare per prevenire un ulteriore esito sfavorevole
- Definito solo per specifici tassi attesi dell'evento nel paziente (Patient's Expected Event Rate) =PEER!
- Definito solo per specifici interventi!
- Definito solo per specifici outcome!
- NNT è l'inverso della Riduzione del rischio assoluto :

$$\mathbf{NNT = 1/RRA}$$

Numero Necessario da Trattare (NNT) esempio precedente:

- 12 IM o morti in meno in 10 anni per 100 persone trattate: $RRA=12/100$

$$\mathbf{NNT = 1/(12/100) = 100/12 = 8.3}$$

- La stessa Riduzione Rischio Relativo (RRR) del 40% con una bassa prevalenza:
- 0.4 IM/morti in meno per 100 trattati, $RRA=0.4/100$.

$$\mathbf{NNT = 1/(0.4/100) = 100/0.4 = 250!}$$

MISURE DI EFFICACIA

gruppo	evento		Rischio di evento
	presente	assente	
trattati	A	B	$X=A/(A+B)$
Non trattati	C	D	$Y =C/(C+D)$

rischio relativo	$RR = X/Y$
riduzione del rischio relativo	$RRR = Y-X / Y \times 100$
odds ratio	$OR = (A/B) / (C/D)$
riduzione del rischio assoluto	$ARR = Y - X$
numero necessario da trattare	$NNT =1/(Y-X)$

Dall'Odds Ratio (OR) al NNT

- $1 > OR > 0$, più basso è l'OR = migliore è il trattamento >> più basso il NNT.
- stimare il PEER (rischio del paziente)
- Applicare l'OR per ottenere il NNT.

Dall'Odds Ratio (OR) al NNT

- Più basso l'OR > più efficace il trattamento > più basso il NNT
- I pazienti devono essere effettivamente a rischio (PEER di un certo rilievo) per ottenere risultati significativi.

I RISULTATI MI SARANNO DI AIUTO NELLA CURA DEI MIEI PAZIENTI ?

- **I risultati possono essere applicati ai miei pazienti ?**

Si può rispondere affermativamente a questa domanda se il paziente a cui voglio applicare i risultati dello studio avrebbe potuto essere arrruolato nello stesso studio. Le sue caratteristiche, insomma, sono simili a quelle dei pazienti arruolati.

I RISULTATI MI SARANNO DI AIUTO NELLA CURA DEI MIEI PAZIENTI ?

- **Qual' è il bilancio rischio-beneficio e costo-beneficio del trattamento sperimentale ?**

Nel valutare la bontà di una terapia sperimentale vanno tenuti in conto non solo i vantaggi che da essa derivano ma anche gli effetti avversi. Per misurare questi esiste il

Number Needed to Harm (NNH).

E bisogna anche considerare i costi.

E la facilità di applicazione del trattamento stesso.

il **NNH (Number Needed to Harm)**,
che corrisponde all' inverso dell'
Incremento Assoluto del Rischio
(IAR), cioè $1/\text{IAR}$.

È calcolabile solo con gli studi
randomizzati e gli studi di
coorte, basandosi su incidenze.

Number Needed to Harm (NNH).

Numero di soggetti che devono essere trattati per determinare un “danno” in più

È dato dall'inverso dell'incremento assoluto del rischio:

1/IAR (Absolute risk increase)

$$\text{IAR} = |\text{EER} - \text{CER}|$$