

Dall'epidemiologia

Alla Medicina basata sulle
evidenze

Medicina basata sull'evidenza
(medicina basata su prove di
efficacia)

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*

Importanza della MBE

- Garantire un livello omogeneo di assistenza su obiettivi prioritari di prevenzione, diagnosi, terapia e riabilitazione
- Utilizzare criteri scientifici, oggettivi e riproducibili per decidere come impiegare le risorse economiche

The diagram consists of two horizontal rows. The top row features a dark blue arrow pointing right, labeled 'Paziente', which connects to a medium blue arrow pointing right, labeled 'Evidence Based Medicine'. The bottom row features a purple arrow pointing right, labeled 'Popolazione', which connects to a light purple arrow pointing right, labeled 'Evidence based Health Care'. All arrows have a white outline and a slight 3D effect.

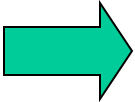
Paziente

Evidence
Based
Medicine

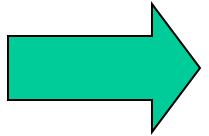
Popolazione

Evidence
based
Health Care

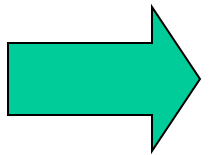
M.B.E. nella pratica

1. **Tradurre il problema in una domanda strutturata**
(paziente/intervento/confronto/esito)
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**

Punti essenziali



Ricerca della migliore
evidenza

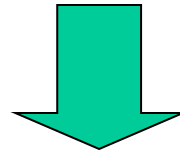


Valutazione critica
dell'evidenza

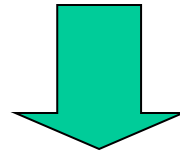
Gerarchia delle evidenze

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

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

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

Stesura del protocollo di ricerca esplicito e riproducibile

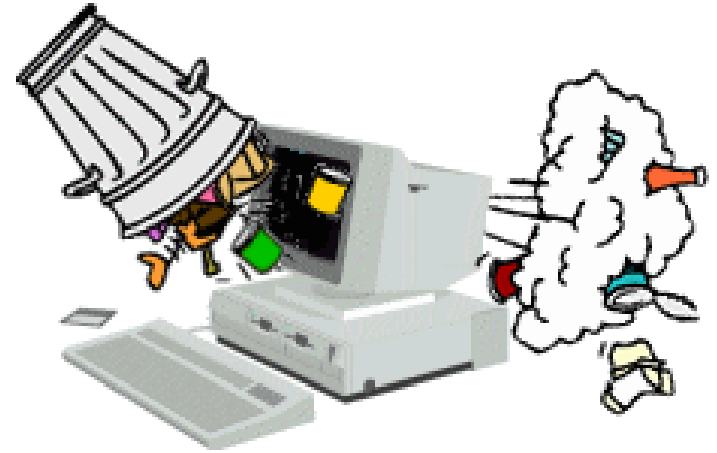
- Definizione chiara del quesito
 - PICO
- Definizione dei criteri di inclusione ed esclusione
 - Solo studi in lingua inglese?
 - Solo RCT?

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.
- **MATERIALI E METODI**

Valutazione critica dell'evidenza

- Coerenza dei risultati in tutti gli studi primari.
 - Se non lo sono, le differenze vengono spiegate?
- Coerenza delle conclusioni con i dati.
 - **RISULTATI & DISCUSSIONE**

I RISULTATI DELLO STUDIO SONO VALIDI?

Criteri primari

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

Il vantaggio della **randomizzazione** è che
essa assicura,
se il campione è sufficientemente ampio,
che tutti i fattori prognostici sia noti che non
noti siano ugualmente distribuiti nei due
gruppi (gruppo trattato o sperimentale e
gruppo di controllo).

***Pertanto i due gruppi sono simili in tutto
tranne che nel trattamento oggetto di studio***

I RISULTATI DELLO STUDIO SONO VALIDI?

Criteri primari

Ogni paziente che ha preso parte
alla sperimentazione è stato incluso
nella valutazione finale?

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.

CAMPIONE STRATIFICATO

Criteri secondari

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

Gli interventi terapeutici, al di fuori del trattamento oggetto dello studio, quando sono applicati differentemente ai gruppi di trattamento e a quelli di controllo, spesso sono chiamati “*cointerventi*”.

Si avrà maggiore fiducia sull’ attendibilità dei risultati dello studio quando i cointerventi permessi sono descritti nella sezione “Metodi”, quando essi siano poco frequenti e simili nei gruppi in studio

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.

I valori maggiori di 1 indicano un incremento del rischio associato con l'esposizione, mentre i valori 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.

I RISULTATI DELLO STUDIO SONO VALIDI?

Criteri secondari

- La relazione temporale è corretta?
- C'è un gradiente dose-risposta?

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

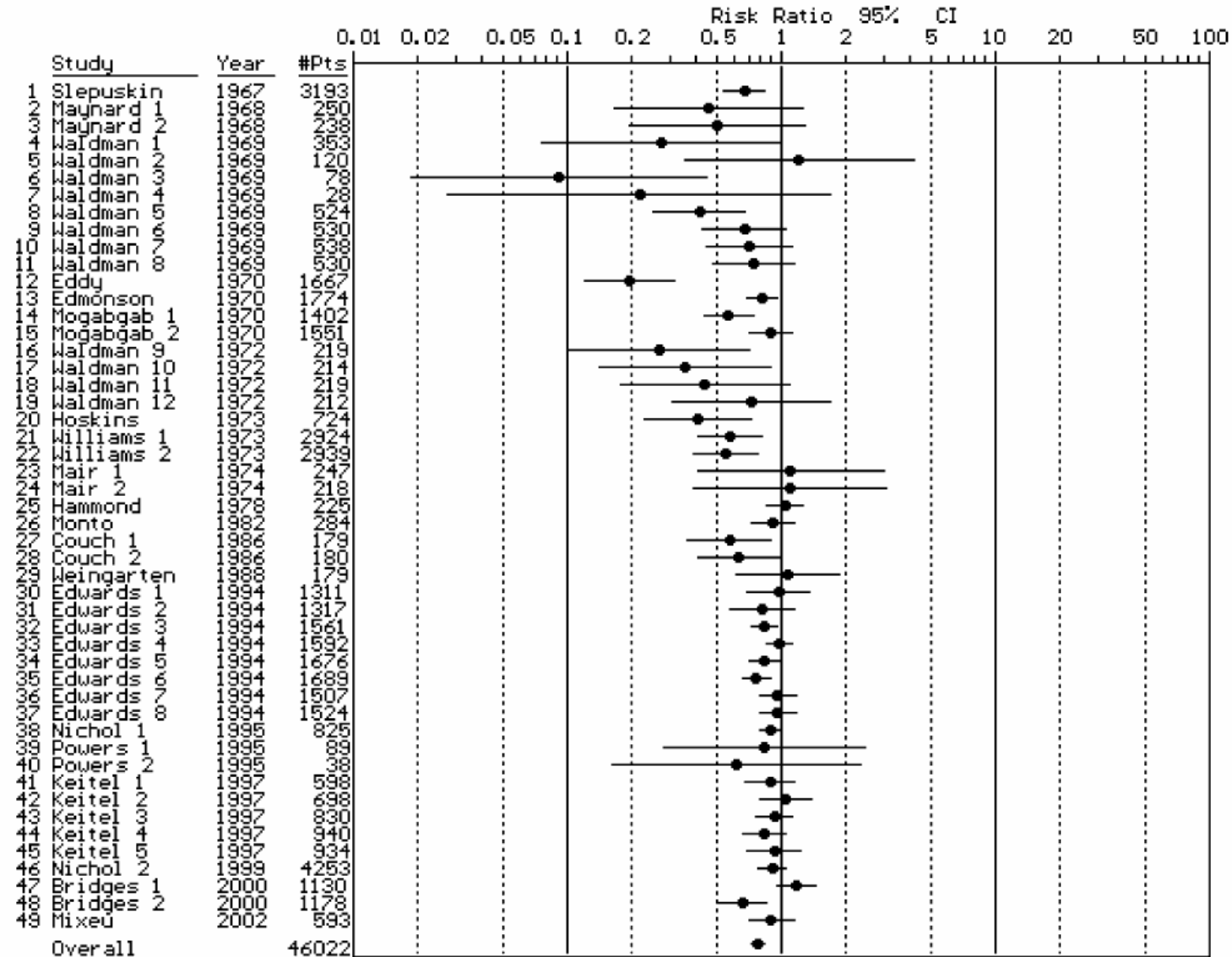
- Verificare se i dati estratti sono combinabili
- Analisi statistica: media ponderata dei risultati dei singoli studi; l'intervallo di confidenza viene calcolato sull'insieme dei soggetti studiati.
- Valutazione del risultato finale

Analisi di sensibilità e analisi stratificate e interpretazione dei risultati

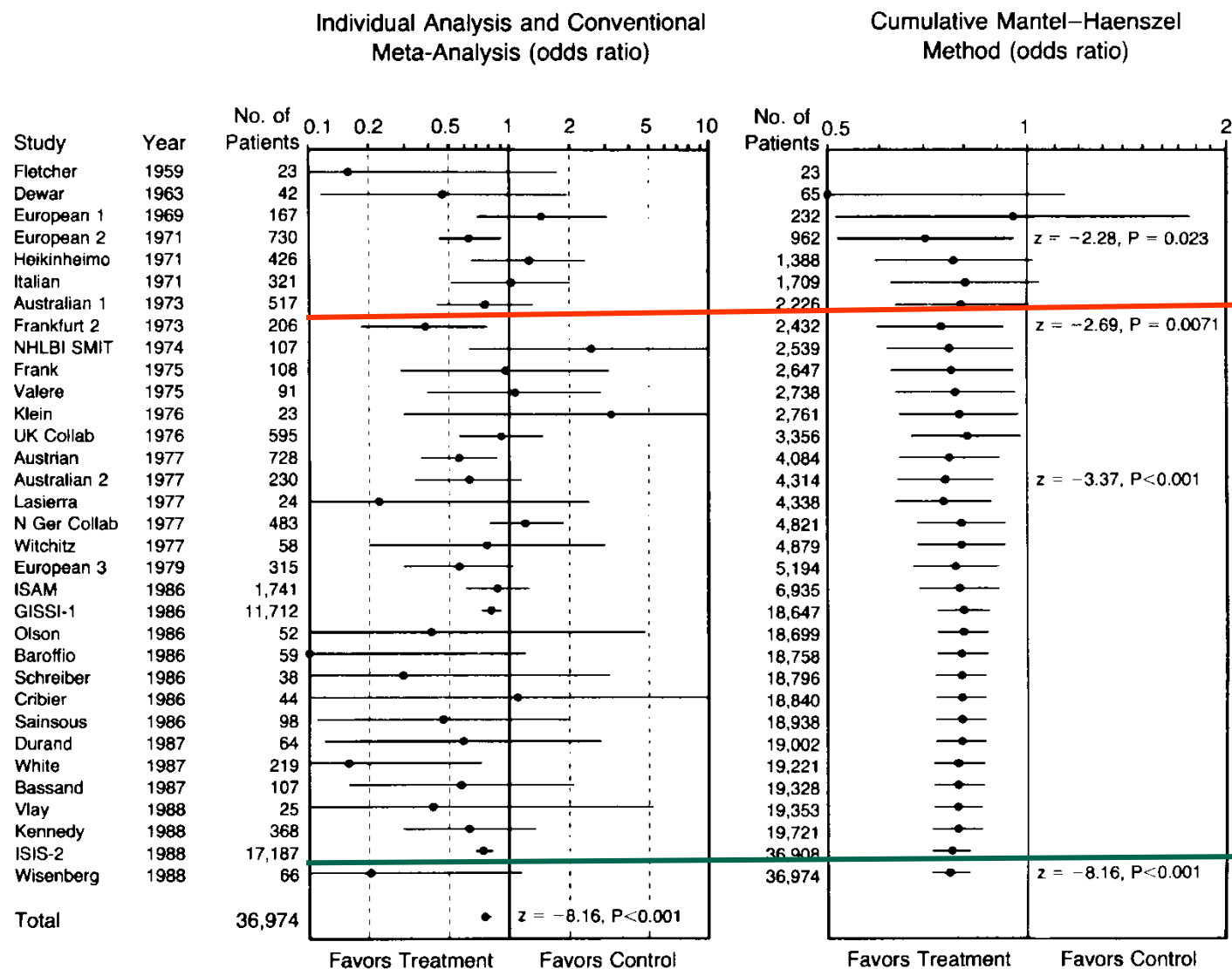
- Analisi stratificata di sottogruppi di studi identificati sulla base di caratteristiche specifiche
 - Qualità degli studi
 - Tipologia dei pazienti
 - Tipologia dell'intervento (posologia, via di somministrazione)

Efficacia della vaccinazione influenzale

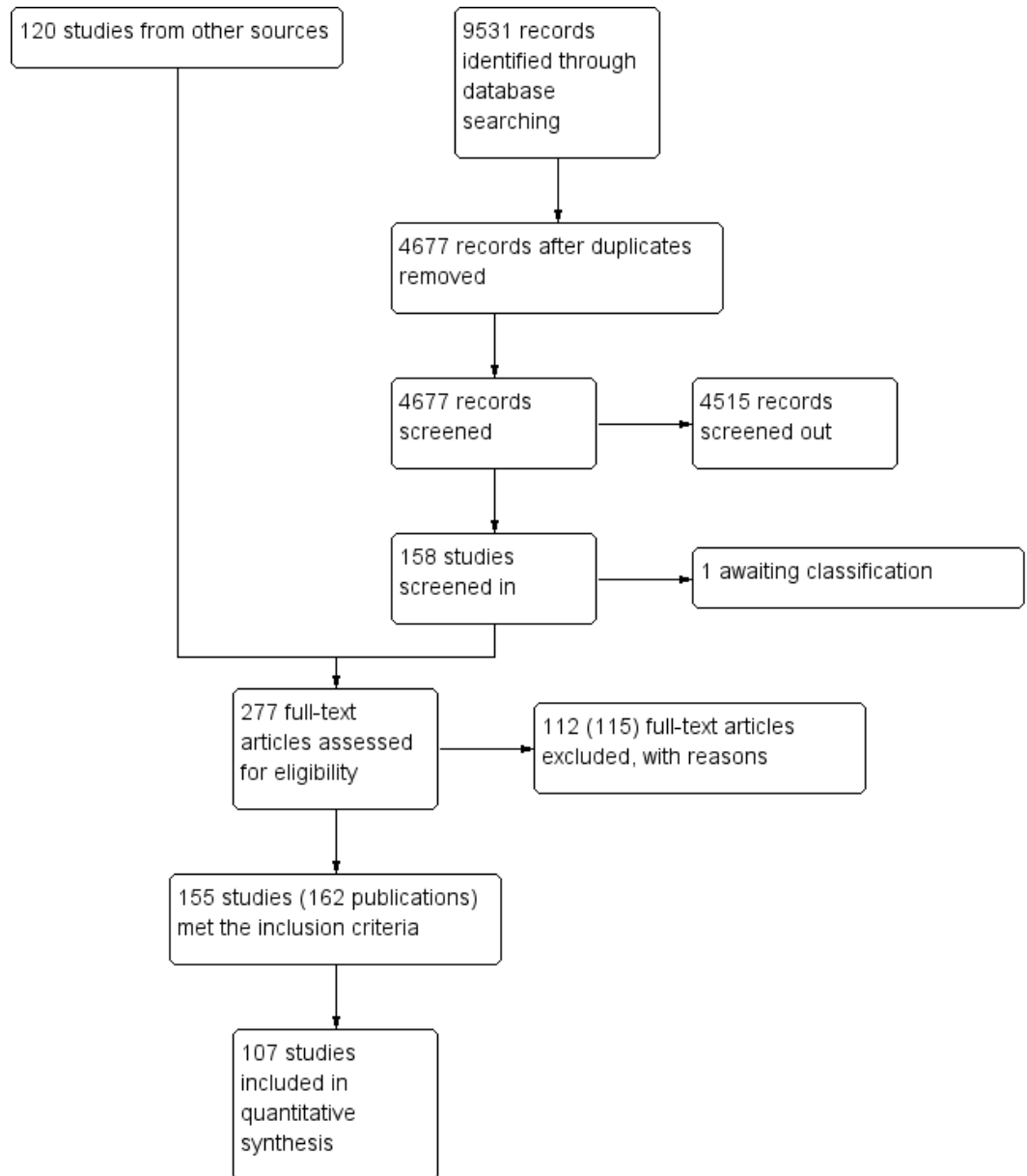
P. Villari et al. / Vaccine 22 (2004) 3475–3486



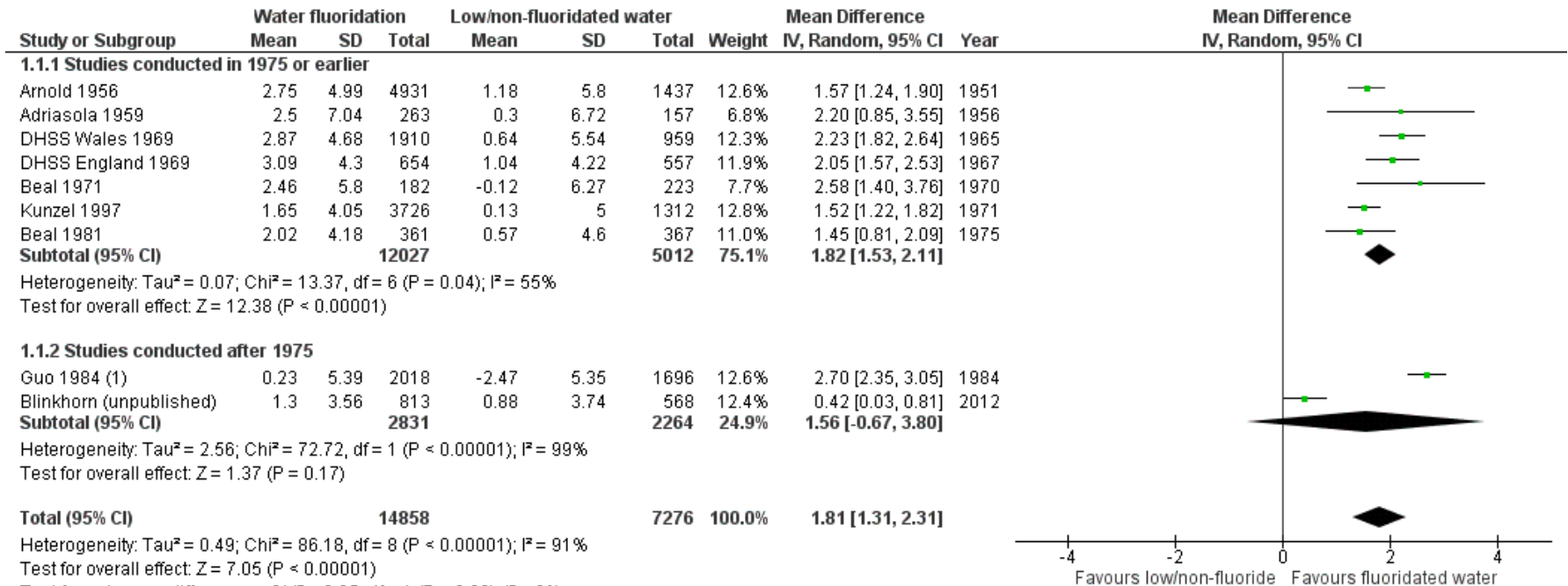
Streptochinasi e infarto miocardico



Water fluoridation for the prevention of dental caries (Review)



Initiation of water fluoridation compared with low/non-fluoridated water: change in dmft

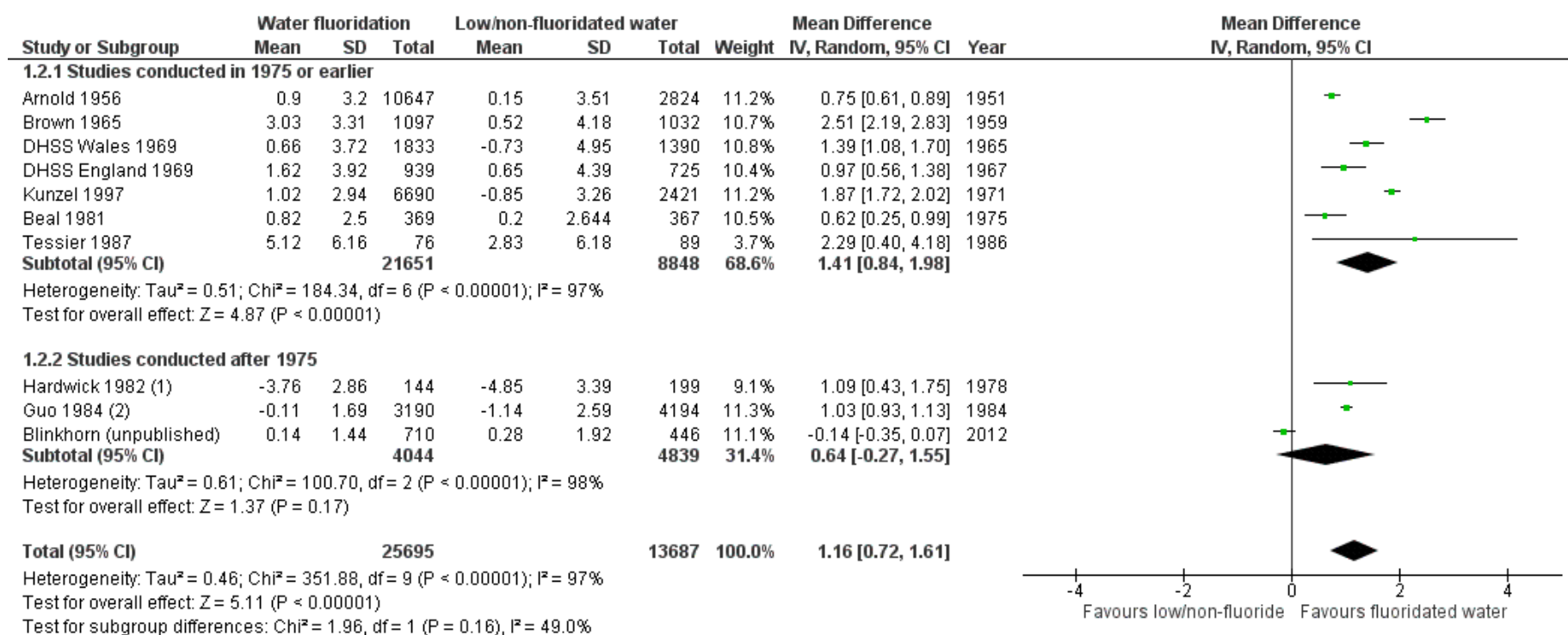


Footnotes

(1) Guo 1984 commenced in 1971; possibility of fluoridated toothpaste being introduced during study period

DMFT/dmft, è la somma dei denti (T=Teeth) che risultano cariati (D=Decayed), mancanti per carie (M=Missed) e otturati per carie (F=Filled), in maiuscolo per i denti permanenti, in minuscolo per i decidui.

Initiation of water fluoridation compared with low/non-fluoridated water: change in DMFT

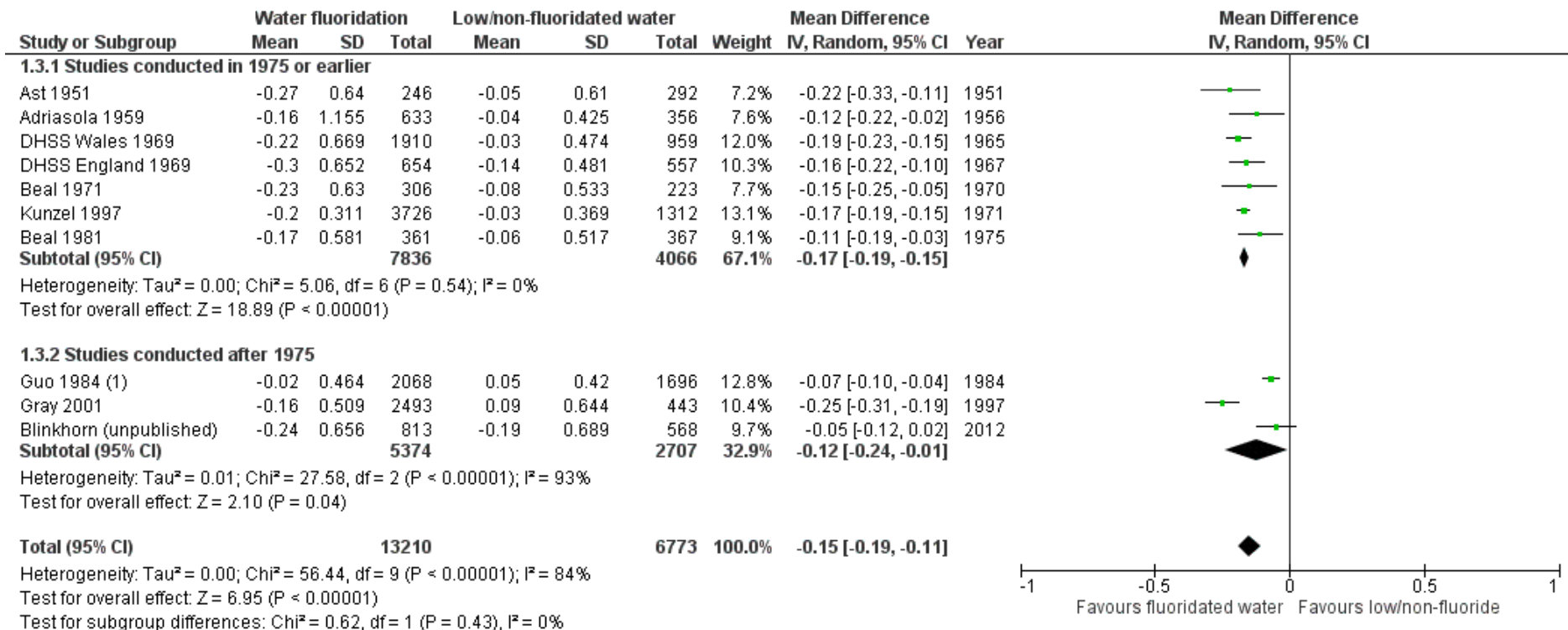


Footnotes

(1) Hardwick 1982 commenced in 1974; possibility of fluoridated toothpaste being introduced during study period

(2) Guo 1984 commenced in 1971; possibility of fluoridated toothpaste being introduced during study period

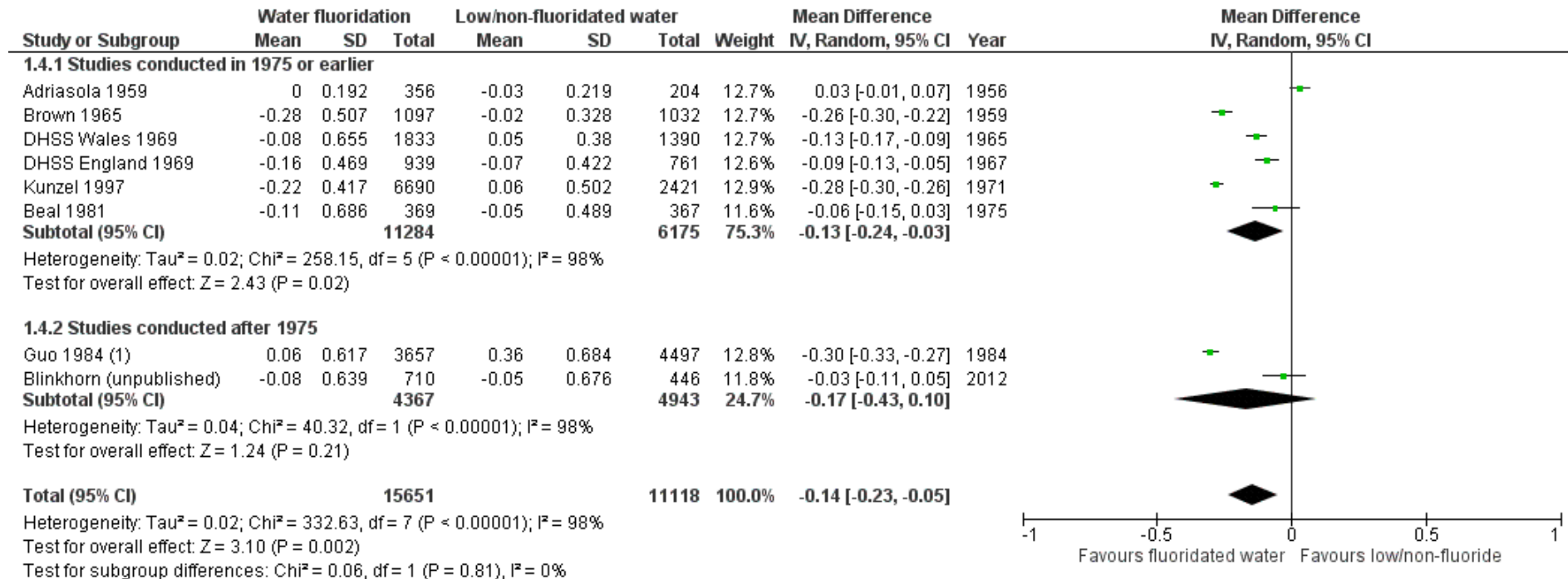
Initiation of water fluoridation compared with low/non-fluoridated water: change in proportion of caries-free children (deciduous teeth)



Footnotes

(1) Guo 1984 commenced in 1971; possibility of fluoridated toothpaste being introduced during study period

Initiation of water fluoridation compared with low/non-fluoridated water: change in proportion of caries-free children (permanent teeth)



Footnotes

(1) Guo 1984 commenced in 1971; possibility of fluoridated toothpaste being introduced during study period

Water fluoridation for the prevention of dental caries

- La fluorazione delle acque porta alla:
 - riduzione del dmft (dentizione decidua) di 1,8 e del DMFT di 1,2 (dentizione permanente).
 - Incremento della percentuale dei bambini senza carie (15% per la dentizione decidua e 14% per quella permanente).

Misure in EBM

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 outcome senza intervento:

$$\{\mathbf{CER-EER}\}/\mathbf{CER}$$

- Spesso è indipendente dalla prevalenza
- Spesso è simile in età diverse
- 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 riduzione del 40% di rischio cardiaco?
- Se il rischio di IM o morte (CER) 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 un rischio di 0.6 eventi su 100!

Number needed to treat

- E' il numero di pazienti da trattare per ottenere un beneficio terapeutico.

Numero Necessario da Trattare (NNT)

- 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 assoluta del rischio:

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

Numero Necessario da Trattare (NNT) esempio precedente:

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

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

- La stessa Riduzione Relativa del Rischio (RRR) del 40% con una bassa incidenza:
- 0.4 IM/morti in meno per 100 trattati, $ARR=0.4/100$

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

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

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 relativa del rischio		$RRR = Y-X / Y \times 100$	
odds ratio		$OR = (A/B) / (C/D)$	
riduzione assoluta del rischio		$ARR = Y - X$	
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.

Formula per calcolare il NNT:

$$\text{NNT} = \frac{1 - \{\text{PEER} * (1 - \text{OR})\}}{(\text{PEER}) * (1 - \text{OR})}$$

formula scoraggiante!

- Più basso l'OR >> più basso il NNT
- 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 arruolato 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.

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:

$$\mathbf{1/IAR}$$

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

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.

Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial

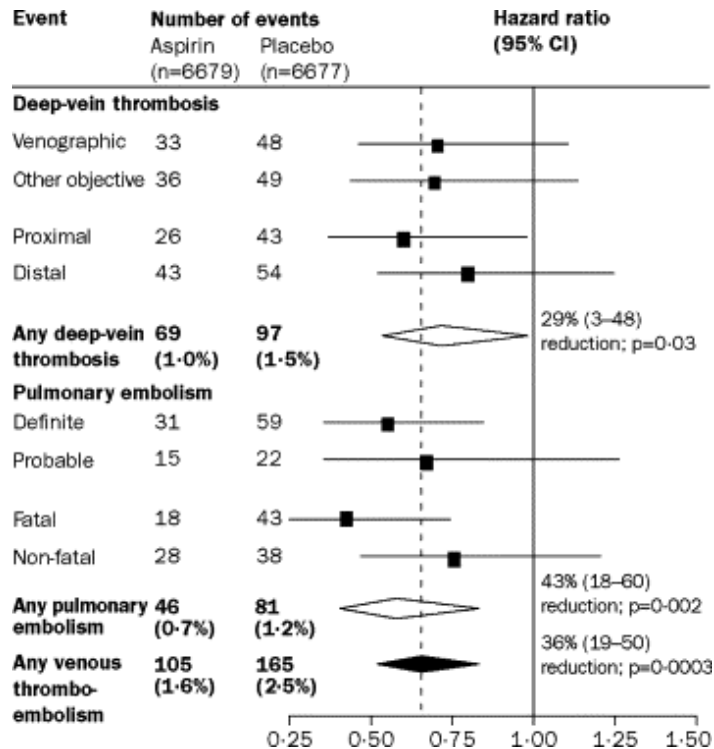


Figure 2. Proportional effects of aspirin on pulmonary embolism and symptomatic deep-vein thrombosis after hip fracture

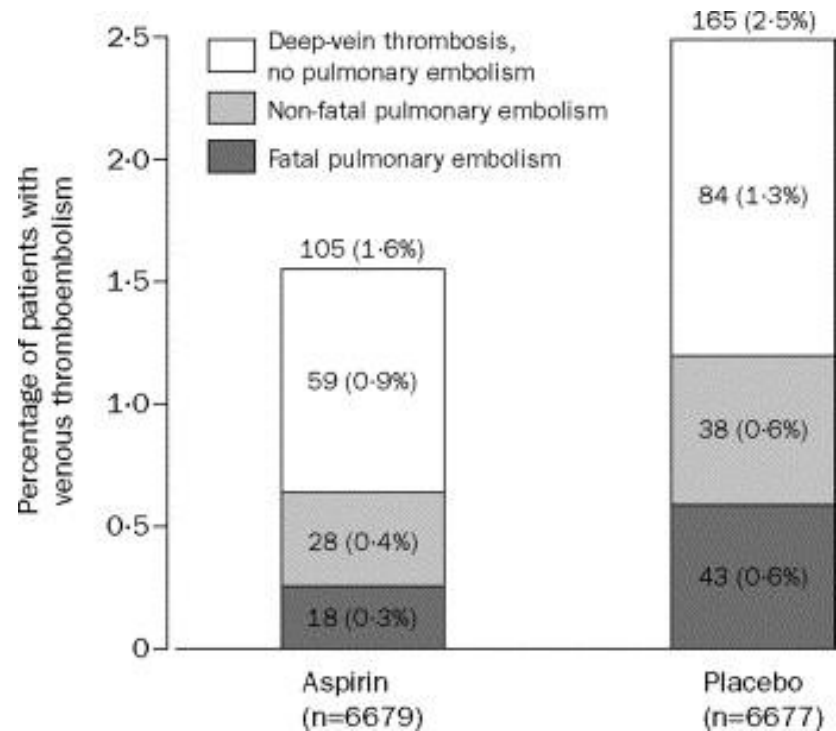


Figure 3. Absolute effects of aspirin on pulmonary embolism and deep-vein thrombosis after hip fracture

NNT

	Evento sì	Evento no
Trattati	105	6574
Controlli	165	6512

CER =	165/6677	= 0.025
EER =	105/6679	= 0.016
ARR =	CER-EER	= 0.009
NNT =	1/ARR	= 111 (73-237)

NNH

	Evento sì	Evento no
Trattati	205	6474
Controlli	139	6538

CER =	139/6677	= 0.021
EER =	205/6679	= 0.031
ARI =	EER-CER	= 0.009
NNH =	1/ARI	= 101 (66-222)

Bilancio

- NNT 111
- NNH 101

Riassumendo

