

Evidence-based Medicine nella Pratica clinica

Oliviero Bosco
Centro di Medicina Preventiva
ULSS 20 - Verona



Sfide per il sistema sanitario

- Invecchiamento della popolazione
- Incremento progressivo delle patologie croniche (obesità, diabete mellito, ipertensione arteriosa, dislipidemia, malattie cardiovascolari, artropatie, etc.)
- Limitatezza delle risorse



Aspetti emergenti nei sistemi sanitari

- Crescita esponenziale dell'informazione biomedica
- Difficoltà a trasferire i risultati della ricerca nella pratica clinica
- Sviluppo delle tecnologie informatiche (Internet)
- Necessità di valutazione dell'outcome



Difficoltà emergenti nel ruolo del medico

- La produzione scientifica è in continua crescita
(n° di pubblicazioni/anno, n° di riviste, necessità di pubblicare)
- Il paziente ha diritto a cure efficaci
- Non è possibile un intervento competente senza
aggiornamento continuo
(non è sufficiente il buon senso!)
- La prescrizione terapeutica ha implicazioni sociali
(miglior trattamento ai costi più bassi)



Altri aspetti critici

- Variabilità della pratica clinica a causa della varietà delle opinioni e dell'uso incontrollato delle tecnologie sanitarie
- Insufficiente e disomogenea applicazione dei risultati della ricerca
- Rischio che la pratica clinica sia condizionata dalle opinioni e dal mercato
- Impiego di procedure inefficaci o addirittura dannose per il paziente, con ingiustificato incremento della spesa sanitaria
- Quindi: assistenza “non efficace per il paziente e non efficiente per la comunità”



Evidence-based Medicine (EBM)

[medicina basata sulle evidenze (=prove sperimentali)]

“La EBV è rappresentata dall’uso cosciente, esplicito e giudizioso delle migliori evidenze biomediche al momento disponibili al fine di prendere decisioni per l’assistenza del singolo paziente”

“Integrazione dell’esperienza professionale individuale con le migliori evidenze scientifiche disponibili dalla letteratura”

(DL Sackett, BMJ, 1996)

EBM

Processo di apprendimento del medico
in cui l'assistenza al singolo paziente stimola
la ricerca nella letteratura biomedica
di informazioni (diagnostiche, terapeutiche,
prognostiche) clinicamente rilevanti





EBM

STUDIA

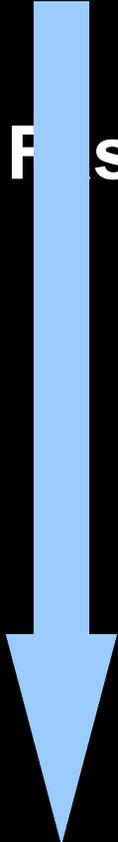
Il processo decisionale clinico

RICERCA

Regole ripetibili, confrontabili e trasmissibili che rendano le decisioni cliniche più efficaci, più prevedibili, più omogenee



EBM



Fasi del processo (le tappe dell'EBM):

- 1. Conversione del bisogno di informazione in quesiti clinici ben definiti**
- 2. Ricerca con la massima efficienza delle migliori evidenze disponibili**
- 3. Valutazione della loro validità ed applicabilità clinica**
- 4. Integrazione delle evidenze nella pratica clinica**

Possibilità di rivalutazione continua della propria performance professionale



La formulazione del quesito clinico

- Fondamentale è la formulazione di adeguati quesiti clinici
 - rilevanti per il paziente
 - formulati in modo da orientare la ricerca di documentazione
- Importanza di:
 - discussione dei casi clinici
 - impiego di una cartella clinica orientata per problemi



Concetto di “POEM”

(Patient-Oriented Evidence that Matters)

Il volume considerevole della letteratura biomedica costringe a definire quali informazioni sono realmente utili nella pratica clinica, così da ottenere il massimo rendimento dal tempo che il medico può dedicare all'aggiornamento.

- **Rilevanza**: utile per la pratica clinica
patient-oriented, su end-points significativi
(eventi maggiori, mortalità, qualità di vita)
incorporabile nella pratica clinica
- **Validità**
- **Lavoro** (tempo, energie mentali, costi)

$$\text{Utilità} = \frac{\text{Rilevanza} \times \text{Validità}}{\text{Lavoro}}$$



Strumenti e competenze per EBM

- Strumenti

- Hardware
- Software
- Banche dati biomediche
- Internet
- Disponibilità di riviste e/o servizio ristampe

- Competenze

- Buona conoscenza della lingua inglese
- Ricerca, identificazione ed archiviazione dell'informazione biomedica clinicamente rilevante
 - Banche dati biomediche
 - Internet
 - Software archiviazione bibliografia
- Interpretazione critica della letteratura medica
 - Epidemiologia clinica
 - Fondamenti di biostatistica
- Arte di applicare i risultati della ricerca al paziente individuale (*clinical judgment*)



I limiti della EBM

- *Esistenza di “zone grigie”*
 - zone in cui vi è incertezza sull'efficacia
 - EBM si basa sulle migliori evidenze “disponibili”, non sulle migliori evidenze “possibili”
 - non confondere incertezza con ignoranza
 - riferimento oggettivo per pianificare progetti di ricerca
- *Utilità della EBM nelle fasi del procedimento clinico*
 - scarsa per la formulazione di ipotesi diagnostiche
 - moderata nella scelta ed interpretazione dei tests diagnostici
 - elevata nella scelta e valutazione dei trattamenti
- *I limiti della realtà italiana*
 - scarsa integrazione tra epidemiologia clinica e medicina
 - scarsa diffusione dei moderni strumenti d'informazione
 - poca familiarità dei medici con l'informatica



Dall'evidenza alla pratica clinica: le potenziali barriere al cambiamento

- **Ambientali**

- **Nella pratica clinica**

- limiti di tempo
 - limiti nell'organizzazione della pratica (ad es. meccanismi di monitoraggio della prescrizione)

- **Nella formazione continua del medico**

- Formazione inappropriata
 - Mancata formulazione di programmi per promuovere la qualità delle cure
 - Mancanza di incentivi a partecipare ad attività educative efficaci

- **Nel servizio sanitario**

- Mancanza di risorse finanziarie
 - Mancanze di programmi definiti orientati all'audience
 - Politiche sanitarie che promuovono attività inefficaci o non validate
 - Non accessibilità ad informazione appropriata

- **Nella società**

- Influenza dei media sui pazienti nel creare aspettative
 - Difficoltà del paziente ad accedere all'assistenza

- **Personali**

- **Fattori associati con il medico**

- Conoscenze obsolete
 - Preconcetti ed attitudini (ad es. una precedente esperienza negativa)

- **Fattori associati con il paziente**

- Richieste di cure
 - Soggettività o preconcetti culturali circa l'assistenza appropriata



Le fonti di informazione

1. *Fonti tradizionali*

Il collega esperto
I trattati
Le riviste
Le revisioni tradizionali

2. *Le banche dati biomediche*

MEDLINE
EMBASE
Altre banche dati

3. *I nuovi strumenti editoriali*

Le pubblicazioni secondarie
Le linee guida
Le revisioni sistematiche



Anatomia dell'informazione biomedica

Fonti primarie
(studi primari)

Fonti secondarie
(studi integrativi)

Fonti terziarie
(opinion-based)

Eziologia
Diagnosi
Prognosi
Terapia

Revisioni sistematiche
Linee-guida
Analisi economiche
Analisi decisionali

Revisioni tradizionali
Trattati
Editoriali
Colleghi esperti

Interpretazione - e rischio di distorsione - dei risultati originali della ricerca



Gli studi primari

Studio	Obiettivo	Disegno
Eziologia	Individuare la responsabilità di un agente ambientale o farmacologico nel determinismo di malattia	Studi di coorte e Studi caso-controllo
Prognosi	Definire la storia naturale delle malattie ed individuare la potenza dei fattori prognostici	Studi longitudinali di coorte
Diagnosi	Definire la performance dei test diagnostici	Studi cross-sectional
Terapia	Valutare l'efficacia dei trattamenti preventivi, terapeutici e riabilitativi.	Studi clinici controllati e randomizzati



I limiti per adattare i risultati dei trial al singolo caso

- EBM è prevalentemente “evidence-based therapy”
- I Trial Clinici Randomizzati (RCT) sono lo strumento più affidabile per acquisire evidenze sperimentali sull'efficacia di un intervento terapeutico, tuttavia è sovente difficile adattare i risultati del RCT al singolo paziente:
 - i pazienti complessi (anziani, comorbidità, le donne) sono esclusi
 - le condizioni sono “ideali”, rispetto a quelle “reali”
 - i risultati “medi” non prevedono la risposta individuale
 - “distorsioni percettive” legate sia agli end-point misurati, sia ai metodi di presentare i risultati (enfasi su efficacia)



Principali tipi di sperimentazione clinica

(da Bollettino d'informazione sui farmaci, Ministero della Sanità, modificato)

MODELLO DI SPERIMENTAZIONE	NOTE
1. Non controllata	<p>Il trattamento sperimentale viene assegnato a tutti i pazienti eleggibili consecutivamente osservati. Non c'è confronto diretto con altri gruppi di pazienti, e gli effetti del trattamento sperimentale sono valutati in base al confronto con il decorso della malattia trattata con terapie standard, che si ritiene ben noto. Nonostante i limiti intrinseci, e' giustificata o consentita per:</p> <ul style="list-style-type: none">- malattie rare- malattie invariabilmente fatali- efficacia del nuovo trattamento drammaticamente evidente.- assenza di trattamenti alternativi impiegabili per confronto in sperimentazioni controllate
2. Controllata, non randomizzata <ul style="list-style-type: none">- controlli paralleli- controlli storici- controlli da banche dati	<p>Il trattamento sperimentale viene assegnato a tutti o ad una parte dei pazienti eleggibili consecutivamente osservati. C'è un gruppo di pazienti trattati in altro modo, arruolati con procedure diverse, che servono come controlli. Rimane incerta la comparabilità fra pazienti che ricevono in trattamento sperimentale ed i controlli.</p>
3. Controllata e randomizzata	<p>L'assegnazione dei trattamenti, sperimentale e di controllo, è fatta mediante un sistema di sorteggio (randomizzazione) che favorisce la comparabilità fra i gruppi.</p>
4. Meta-analisi	<p>È una sintesi quantitativa, che permette di assemblare sperimentazioni multiple di uno stesso trattamento (in genere randomizzate).</p>



Tipologie di studi

	STUDI	DESCRIZIONE
1	Randomizzati	<p>I soggetti vengono assegnati in maniera casuale ad un gruppo d'intervento e al gruppo di controllo.</p> <p>I gruppi vengono seguiti per un periodo determinato e valutati per una serie di elementi decisi all'inizio dello studio.</p> <p>Essendo i gruppi identici in teoria le differenze sono attribuibili alla terapia.</p>
2	Di coorte	<p>Due o più gruppi di soggetti vengono selezionati, uno è esposto a fattori rischio e l'altro non vengono seguiti (follow-up) per mesi-anni e si verifica lo sviluppo della malattia.</p>
3	Trasversali	<p>Un campione rappresentativo di soggetti viene intervistato rispetto a determinati quesiti.</p> <p>Le domande possono anche essere retrospettive.</p> <p>È il metodo utilizzato dai sondaggi.</p>
4	Caso controllo	<p>Si identificano persone affette da una malattia o portatori di una condizione specifica.</p> <p>Queste vengono appaiate con soggetti di controllo (persone con altra malattia, popolazione generale, parenti o vicini di casa).</p> <p>Si analizza l'esposizione ad un fattore eziologico della malattia.</p>
5	Casi clinici	<p>Narrazione della storia clinica di un paziente.</p> <p>Presentati come casistiche.</p> <p>Evidenza scientifica debole.</p> <p>Contiene un gran numero di informazioni che non possono essere presenti in uno studio clinico di diverso genere.</p>



Forza e Qualità delle Raccomandazioni

CATEGORIA, GRADO	DEFINIZIONE
FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE	
A	Buona evidenza a supporto della raccomandazione di utilizzare l'intervento nella pratica clinica
B	Moderata evidenza a supporto della raccomandazione di utilizzare l'intervento nella pratica clinica
C	Scarsa evidenza a supporto della raccomandazione
D	Moderata evidenza a sfavore della raccomandazione di utilizzare l'intervento nella pratica clinica
E	Buona evidenza a sfavore della raccomandazione di utilizzare l'intervento nella pratica clinica
QUALITÀ DELL'EVIDENZA	
I	Evidenza da ≥ 1 studio clinico adeguatamente randomizzato
II	Evidenza da ≥ 1 studio clinico non randomizzato ma con disegno adeguato; da studi analitici di coorte o caso-controllo (preferibilmente multicentrici); risultati straordinari da studi non controllati
III	Evidenza basata sull'opinione di autorevoli esperti, basate sull'esperienza clinica, studi descrittivi, o report di comitati di esperti



La Classificazione dell'Evidenza (livelli)

Esistono diverse proposte per assegnare il livello di evidenza di un lavoro, queste proposte differiscono nelle specifiche di classificazione ma assegnano in modo analogo i più alti livelli di evidenze alle ricerche che presentano il minor numero di bias e che appaiono più convincenti nelle conclusioni.

Livello	Tipologia degli studi	
1A	Revisioni Sistematiche o Meta-Analisi di RCT Ampi RCT con adeguato potere di risposta alla domanda	<p>Le revisioni Sistematiche sono un approccio strutturato finalizzato a sintetizzare i risultati di precedenti ricerche partendo da un chiaro quesito, con un'analisi completa della letteratura, recuperando e analizzando criticamente le evidenze, e sintetizzandone i risultati.</p> <p>Le Meta-Analisi sono una tecnica statistica</p> <p>Le Meta-Analisi sono una tecnica statistica utilizzata per unire numericamente i risultati di diversi trials al fine di produrre una stima più precisa degli effetti di un trattamento o di rilevare l'utilità di un trattamento qualora esso non abbia raggiunto risultati statisticamente significativi in precedenti trials, in quanto non sufficientemente potenti per la bassa dimensione del campione.</p>
1B	Trials Clinici Non Randomizzati o Studi di Coorte con risultati inequivocabili	<p>Si tratta di studi nei quali in tutti i pazienti è fallita la terapia di controllo e in alcuni o tutti ha avuto successo la terapia testata (es. amputazione per gangrena).</p>
2	Trials Clinici Randomizzati o Revisioni di RCT che non raggiungono il criteri del Liv. 1	<p>A questo livello dovrebbero essere assegnati i RCT che, pur avendo un potere insufficiente per affermare un risultato clinico importante, mostrano un trend verso un risultato.</p> <p>In questo gruppo possono, inoltre, essere inclusi RCT con risultati statisticamente significativi ma non clinicamente importanti o non riproducibili.</p>
3	Trials Clinici Non Randomizzati o Studi di Coorte	<p>A questo livello dovrebbero essere assegnati gli studi nei quali il gruppo ricevente la terapia era confrontato con un gruppo, sistematicamente e contemporaneamente selezionato, che non riceveva quella terapia ma che era clinicamente seguito allo stesso modo. (Un esempio potrebbe essere uno studio di cinque anni sul rischio di IMA confrontando soggetti fumatori ed ex-fumatori.)</p>
4	Altri tipi di studi ed evidenze, incluso documenti di consensus, etc.	



Le 7 C della valutazione

1. Casualità
2. Confronti
3. Confrontabilità dei gruppi in esame
4. Confrontabilità delle rilevazioni
5. Coerenza dei trattamenti
6. Completezza dei fattori prognostici e degli esiti
7. Completezza del follow-up



Gerarchia dell'evidenza

- **Revisioni sistematiche e metanalisi**
- **RCT con risultati definitivi**
- **RCT con risultati non definitivi**
- **Studi di coorte**
- **Studi caso-controllo**
- **Studi osservazionali trasversali**
- **Serie cliniche (casi clinici)**
- **Esperienza clinica, comitati di esperti, ecc**

Studi Clinici Controllati Randomizzati (RCT)

Vantaggi	Svantaggi
<ol style="list-style-type: none">1. Valutazione di una singola variabile in un gruppo precisamente definito2. Disegno prospettico3. Controllo degli errori sistematici4. Si prestano a successive meta-analisi5. Utilizzano un ragionamento di tipo ipotetico-deduttivo	<ol style="list-style-type: none">1. Costi elevati2. Ridotte numerosita' campionarie3. Tempi di follow-up limitati4. Frequente uso di end-points sostitutivi5. Influenza degli sponsor pubblici e privati6. Randomizzazione imperfetta7. Cecita' imperfetta

Studi di Coorte

Due o piu' gruppi di soggetti selezionati sulla base dell'esposizione ad un particolare fattore (ad es. Farmaco)

- tempi di follow-up elevati
- alto numero di drop-out

Studi caso/controllo

Soggetti che presentano una condizione patologica vengono appaiati con soggetti di controllo e si verificano passate esposizioni a possibili agenti eziologici

- particolarmente utili nello studio delle malattie rare
- indimostrabili di un nesso di casualita'

Studi osservazionali trasversali

Forniscono un quadro attendibile (se il metodo di campionamento e' corretto) della prevalenza di una definita condizione patologica e die fattori ad essa associati

- particolarmente utili nella programmazione sanitaria
- indimostrabilita' di un nesso di casualita'

Studi crossover

Valutazione di 2 (o +) trattamenti valutati nello stesso paziente

- Minor reclutamento pazienti
- Soprattutto per condizioni croniche (asma, ipertensione) per valutare gli effetti a breve distanza su segni e/o sintomi
- Trattamenti secondo schemi randomizzati
- periodo di "wash-out" se effetto "carry-over"
- La condizione deve essere sufficientemente stabile (talora periodo "run-in")

Trial multicentrici

Vantaggi

- Maggior reclutamento
- Maggior possibilita' di estrapolare i risultati
- Maggiori standards nel trial

Svantaggi

- Gestione complessa
- Costi
- Necessita' di controlli di qualita'
- Maggiori difficolta' a motivare i partecipanti
- Passivita' dell'investigatore



Studi

Elementi da considerare

Organizzazione e pianificazione dello studio: la stesura del protocollo

1. Background e scopi
 2. Obiettivi specifici
 3. Criteri di selezione paziente
 4. Schemi di trattamento
 5. Metodi per la valutazione del paziente
 6. Disegno dello studio
 7. Registrazione e randomizzazione
- Consenso informato del paziente
 - Dimensione del campione richiesta
 - Monitoraggio della progressione
 - Schede per la raccolta dati
 - Deviazioni dal protocollo
 - Disegno statistico
 - Responsabilita' amministrativa.



Revisioni Bibliografiche

I Principali tipi di Rassegna (Revisione, Review) della letteratura

- Review tradizionale
- Review sistematica
- Metanalisi



Revisioni Bibliografiche

Review Tradizionali

- Sono da considerare studi osservazionali e retrospettivi, quindi soggetti a bias
- La selezione della letteratura disponibile non e' sistematica, e quindi non completa.
- Reperibilita' dei lavori originali, accessibilita' linguistica, sintonia con le idee dell'autore condizionano le scelte
- Non vengono esplicitati i criteri selettivi, interpretativi e di sintesi (scarsa riproducibilita' e verificabilita')
- Talora utili, ma rispecchiano le opinioni personale degli autori, influenzate dalle esperienze personali



Revisioni Bibliografiche

Review Sistematiche e Meta-analisi

- Complementari e non in opposizione alle review tradizionali
- Procedure strutturate che permettono di combinare i risultati di studi per trarre conclusioni sull'efficacia di interventi, o per fornire indicazioni sulla necessita' di nuovi studi
- Contengono sia elementi qualitativi che quantitativi
- Utili soprattutto se la direzione o la grandezza dell'effetto differiscono nei vari studi, o se la dimensione del campione nei singoli studi e' insufficiente
- La review sistematica è la premessa indispensabile per una metanalisi



Revisioni Bibliografiche

Review sistematiche e Meta-analisi

- Ci deve essere un vero e proprio protocollo di studio, documentato da un'apposita sezione "Materiali & Metodi"
- La review sistematica puo', ma non necessariamente, includere una meta-analisi, che rappresenta una tecnica statistica per raggruppare in maniera formale i risultati numerici provenienti da diversi studi, al fine di fornire una stima precisa dell'effetto globale di un intervento.

Definizione

Raccomandazioni di comportamento clinico, prodotte attraverso un processo sistematico, allo scopo di assistere medici e pazienti nel decidere quali siano le modalità assistenziali più appropriate in determinate situazioni cliniche.

Le linee guida tendono principalmente a migliorare la qualità, l'appropriatezza ed il costo-efficacia degli interventi sanitari, nonché a fornire strumenti educativi.



Linee Guida

PASSAGGI	DESCRIZIONE	TEMPO RICHIESTO
1	Selezione del panel di esperti	2-4 settimane
2	Organizzazione interna del gruppo	1-2 mesi
3	Definizione precisa degli scopi, del target, dei destinatari	Concomitante a punto 2
4	Definizioni delle metodiche per la ricerca dell'evidenza (ad es. MEDLINE, consensus, ecc.)	Concomitante a punto 2
5	Revisione sistemica della letteratura	2-3 mesi
6	Quantificazione della forza e qualità dell'evidenza	Concomitante a punto 5
7	Revisione esterna delle raccomandazioni	Dopo 9-10 mesi dall'inizio
8	Modifiche sulla base della revisione esterna	1-2 mesi
9	Revisioni ed aggiornamenti periodici	Ogni 2 anni

Caratteristiche

Le Linee Guida dovrebbero essere:

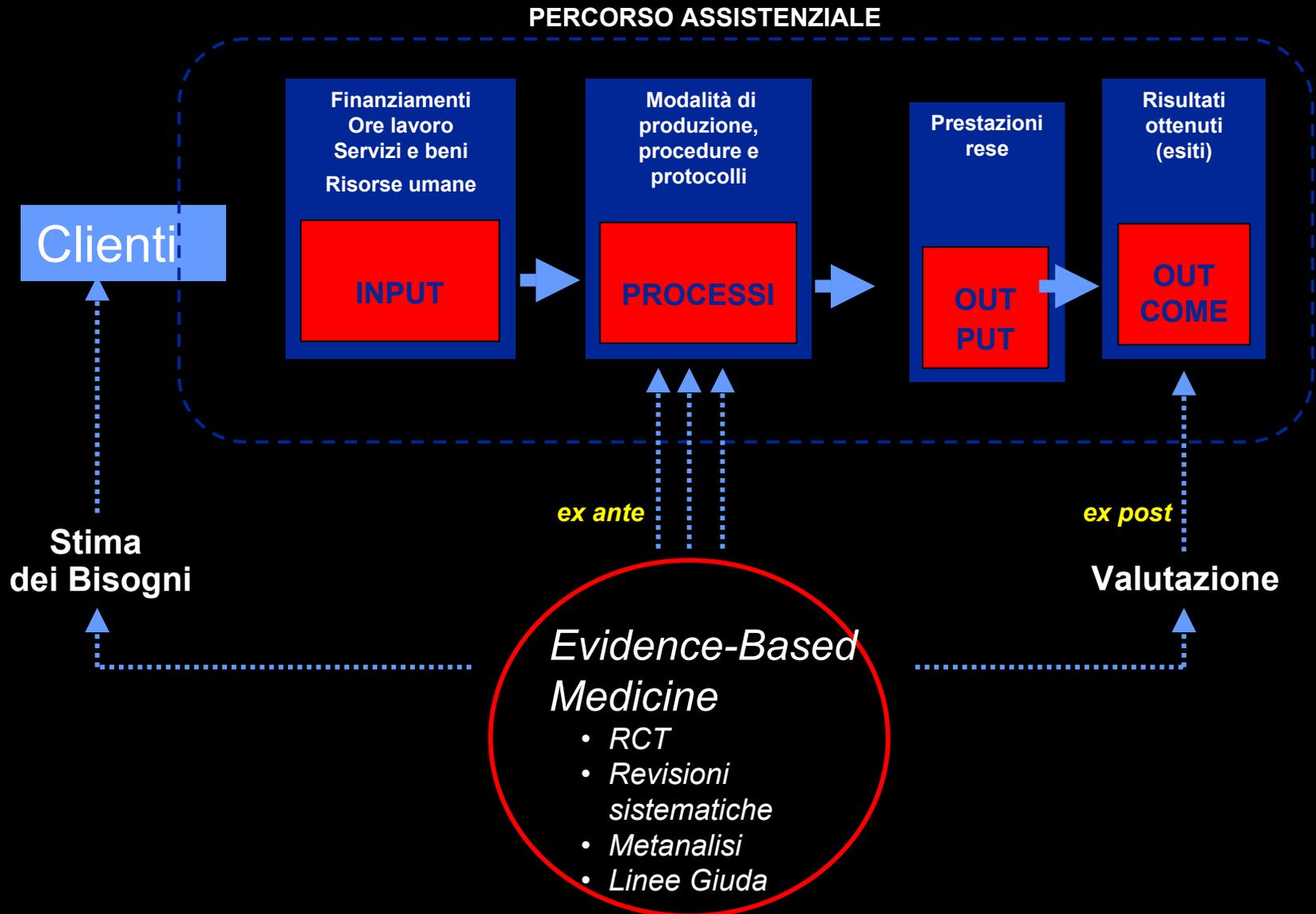
- Efficaci
- Attendibili
- Riproducibili
- Applicabili dal punto di vista clinico
- Flessibili
- Scritte in maniera comprensibile ed accessibile
- Revisionate ed aggiornate periodicamente



Linee Guida

- Le linee-guida hanno la finalità pratica di trasferire le conoscenze disponibili in decisioni.
- Questo non significa che necessariamente le linee guida possano indicare con certezza quello che occorre fare; in molte occasioni esse potranno solo informarci su quello che è disponibile, creando eventualmente indicazioni per future indagini.
- L'evidenza scientifica su cui le linee-guida si basano non è sempre elevata, è quindi importante che vengano applicati e migliorati metodi formali per combinare le direttive derivate dall'opinione di esperti con l'evidenza disponibile.
- Le linee guida non possono sostituire il giudizio clinico, ma possono fornire una cornice che può facilitare il processo decisionale e migliorare la qualità dell'assistenza fornita.

Conclusioni





Conclusioni

La metodologia EB è una risorsa che può essere utilizzata dalle diverse figure professionali che s'integrano nei servizi socio-sanitari.

I principali vantaggi dell'EB sono:

- di semplice utilizzo
- facilmente trasmissibile
- consente il costante aggiornamento
- utilizzabile a diversi livelli

La metodologia EB è una risorsa adeguata alle esigenze del Quality Management poiché consente la razionalizzazione degli interventi terapeutici pur lasciando intatta la discrezionalità dell'operatore e prevede una pratica clinica standardizzata che permette la "misurazione" dell'evoluzione della gravità delle patologie.



Grazie dell'attenzione