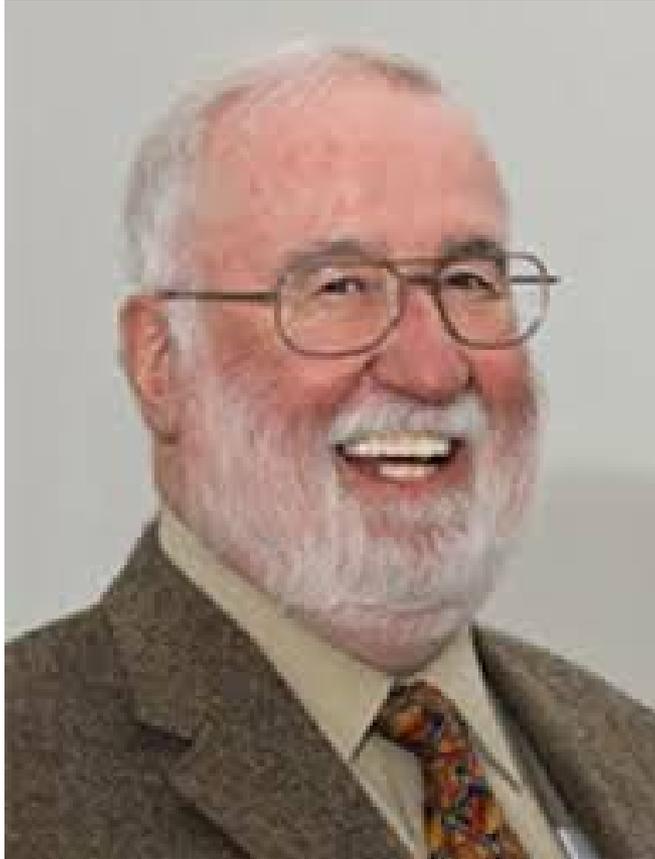


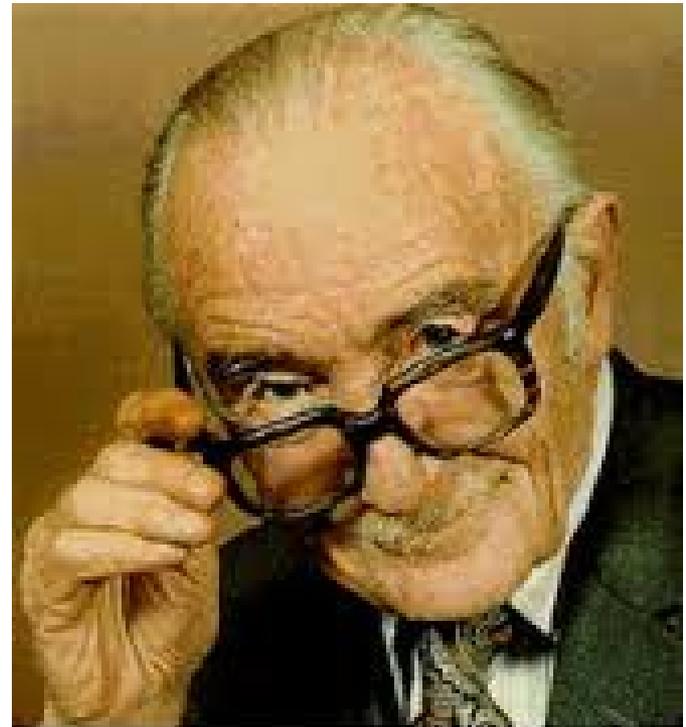
Valutare la qualità di un articolo
scientifico

Saper leggere i risultati



David Sackett

Archie Cochrane



IL METODO

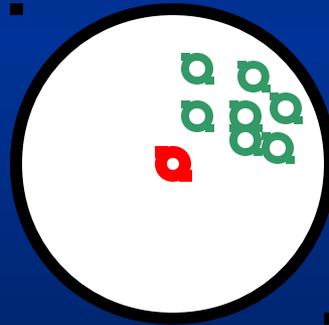
- **Formula il quesito**
- **Cerca e seleziona la letteratura**
- **Valuta l'evidenza trovata**
- **Applica i risultati**

Critical Appraisal

- ✓ **Lo studio è valido?** (*validità interna, 5 bias*)
- ✓ **I risultati dello studio sono clinicamente rilevanti?**
(*quali sono i risultati e come leggerli*)
- ✓ **I risultati dello studio sono applicabili?**
(*validità esterna*)

ERRORE SISTEMATICO /BIAS)

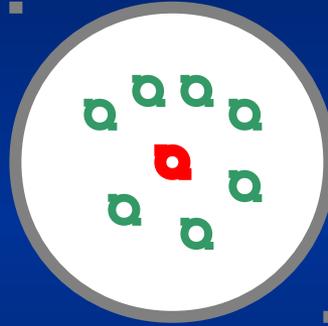
- Errore che si verifica per la presenza di un fattore che distorce sistematicamente le osservazioni nella stessa direzione (es: bilancia mal tarata, pazienti meno gravi in uno dei due gruppi).



- Le misure sono esenti da errore casuale, ma sono sistematicamente distorte da valore vero.

ERRORE CASUALE

- Errore che si verifica per effetto del caso.
- Misurabile con i test statistici



- le misure sono esenti da errore sistematico (la media coincide con il valore vero), ma sono affette da errore casuale

Un trial che valuta un intervento terapeutico

- Validità Interna
 - Come è stata fatta la randomizzazione?
 - L'allocazione dei soggetti è nascosta?
 - Sono stati analizzati correttamente tutti i soggetti? (intention-to-treat)
 - E' in doppio cieco?
 - I gruppi erano simili all'inizio del trattamento?

P.I.C.O

BIAS	VALUTAZIONE	MOTIVAZIONE
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	“assignments were made through a central randomization centre”
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	“An unblinded pharmacist at each site will obtain the patient’s treatment code from the central randomization centre and prepare the study medication”
Blinding (performance and detection bias)		
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	All patients who were randomly assigned to treatment, even if they did not receive the assigned treatment, did not follow the protocol, were analysed according to intention-to-treat". Data for primary outcome available for 98.97% with reasons for losses to follow up.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All the outcomes listed in the method section described in results.

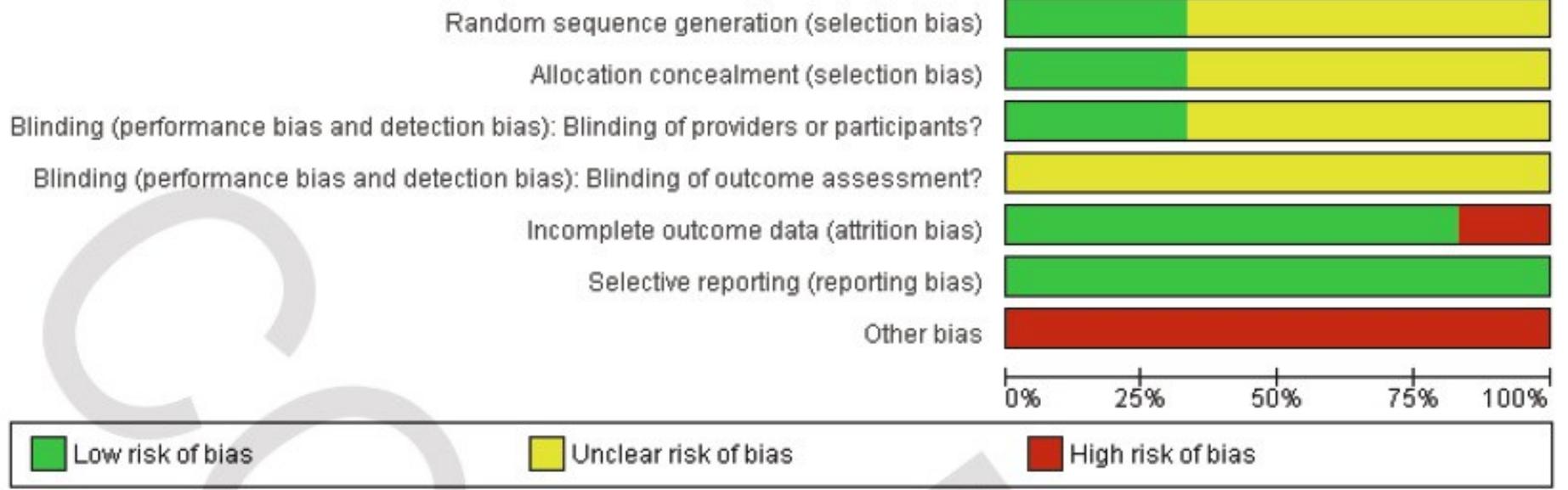
GRADE System

Grades of **R**ecommendation, **A**ssessment, **D**evelopment and **E**valuation (*GRADE Working Group 2004, Schünemann 2006b, Guyatt 2008a, Guyatt 2008b*).

Over 20 organizations including the World Health Organization (WHO), the American College of Physicians, the American College of Chest Physicians (ACCP), the American Thoracic Society (ATS), BMJ Clinical Evidence, the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) and UpToDate® have adopted the GRADE system.

The BMJ encourages authors of clinical guidelines to use the GRADE system (www.bmj.com/advice/sections.shtml).

The Cochrane Collaboration has adopted the principles of the GRADE system for evaluating the quality of evidence for outcomes reported in systematic reviews.



Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias): Blinding of providers or participants?	Blinding (performance bias and detection bias): Blinding of outcome assessment?	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ADDRESS 2006	?	?	+	?	+	+	-
Dhainaut 2009	+	+	+	?	-	+	-
PROWESS 2001	+	+	?	?	+	+	-
PROWESS-SHOCK 2012	?	?	?	?	+	+	-
RESOLVE 2007	?	?	?	?	+	+	-
MAPO Begis Study 2001	?	?	?	?	+	+	-

Saper leggere i Risultati...

- Misure di efficacia
- Misure di precisione

Le donne che assumono la pillola X hanno il 30% di rischio in più di TROMBOSI rispetto alle donne che assumono la pillola Y. Qual è la prima cosa che fareste?

- 1. Consigliate alle donne di non assumere la pillola X
- 2. Consigliate alle donne di assumere la pillola Y
- ✓ 3. Verificate la % di donne che avrebbe trombosi in ogni caso.

**Descrivere i risultati di uno studio significa
quantificare la variazione di rischio**

RISCHIO = possibilità che un evento (*outcome*) si verifichi

Un intervento può

AUMENTARE o **RIDURRE** la possibilità dell'evento,

rispetto ad un rischio di base (*baseline risk o controllo*), sempre presente



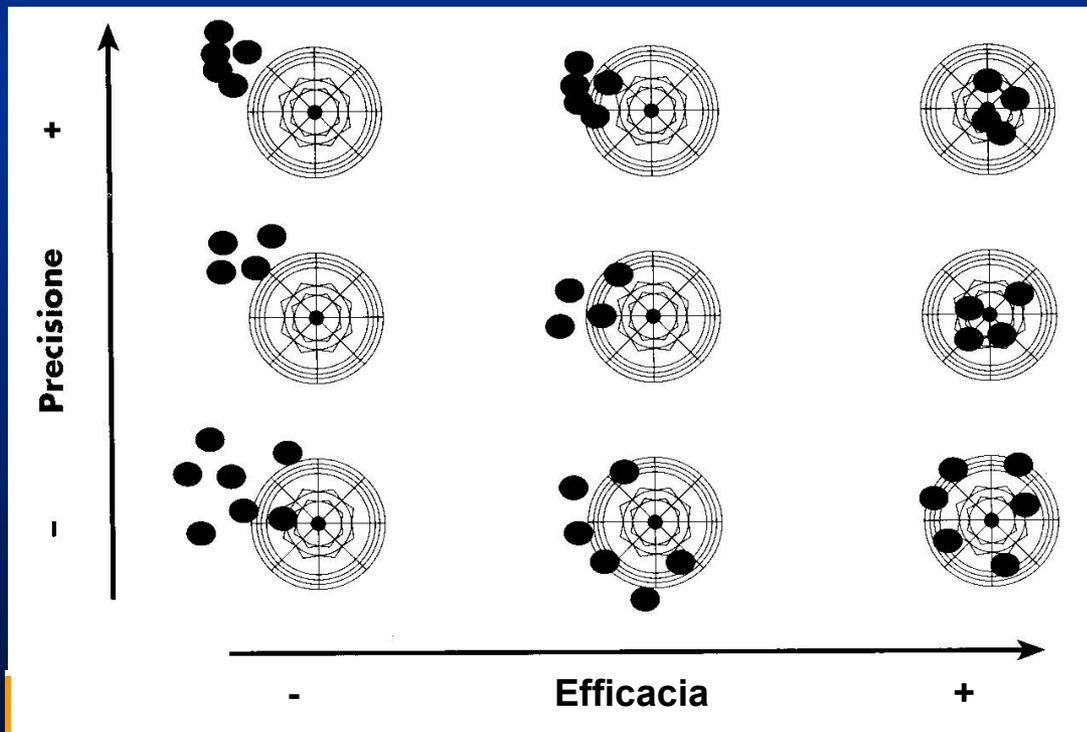
Rischio del gruppo dell'intervento

//

Rischio del gruppo di controllo

Descrivere l'efficacia di un trattamento

1. Quanto è efficace ??
2. Quanto la misurazione è stata precisa ??



Una misura di efficacia
+
Una misura di precisione

Misure di efficacia

1° domanda: che tipo di dati ho a disposizione ??

CONTINUI

(es. PA, FC, Glicemia..)

CATEGORICI o DICOTOMICI (es. vivo/morto, malato/sano..)

Misure di efficacia per dati categorici

- Rischio relativo (RR)
- Odds Ratio (OR)

Confrontano il rischio nel **gruppo di intervento** e il rischio nel **gruppo di controllo**



**10 cavalli in gara,
..puntate su uno di essi..**

$$\text{Risk} = 1/10 = 0.1 = 10\%$$

$$\text{Odd} = 1/9 = 0.11 = 11\%$$

$$\text{RR} = \frac{\text{rischio nel gruppo di esperimento}}{\text{rischio nel gruppo di controllo}}$$

$$\text{OR} = \frac{\text{odd nel gruppo di esperimento}}{\text{odd nel gruppo di controllo}}$$

Misure di efficacia (RR)

Elinimare la dipendenza dal fumo di sigaretta:

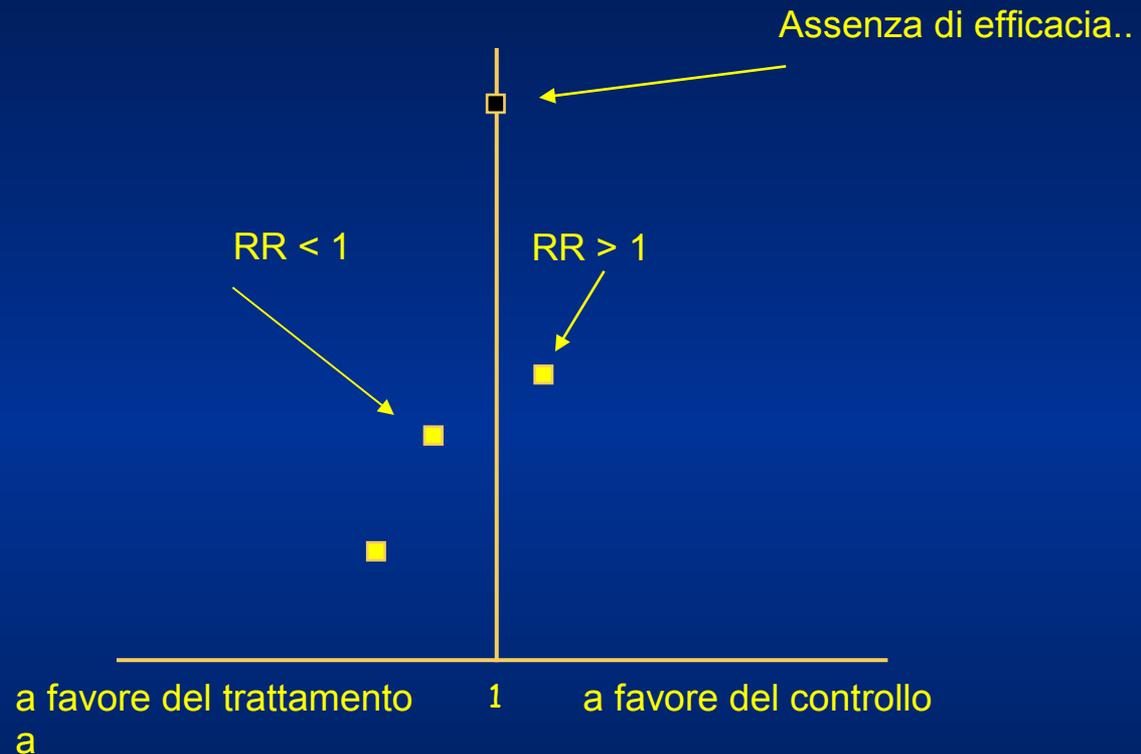
Cerotto alla nicotina versus placebo (no terapia)

	<u>intervento</u>	<u>No fumo</u>	<u>Si fumo</u>	<u>Totale</u>	<u>Calcolo del Rischio</u>
Trattamento	Cerotto	1149	5179	6328	$1149/6328 = 0.181 = 18.1 \%$
Controllo	Placebo	893	7487	8380	$893/8380 = 0.106 = 10.6 \%$

$$\text{Rischio Relativo (RR)} = \frac{\text{rischio nel gruppo di trattamento}}{\text{rischio nel gruppo di controllo}} = \frac{0.181}{0.106} = 1.70$$

Il rischio di smettere di fumare dopo applicazione del cerotto alla nicotina è del 70 % più alta che dopo placebo o nessuna terapia

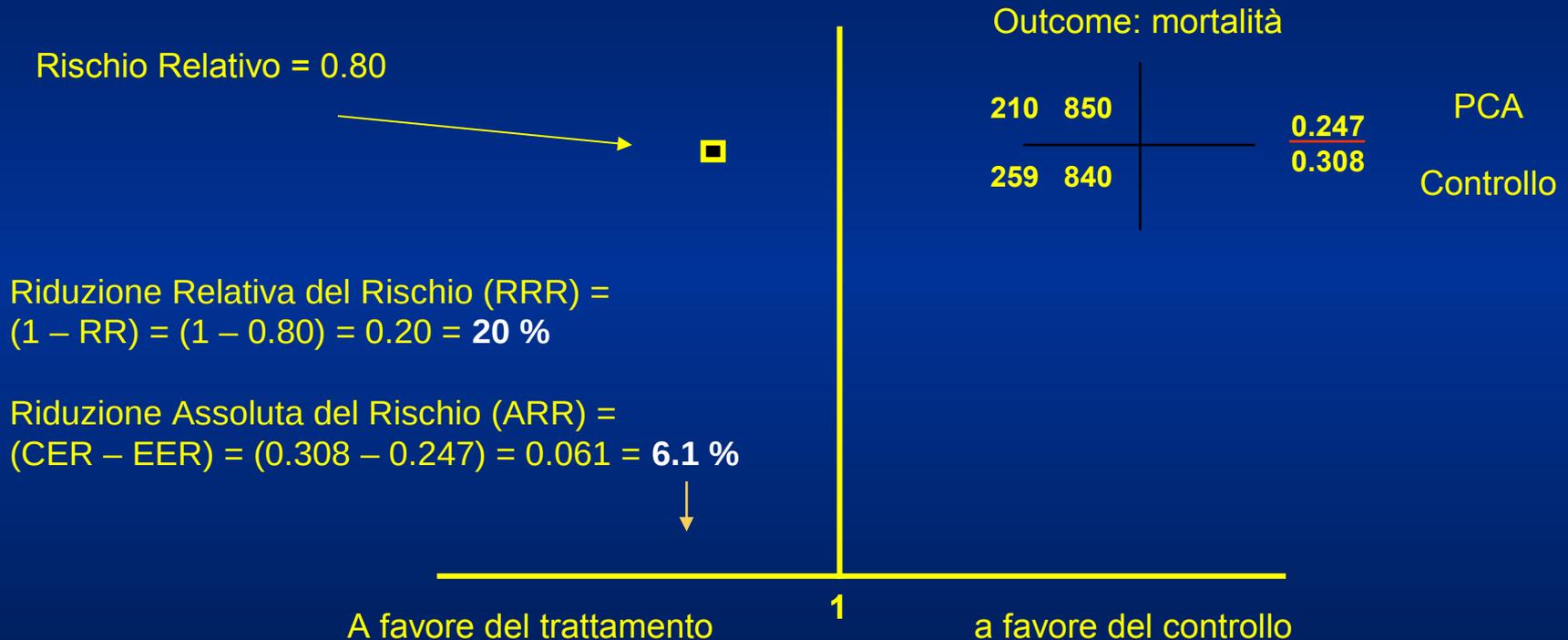
Quantificare l'efficacia del trattamento in uno studio clinico



- RR < 1 → il trattamento diminuisce la probabilità dell'outcome
- RR > 1 → il trattamento aumenta la probabilità dell'outcome

The PROWESS study

(Proteina C attivata nella SEPSI grave)



Misure di precisione

- Intervallo di Confidenza al 95 %
- p-value

Le misure di precisione

- Noi studiamo un campione, ma applichiamo i risultati alla popolazione...
- 95% intervallo di confidenza
 - Ci permette di proiettare i risultati del campione alla popolazione di riferimento

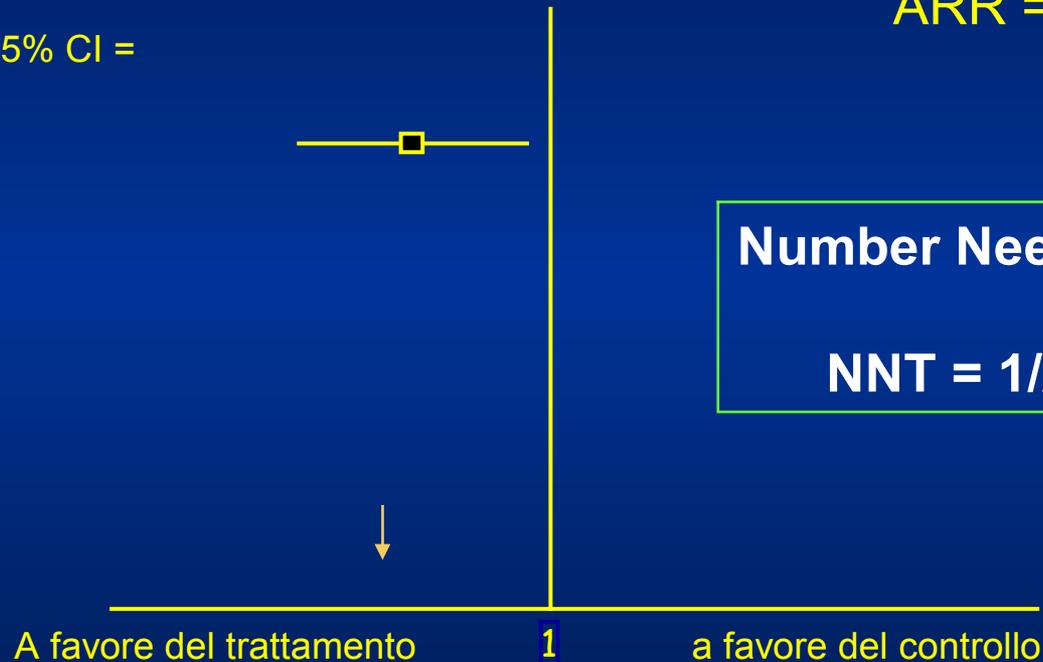
Le misure di precisione

- 95% intervallo di confidenza
 - range entro cui cade il valore della popolazione, con il 95% di fiducia
 - Più è ampio, meno è preciso (o affidabile) il risultato
 - Il risultato è significativo se l'intervallo di confidenza non comprende 1 nel caso di un rapporto, o zero in tutti gli altri casi..

The PROWESS study

Rischio Relativo e 95% CI =
0.80 (0.69 – 0.94)

$P < 0.05$



RRR = 20 %

ARR = 6.1 %

Number Needed-to-Treat

NNT = 1/ARR = 17

Saper leggere i risultati...

Le misure di rischio relativo sono utili per sintetizzare l'evidenza

Le misure di rischio assoluto sono utili per decidere l'applicazione ad uno specifico scenario clinico o per calcoli di economia sanitaria

Abbiamo trovato una associazione
tra un trattamento ed un outcome... (RR \neq 1)

l'associazione tra gli eventi:

- è dovuta al **CASO**
- o è REALE ??

Ovvero:

- è statisticamente significativo? ($p < 0.05$)

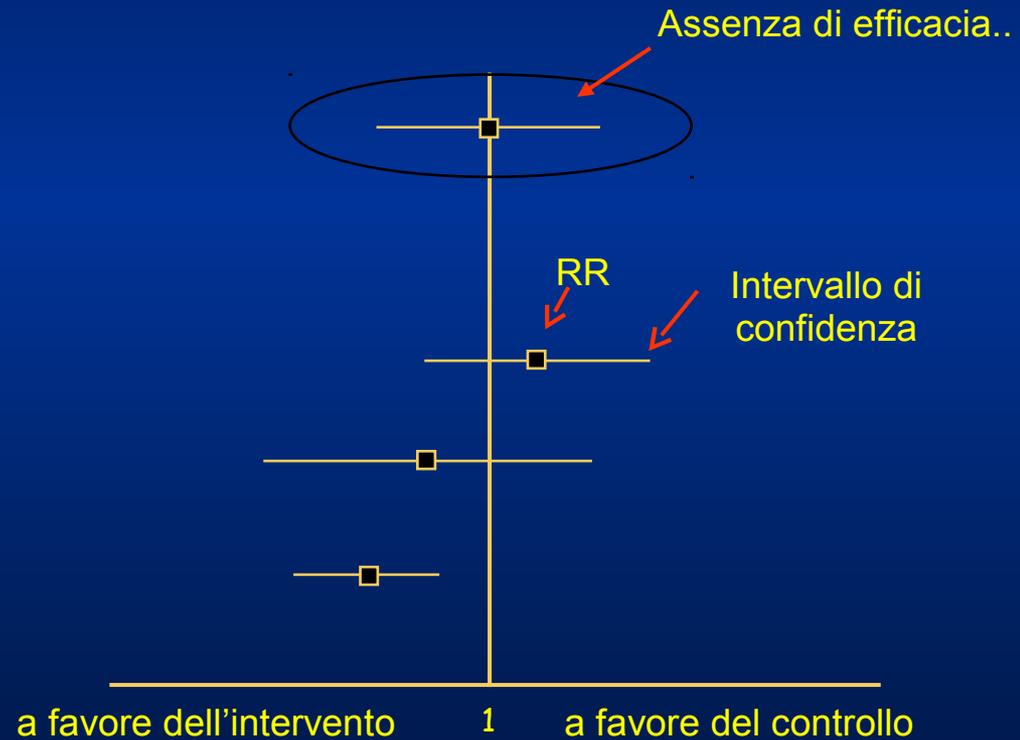
Campione
(pazienti inclusi nello studio)

?? ??

Guarda l'intervallo
di confidenza...

Popolazione
(tutti i pazienti con
sepsi grave)

$$RR = \frac{\% \text{eventi esposti}}{\% \text{eventi controllo}}$$



PRESENTARE I RISULTATI...

(dai numeri alla clinica)

$$RRR = (1 - RR)$$

$$ARR = CER - EER \quad (\text{controllo} - \text{trattamento})$$

$$NNT = (1/ARR)$$

$$NNH = (1/ARR) \quad (\text{se } ARR \text{ è negativo})$$

Bosch J. BMJ 2002; 324: 1-5 Use of Ramipril in preventing stroke

Outcome	Ramipril (n=4645)	Placebo (n=4652)	Relative risk (95% CI)
Total strokes	156 (3.4)	226 (4.9)	0.68 (0.56 to 0.84)
Non-fatal:	139 (3.0)	182 (3.9)	0.76 (0.61 to 0.94)
No functional impairment	49 (1.1)	80 (1.7)	0.61 (0.43 to 0.87)
Some functional impairment*	85 (1.8)	108 (2.3)	0.78 (0.59 to 1.04)
Fatal	17 (0.4)	44 (1.0)	0.39 (0.22 to 0.67)

	<u>RRR(%)</u>	<u>ARR(%)</u>	<u>NNT</u>	<u>Costo/ictus</u>
All strokes	32	1.5	66	171006 E
Fatal strokes	61	0.6	166	430189 E
Non-fatal strokes	24	0.9	111	287601 E

10 mg Ramipril = 1.42 Euro/die = 518.3 Euro/anno = 2591 Euro/5 anni
430.189 Euro/vita salvata

Le donne che assumono la pillola X hanno il 30% di rischio in più di TROMBOSI rispetto alle donne che assumono la pillola Y. Qual è la prima cosa che fareste?

- 1. Consigliate alle donne di non assumere la pillola X
- 2. Consigliate alle donne di assumere la pillola Y
- ✓ 3. Verificate la % di donne che avrebbe trombosi in ogni caso.

Descrivere i risultati di uno studio significa quantificare la variazione dal rischio di base

..no, non 1 su 3..
ma 1 su...1.330.000



30% di rischio in più..

L'incidenza di trombosi nelle donne è 1 su 1.900.000
(*baseline risk*)



EVIDENZA SCIENTIFICA...

Quale popolazione ?

Livello di rischio ?

Quale beneficio ?...

Costi.. ?

Quanto è applicabile ?
(validità esterna)



IL MIO PAZIENTE...



- **Applicabilità**

- Può essere applicato al mio paziente?
- Può essere fatto qui?
- I valori etici del paziente possono condizionare la decisione ?

Un esempio..

Scenario

Donna di 75 anni, ricoverata per polmonite, in condizioni critiche. Necessita di ventilazione meccanica. Hb = 8 gr/dL. Secondo voi, la paziente potrebbe giovare di un valore di Hb > 10 gr/dL e chiedete il consenso alla trasfusione al marito.

Con vostra sorpresa, il marito vi chiede se il vantaggio di avere una Hb > 10 gr/dL è maggiore dei rischi connessi alla trasfusione stessa.

EBM - Step 1

Formulazione del quesito

*“In un paziente critico,
un valore di Emoglobina di almeno 10 gr/dL
riduce la mortalità ?”*

Popolazione: paziente critico
Intervento: emotrasfusione
Outcome: mortalità

MEDLINE:

(critical illness OR critically ill)

AND

transfusion

AND

(death OR mortality)

limited to: Randomized controlled trial

RISULTATI: *NEJM 1999; 340:409-417*

“A multicenter, randomized, controlled trial of transfusion requirements in Critical Care”

The New England Journal of Medicine

© Copyright, 1999, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 340

FEBRUARY 11, 1999

NUMBER 6



A MULTICENTER, RANDOMIZED, CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF TRANSFUSION REQUIREMENTS IN CRITICAL CARE

PAUL C. HÉBERT, M.D., GEORGE WELLS, PH.D., MORRIS A. BLAJCHMAN, M.D., JOHN MARSHALL, M.D.,

LEGGERE L'ARTICOLO

Leggere con attenzione la parte
che descrive i Materiali e i Metodi

Popolazione: 838 pazienti, 57+/-18 anni, APACHE II = 20.
I pazienti con insufficienza coronarica sono stati esclusi.

Interventi:

1. trasfusioni libere fino a Hb > 10 gr/dL
2. mantenere Hb a 7-9 gr/dL

Outcome: mortalità a 30 e 60 giorni

EBM - Step 3

Valutare l'attendibilità dello studio

Gruppo di trattamento
Gruppo di controllo:

*"...sealed, opaque envelopes arranged
in a computer-generated
random order..."*

L'assegnazione dei pts ai gruppi è randomizzato?	SI
I pts sono stati analizzati nei gruppi assegnati?	SI
Pts e curanti erano "ciechi" al trattamento?	NO
I gruppi hanno ricevuto lo stesso trattamento?	SI
I gruppi erano simili all'inizio del trattamento?	SI

LO STUDIO E' VALIDO !!

2.

Quali sono i risultati ?

I risultati numerici degli studi

Nel trial, sotto quale forma troviamo riportata:

- **l'efficacia del trattamento ?**
- **La precisione della misurazione di efficacia ?**

1. Il Rischio Relativo (RR)

2. L'Intervallo di Confidenza (95% CI)

EBM - Step 3

Quali sono i risultati ?

Lo studio è stato pianificato per rilevare una diminuzione di mortalità del 5.5 % o superiore, a 30 giorni e 60 giorni.

I numeri:

30 gg. CER=23% EER=19% RR=0.82 RRR 18%
ARR 4% (-0.84 to 10.2) NNT 25

60 gg. CER 26% EER 23% RR=0.88 RRR 12%
ARR 3% (-2.1 to 9.5) NNT 33

3.

I risultati sono applicabili
al mio paziente ?

Applicare i risultati all'individuo

(approccio tradizionale)

1. Valutare la somiglianza tra la popolazione inclusa nello studio e lo specifico paziente da trattare
 - criteri di inclusione
 - criteri di esclusione
 - rischio di base (es. stesso stadio di malattia ?)

I risultati sono applicabili solo ai soggetti che 'somigliano' a quelli inclusi nello studio

EBM - Step 4

I risultati sono applicabili al mio paziente?

Guarda la popolazione studiata e descritta nel lavoro:

- *pazienti che hanno, non coronarici, con APACHE II 20 +/-7*

Questi malati non hanno beneficio da emotrasfusioni finalizzate a raggiungere una Hb > 10 gr/dL, rispetto ad una Hb di 7-9 gr/dL.

Am J Med 2013, Oct 7

Salpeter SR1, Buckley JS2, Chatterjee S3.

Impact of More Restrictive Blood Transfusion Strategies on Clinical Outcomes: A Meta-analysis and Systematic Review.

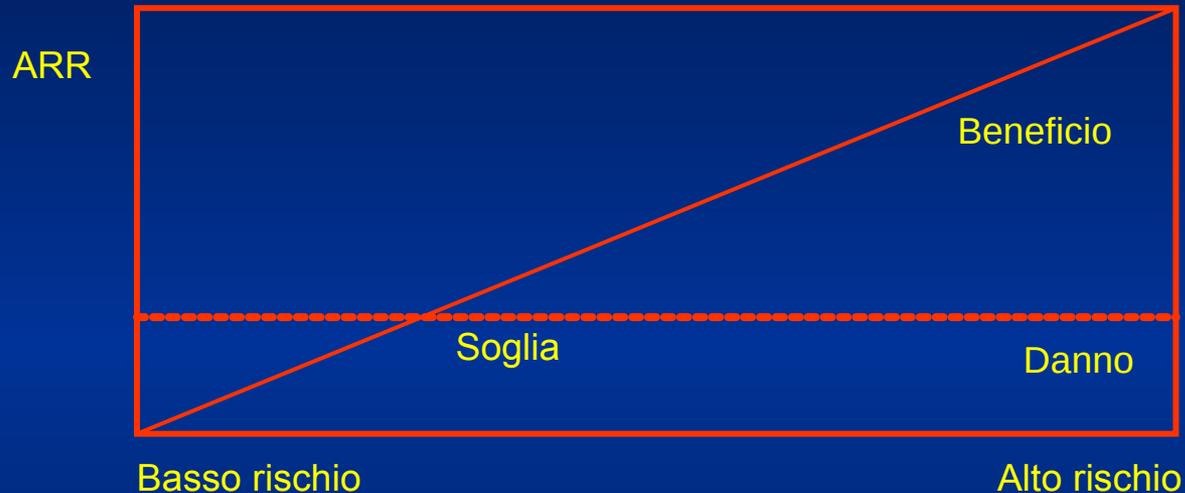
Conclusioni

In patients with critical illness or bleed, restricting blood transfusions by using a hemoglobin trigger of <7 g/dL significantly reduces cardiac events, rebleeding, bacterial infections, and total mortality. A less restrictive transfusion strategy was not effective.

Limiti dell'approccio tradizionale (1)

1. Il campione non è mai pienamente rappresentativo della intera popolazione
2. I criteri di elegibilità sono volutamente ristretti per aumentare la 'forza' dello studio e minimizzare le perdite al follow-up
3. L'effetto '*medio*' del trattamento si applica al paziente '*medio*'. Ma come definire il paziente '*medio*' ??
4. Quanto il nostro paziente è diverso dal paziente '*medio*' ??

Individualizzazione basata sul **rapporto danno-beneficio** di un trattamento.



- Il beneficio aumenta, ma il danno è costante attraverso differenti livelli di rischio di base (*baseline risk*).

Prima di decidere se applicare un trattamento rispondete a 5 domande:

1. Quali sono i danni e i benefici del trattamento ??
2. L'efficacia del trattamento è variabile (età, stadiazione..) ??
3. L'efficacia del trattamento varia con il livello di rischio di base ??
4. Qual è l'ARR/NNT atteso per lo specifico paziente ??
5. I benefici superano i danni (*trade-off*) ??

*“..quello che dici è molto giusto e vero,
per questo nessuno ti ascolterà....”*

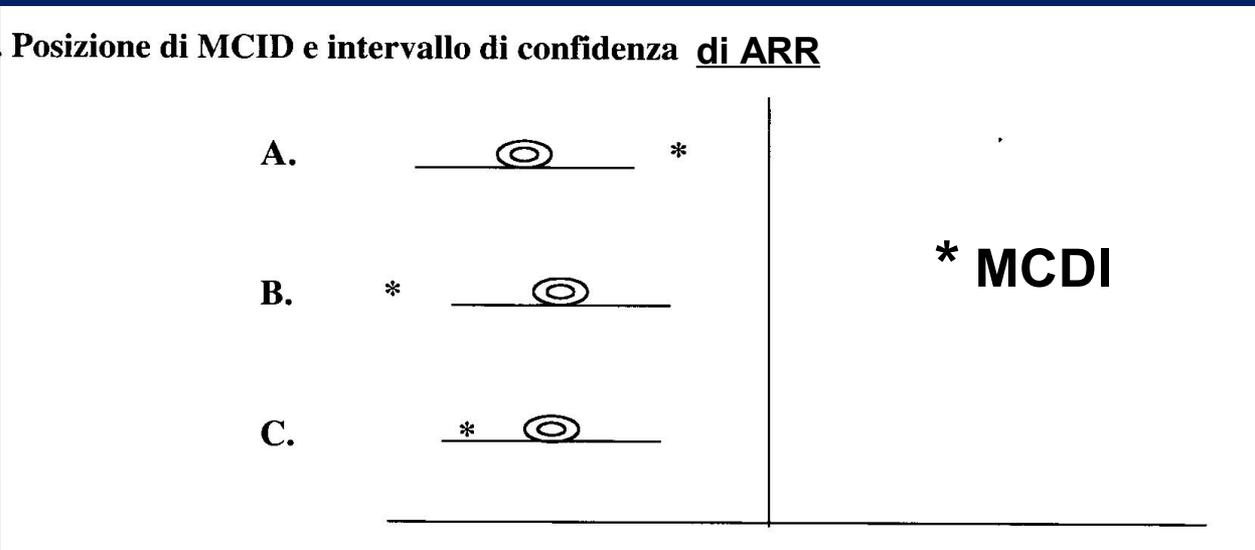
W. Shakespeare
in
“Much ado for nothing”

MCID = *minimal clinically important difference*

La differenza tra una terapia sperimentale ed il rispettivo controllo sufficiente a giustificare un cambiamento delle decisioni terapeutiche, tenendo conto del rischio di eventi avversi, Inconvenienti e costi.

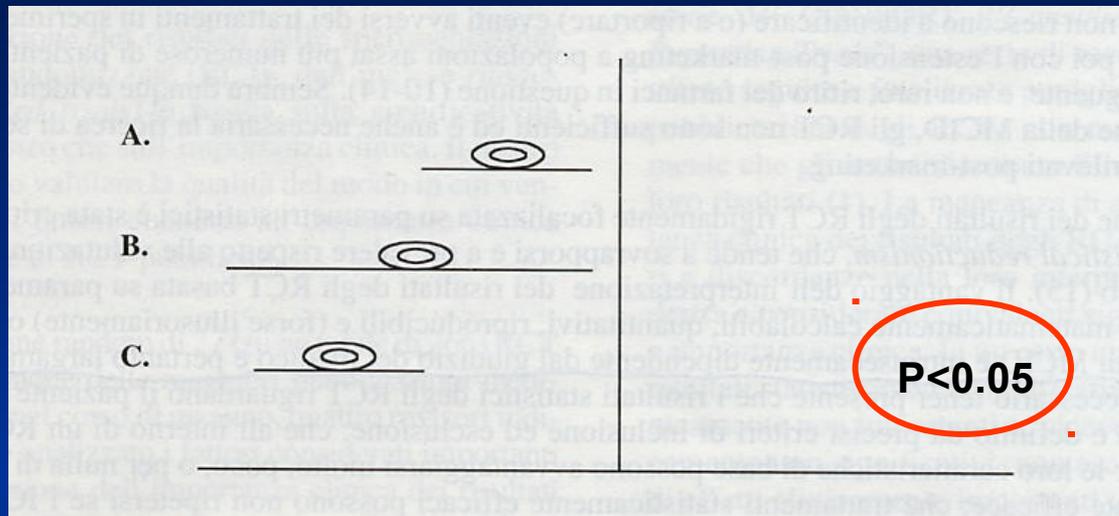
La MCID è alla base del calcolo della dimensione del campione e va esplicitamente citata.

Significatività statistica o rilevanza clinica ??



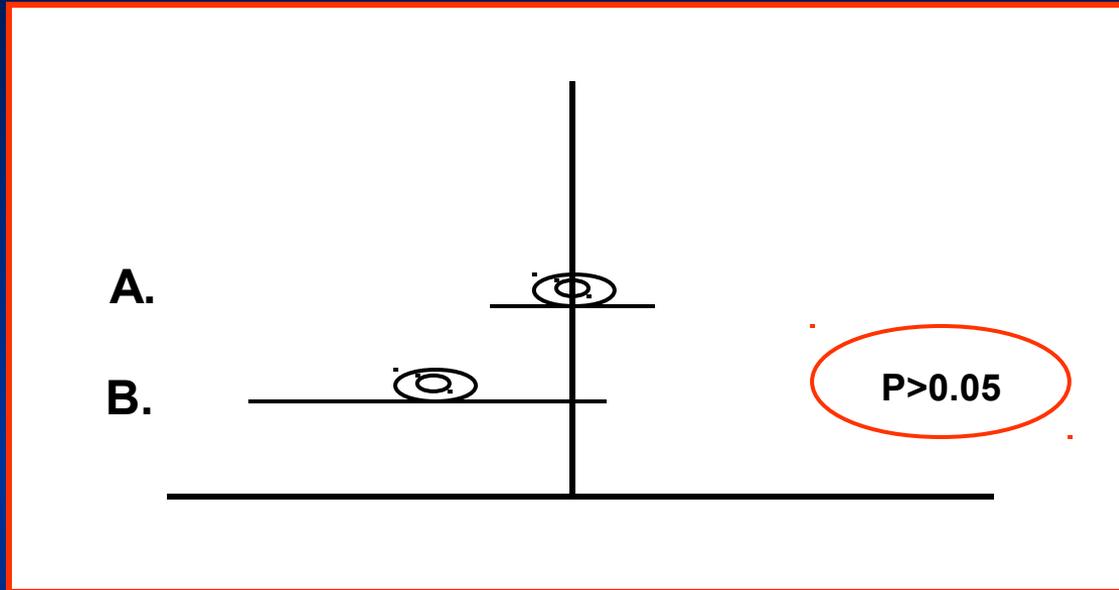
- A. risultato del trial clinicamente importante
- B. risultato del trial non clinicamente importante
- C. risultato del trial clinicamente dubbio

Significatività statistica o rilevanza clinica ??



- A. risultato riproducibile e quindi attendibile (CI stretto)
 - effetto terapeutico modesto
- B. risultato poco riproducibile (CI ampio)
 - effetto terapeutico modesto o notevole
- C. risultato riproducibile (CI stretto)
 - effetto terapeutico notevole, clinicamente rilevante

Significatività statistica o rilevanza clinica ??



- A. risultato riproducibile, nessun effetto terapeutico
- B. Risultato non riproducibile, effetto terapeutico possibile, sono necessari altri studi.

Individualizzare i trattamenti efficaci



1. Quanto il mio paziente è simile a quelli trattati nello studio ??
2. Quali sono i rischi e i benefici del trattamento per il mio paziente ??

Applicare i risultati all'individuo

(approccio tradizionale)

1. Valutare la somiglianza tra la popolazione inclusa nello studio e lo specifico paziente da trattare
 - criteri di inclusione
 - criteri di esclusione
 - rischio di base (es. stesso stadio di malattia ?)

I risultati sono applicabili solo ai soggetti che 'somigliano' a quelli inclusi nello studio

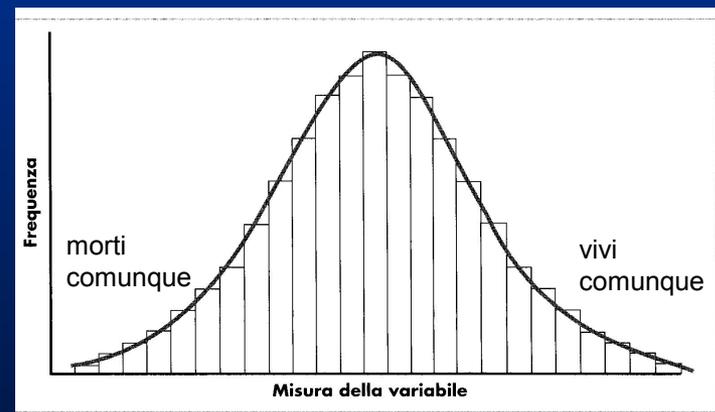
Limiti dell'approccio tradizionale (1)

1. Il campione non è mai pienamente rappresentativo della intera popolazione
2. I criteri di elegibilità sono volutamente ristretti per aumentare la 'forza' dello studio e minimizzare le perdite al follow-up
3. L'effetto '*medio*' del trattamento si applica al paziente '*medio*'. Ma come definire il paziente '*medio*' ??
4. Quanto il nostro paziente è diverso dal paziente '*medio*' ??

Limiti dell'approccio tradizionale (2)

Anche nel trial che ha dimostrato il beneficio del trattamento,

- Alcuni soggetti sono morti nonostante il trattamento e..
- Alcuni soggetti sono vivi nonostante non siano stati trattati



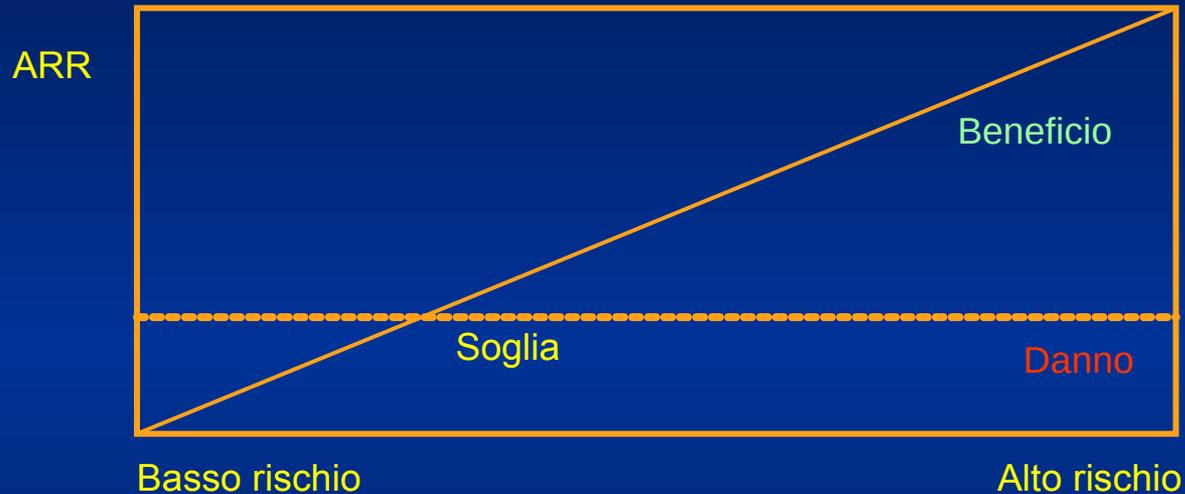
Limiti dell'approccio tradizionale (3)

- ✓ Una possibile soluzione è quantificare l'effetto del trattamento in specifici sotto-gruppi

!! Campioni di grandi dimensioni

!! Randomizzazione in ogni sotto-gruppo

Individualizzazione basata sul **rapporto danno-beneficio** di un trattamento.



- Il beneficio aumenta, ma il danno è costante attraverso differenti livelli di rischio di base (*baseline risk*).

Applicare i risultati all'individuo

(approccio risk-based)

- ✓ Il RRR va applicato al rischio di base (baseline risk), detto anche Patient Expected Event Rate (PEER)

Esempi:

1. Maschio, 45 aa. Con IMA inferiore. Senza fattori di rischio (fumo, obesità, colesterolo, diabete). Mortalità a 1 anno: 2 %
2. Femmina, 65 aa. 2° IMA. Fattori di rischio: ipertensione, diabete, fumatrice, dispnea da sforzo. Mortalità a 1 anno: 30 %

➤ Che beneficio può dare l'Aspirina in questi 2 pazienti?

- ✓ L'Aspirina riduce del 15 % la mortalità complessiva nell'infarto del miocardio

Es. 1. Il 15% del 2% è 0.3 % (mortalità dal 2 al 1.7 %)
NNT = 333

Es. 2. Il 15% del 30% è 4.5% (mortalità dal 30 al 25.5%)
NNT = 22

Rischio di emorragia cerebrale da Aspirina: 0.12 %
in entrambi i gruppi

Antiaggreganti piastrinici



Danno: ictus emorragico

Beneficio (NNT):

- Prevenzione del rischio vascolare = 1 salvo su 1450 trattati per anno
- Dopo IMA = 1 salvo su 75 trattati per anno
- Con IMA in corso = 1 su 3 trattati per anno

L'efficacia è maggiore nel gruppo a rischio più elevato,

dove i benefici sono maggiori dei possibili danni

Applicare i risultati all'individuo

Lo stesso valore di RRR può avere diversi significati
In soggetti con differente rischio di base (baseline risk)

Steps:

1. Stabilire il PEER (indici prognostici)
2. Applicare il RRR al PEER per ricavare il ARR
3. Calcolare il NNT
4. Bilanciare il beneficio con i rischi associati alla terapia (NNH)

La decisione finale...

- quale rischio di base ?
- quale beneficio ? (NNT)
- quale danno ? (NNH)
- quale alternativa ?

- su quale paziente ?

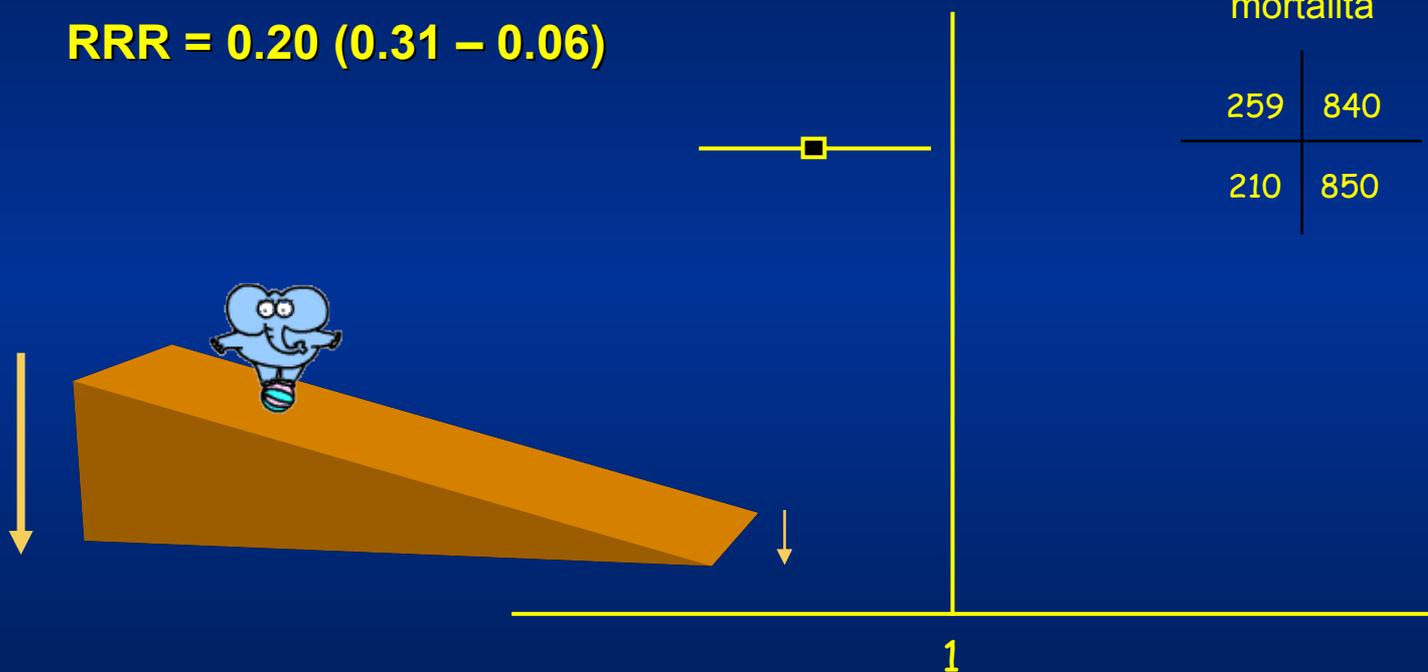


The PROWESS study

Rischio Relativo e 95% CI =

0.80 (0.69 – 0.94)

RRR = 0.20 (0.31 – 0.06)



mortalità

259 | 840

210 | 850

Controllo

PCA

