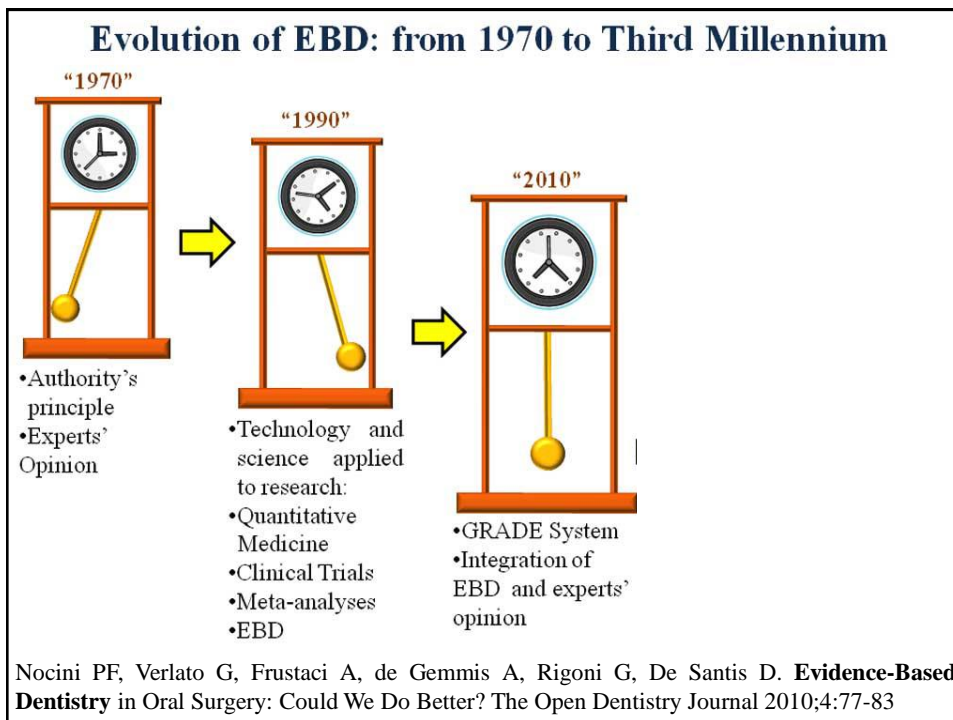


Pro e contro delle sperimentazioni cliniche e dell'evidence-based medicine

Dott. Oscar Bortolami
Prof. Giuseppe Verlato
Sezione di Epidemiologia e Statistica
Medica – Università di Verona



IL "PARADIGMA STORICO" DELLA FORMAZIONE E DELLA PRATICA MEDICA

Nella Medicina l'apprendimento e l'acquisizione delle competenze professionali è stato basato sulle autorità del settore

(approccio autoritario → principio d'autorità)

- *ESPERTI*
- *LIBRI DI RIFERIMENTO*
- *CONSENSUS CONFERENCE*



ASSUNZIONI DEL "PARADIGMA STORICO"

- Osservazioni **non sistematiche** basate sull'esperienza clinica sono valide per basare e formare le nostre conoscenze sulla prognosi, la diagnosi e l'efficacia dei trattamenti;
- La conoscenza dei meccanismi biologici e fisiologici è **sufficiente** per guidare la pratica clinica;
- Il **buon senso**, l'esperienza clinica e la conoscenza dei meccanismi biologici sono sufficienti per valutare nuovi strumenti diagnostici e nuovi trattamenti;
- Le **autorità del settore** (esperti) devono produrre per consenso le "linee guida per il trattamento e la diagnosi delle patologie"



IL NUOVO PARADIGMA “EVIDENCE BASED MEDICINE [EBM]”



Le decisioni e le conoscenze sui test diagnostici, sulla prognosi e sui trattamenti devono essere basate sulle **evidenze provenienti dalla ricerca clinica.**



EBM

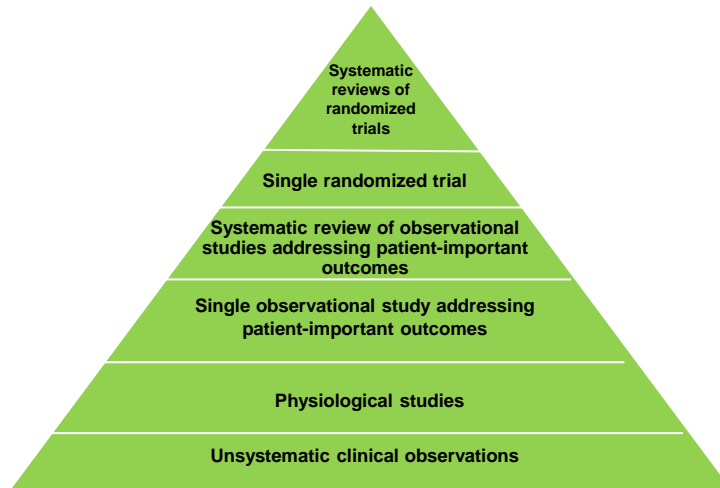
L'esperienza clinica è fondamentale. Tuttavia l'osservazione clinica deve essere fatta in modo **sistematico, riproducibile e quantitativo** (adottare la metodologia della ricerca);

La conoscenza dei meccanismi biologici è necessaria, ma **non è sufficiente per predire la “miglior” pratica clinica;**

La **formazione e la pratica medica** deve essere basata anche sulla **capacità da parte del medico di acquisire l'informazione sulla miglior evidenza possibile** (basata sui risultati delle più importanti ricerche cliniche) circa un problema clinico (capacità di consultare la letteratura medica e le banche dati).



A Hierarchy of Strength of Evidence in Interventional Clinical Trials



Adapted from: Guyatt et al (2000) for the Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 284:1290-6

**L'importanza della sperimentazione
clinica controllata nel progresso della
medicina.**

a favore ...

- 1) La terapia ormonale sostitutiva**
- 2) Il fumo

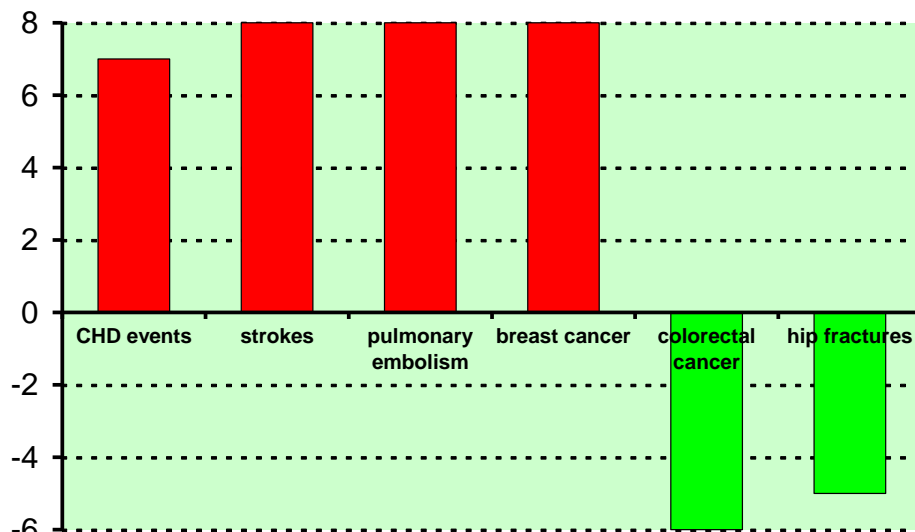
La terapia ormonale sostitutiva

“Context: **Despite decades of accumulated observational evidence**, the balance of risks and benefits for hormone use in healthy postmenopausal women **remains uncertain**.”

Objective: To assess the major health benefits and risks of the **most commonly used** combined hormone preparation in the United States.”

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RI, et al (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women – Principal results from the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 288:321-333 (citato 4192 volte al 31 marzo 2008)

La terapia ormonale sostitutiva



“Absolute excess risks per 10,000 person-years attributable to estrogen plus progestin”

**L'importanza della sperimentazione
clinica controllata nel progresso della
medicina.**

contro ...

- 1) La terapia ormonale sostitutiva
- 2) Il fumo e il cancro del polmone**

Il fumo

“For example, the studies linking smoking with lung cancer were bitterly criticized by ‘conventional’ researchers who were not willing to accept evidence from studies where the exposure had not been randomized”.

Stolley PD (1991) **When genius errs: Fisher**, R.A. and the lung cancer controversy. *Am J Epidemiol* 133:416-25.

Pearce N (2008) Point-counterpoint. Corporate influences on epidemiology. *Int J Epidemiol* 37:46-53

L'importanza della meta-analisi nel progresso della medicina.

a favore ...

1) Terapia trombolitica e lidocaina nell'infarto miocardico

2) Linfadenectomia estesa nel cancro gastrico

EFFETTO DELLA TERAPIA TROMBOLITICA SULLA MORTALITA' DOPO INFARTO MIOCARDICO: L'EVIDENZA SCIENTIFICA E L'OPINIONE DEGLI ESPERTI A CONFRONTO

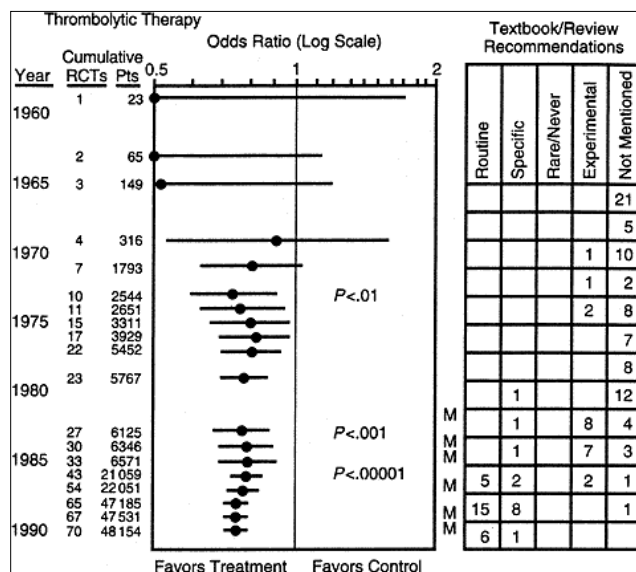


FIG. 1. CUMULATIVE META-ANALYSIS OF THE RANDOMIZED TRIALS THAT HAVE INVESTIGATED THE IMPACT OF TROMBOLYTIC THERAPY ON MORTALITY AFTER MYOCARDIAL INFARCTION. SEE TEXT FOR EXPLANATION. RCT = RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. PTS = PATIENTS. (FROM REFERENCE 1, WITH PERMISSION)

FONTE: <http://www.rcjournal.com/contents/11.01/11.01.1201.asp>



EFFETTO DELLA LIDOCAINA SULLA PREVENZIONE DI ARITMIA VENTRICOLARE LETALE DOPO INFARTO MIocardICO: L'EVIDENZA SCIENTIFICA E L'OPINIONE DEGLI ESPERTI A CONFRONTO

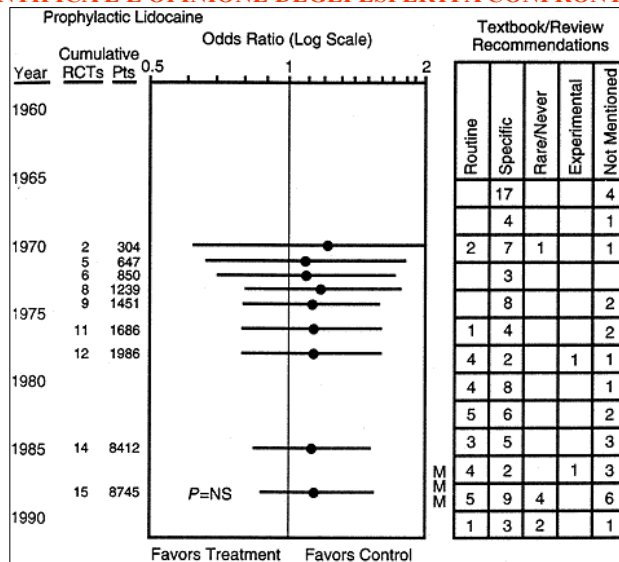


FIG. 2. CUMULATIVE META-ANALYSIS OF THE RANDOMIZED TRIALS THAT HAVE INVESTIGATED THE IMPACT OF PROPHYLACTIC LIDOCAINE TO PREVENT LETHAL VENTRICULAR ARRHYTHMIAS IN PATIENTS PRESENTING WITH MYOCARDIAL INFARCTION. SEE TEXT FOR EXPLANATION. M = META-ANALYSIS. NS = NOT SIGNIFICANT. (FROM REFERENCE 1, WITH PERMISSION)

FONTI: <http://www.rcjournal.com/contents/11.01/11.01.1201.asp>



Se la meta-analisi fosse stata adeguatamente riconosciuta, la terapia fibrinolitica sarebbe stata adottata e la lidocaina sarebbe stata abbandonata nell'infarto miocardico 10-15 anni prima.

**L'importanza della meta-analisi nel
progresso della medicina.**

contro ...

- 1) Terapia trombolitica e lidocaina nell'infarto miocardico
- 2) Linfadenectomia estesa nel cancro gastrico

**METODO GRADE: integrazione
tra EBM e principio d'autorità ?**

Metodologia utilizzata per organizzare il lavoro di gruppo: Delphi process and Nominal (Expert) Group techniques

Metodologia utilizzata per ricavare raccomandazioni dalla letteratura: GRADE System

Tecnica Delphi (o Nominale) - 1

La “tecnica” Delphi è un metodo che aiuta a trovare soluzioni a problemi complessi, potenziando la comunicazione all'interno di un gruppo (o panel) e nello stesso tempo limitando il potere di influenza di ciascun individuo.

I partecipanti al panel Delphi vengono stimolati a produrre le idee che ritengono più adatte a risolvere un dato problema e queste idee vengono successivamente diffuse tra i partecipanti al panel, che hanno la possibilità di rivedere individualmente le proprie posizioni, senza però doverle difendere davanti al gruppo.

La riproposizione delle strategie indicate dai pannellisti continua fino al raggiungimento di posizioni condivise. In questo modo diventa possibile raggiungere il consenso su una o più soluzioni al problema proposto, evitando di far prevalere le soluzioni avanzate da coloro che singolarmente hanno maggiore capacità di imporsi.

Tecnica Delphi - 2

Lo scopo di queste tecniche è di ottenere e sintetizzare il parere di più operatori (“esperti”) su un determinato argomento.

Nella tecnica Delphi i membri del gruppo comunicano tra loro per via indiretta, per posta, E-Mail o altro.

Nella tecnica Nominale i membri del gruppo si riuniscono direttamente, ma vengono utilizzati bigliettini anonimi o sistemi simili.

In entrambi i casi viene quindi garantito l'anonimato nella prima fase di giudizio.

Con l'aiuto di un coordinatore, il parere di tutto il gruppo viene sintetizzato esprimendo il grado di accordo in termini numerici.

Fasi principali delle tecniche Delphi e nominale

- a) Viene formulata una domanda (o un insieme di domande).
- b) I membri esprimono un giudizio senza comunicarlo agli altri. Il giudizio può essere: “accordo, disaccordo, indifferente”; un ordine di priorità da assegnare; un punteggio.
- c) Il coordinatore raccoglie e sintetizza i giudizi espressi e li comunica ai membri del gruppo, riferendo sia il punteggio sintetico di tutto il gruppo che i valori individuali in forma anonima.
- d) Segue una discussione (diretta o indiretta, ad esempio epistolare) nella quale i membri esprimono un parere sul giudizio complessivo.
- e) I membri esprimono un successivo giudizio.
- f) Il gruppo ridiscute i giudizi e giunge ad un accordo. Eventuali punti di disaccordo vengono esplicitati.

GRADE system

GRADE è l'acronimo di Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation.

The GRADE system is based on the sequential assessment of :

- 1) Quality of evidence
- 2) Balance between benefits versus risks, burden, and cost
- 3) Development and grading of a management recommendations

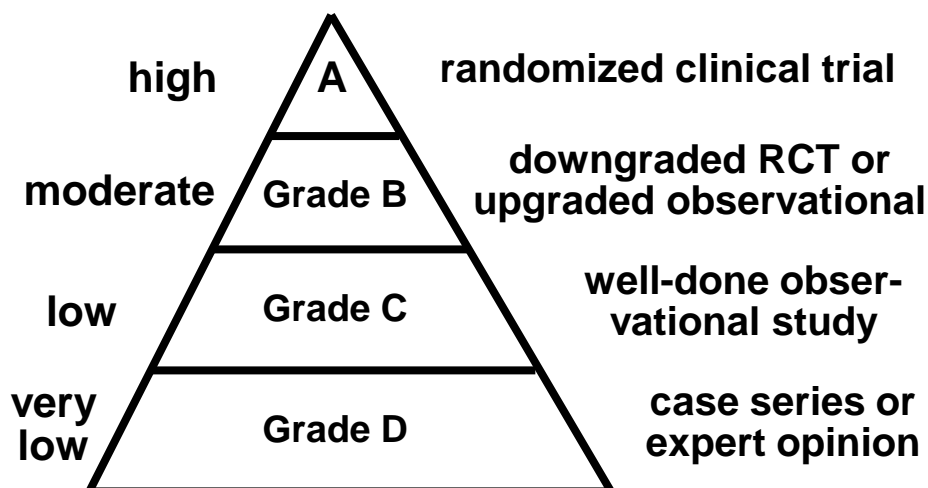
Quindi, il sistema GRADE utilizza sia l'EBM (Medicina basata sulle prove di efficacia) sia il parere di “esperti”, espresso in modo democratico con Tecnica Delphi.

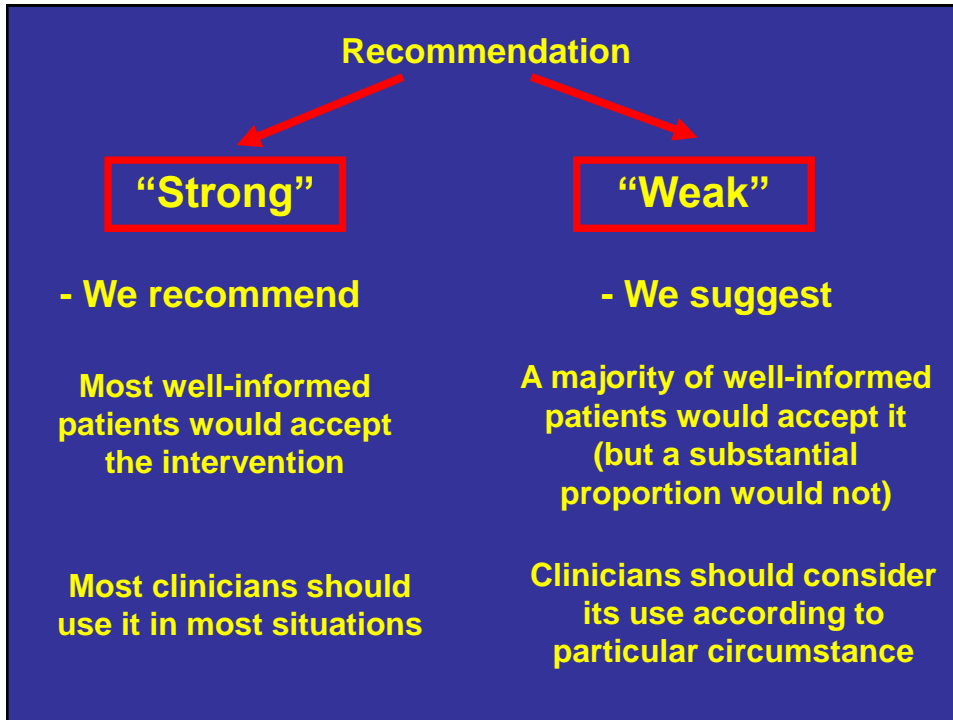
GRADE system

La piramide dell'evidenza nel Sistema Grade è leggermente diversa dalla piramide dell'evidenza dell'EBM classica.

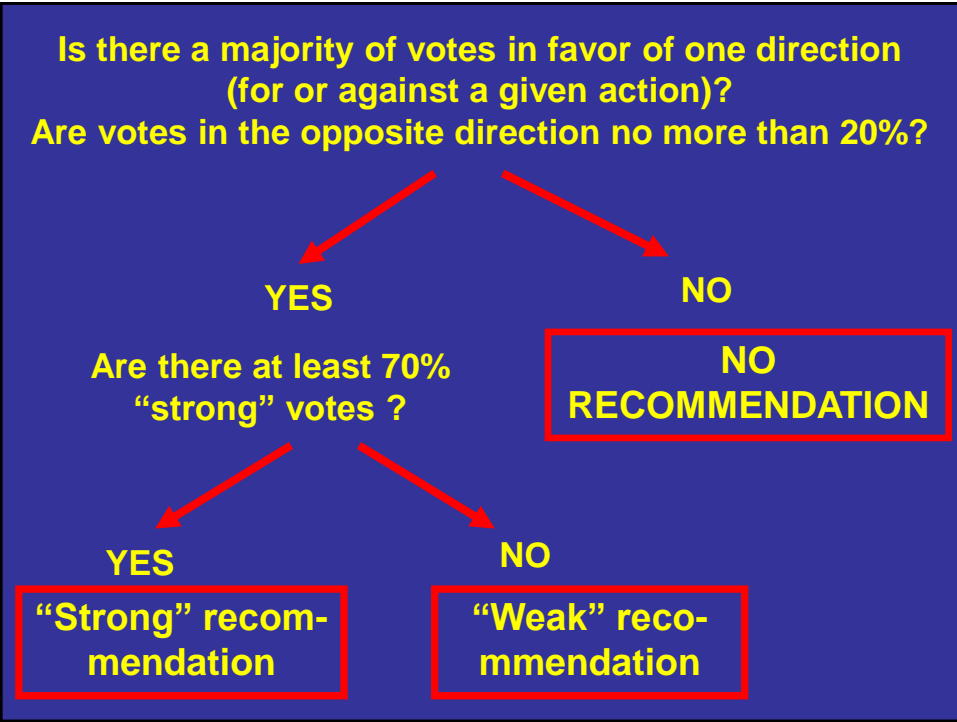
Infatti, pur riconoscendo la superiorità generale degli studi sperimentali rispetto agli studi osservazionali, si ammette che la possibilità che uno studio osservazionale sia promosso ad un livello superiore e uno studio sperimentale retrocesso ad un livello inferiore.

Piramide dell'evidenza





A “strong” recommendation cannot or should not be followed for an individual patient because of that patient’s preferences or clinical characteristics which make the recommendation less applicable.



Quality of evidence, graded from A to D, and strength of recommendation, graded as 1 to 2, are combined together

	High-quality evidence	Moderate-quality evidence	Low-quality evidence	Very-low-quality evidence
Strong recommendation	1A	1B	1C	1D
Weak recommendation	2A	2B	2C	2D

Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, et al (2006) An official ATS Statement: Grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 174: 605-14