

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE
ORIENTALE “AVOGADRO”

Evidence-Based Medicine

Fabrizio Faggiano

Novara, 18 febbraio 2003

Sul bisogno di EBM

1. Lo scarso utilizzo delle prove di efficacia nella scelta di interventi medici
 - Dibattito in letteratura scientifica sulla % di interventi dotati di prove di efficacia (dal 15% al 75%)
2. Decadimento delle conoscenze dopo il diploma (*slippery slope*)

Es.: variabilità nel trattamento dell'ipertensione

Determinants of the clinical decision to treat some, but not other, hypertensives:

- 1 Level of blood pressure.
- 2 Patient's age.
- 3 The physician's year of graduation from medical school.
- 4 The amount of target-organ damage.

Sul bisogno di EBM (II)

3. Il ritardo nel trasferimento dei risultati della ricerca nella pratica
 - Il caso dei trattamenti per l'infarto (Antman)

4. Presa di coscienza della limitatezza delle risorse per la sanità

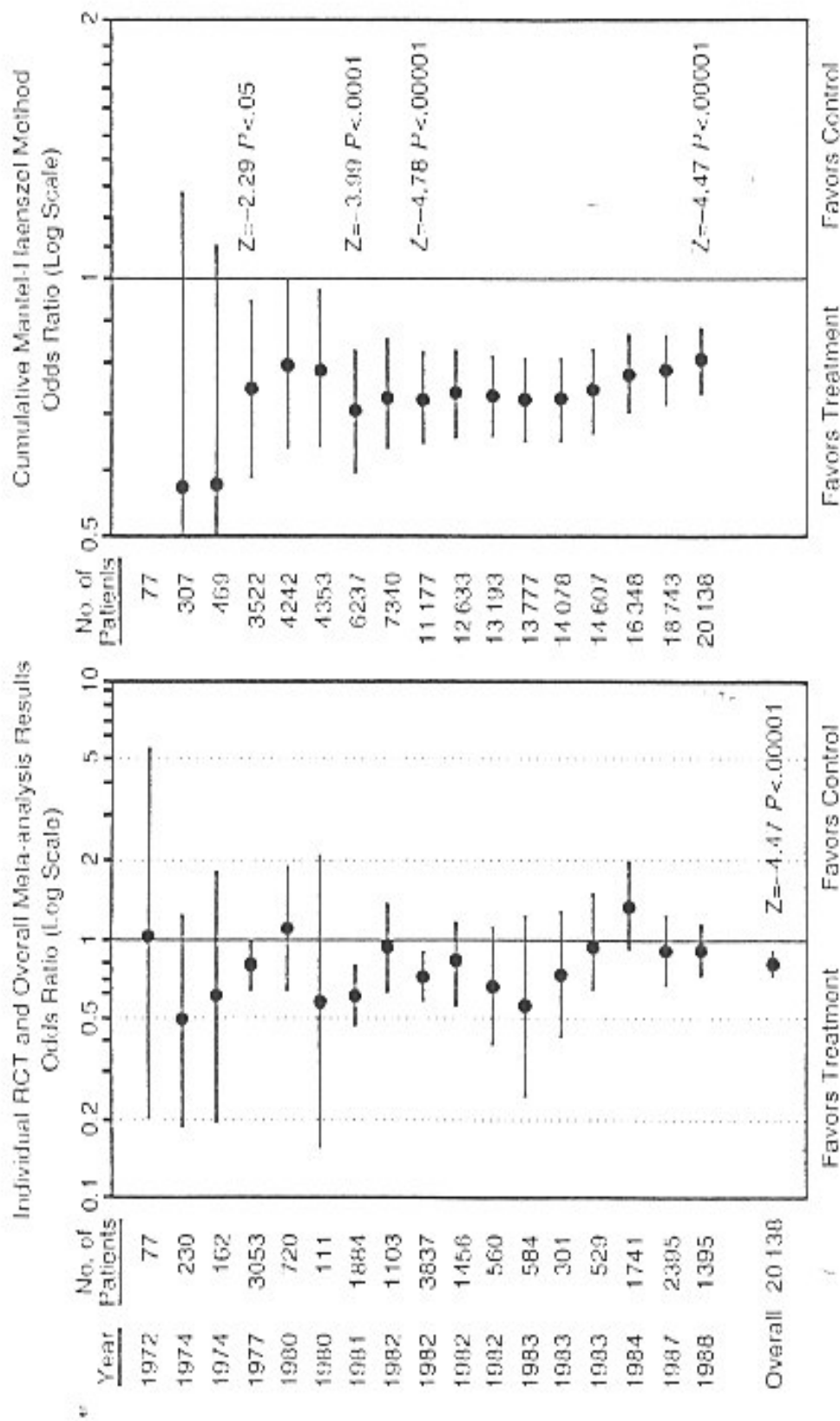
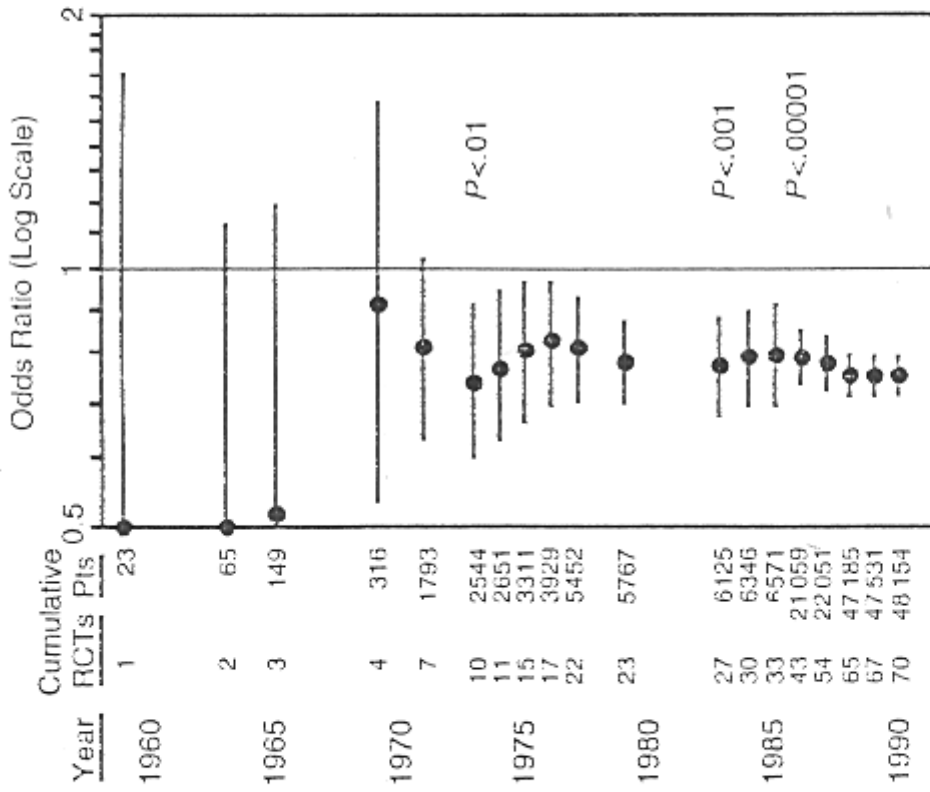


Fig 1.—Results of 17 randomized control trials (RCTs) of the effects of oral β -blockers for secondary prevention of mortality in patients surviving a myocardial infarction presented as two types of meta-analyses. On the left is the traditional one, revealing many trials with nonsignificant results but a highly significant estimate of the pooled results on the bottom of the panel. On the right, the same data are presented as cumulative meta-analyses, illustrating that the updated pooled estimate became statistically significant in 1977 and has remained so up to the present. Note that the scale is changed on the right graph to improve clarity of the confidence intervals.

A. Thrombolytic Therapy



Textbook/Review Recommendations				
Routine	Specific	Rare/Never	Experimental	Not Mentioned
6	1			
15	8			
5	2		2	1
			7	3
	1		8	4
	1			12
				8
				7
			2	8
			1	2
			1	10
				5
				21

M M M M M M M

Treatments for acute myocardial infarction
Antman EM et al, JAMA 1992; 268: 240-248

Criteria di scelta degli interventi

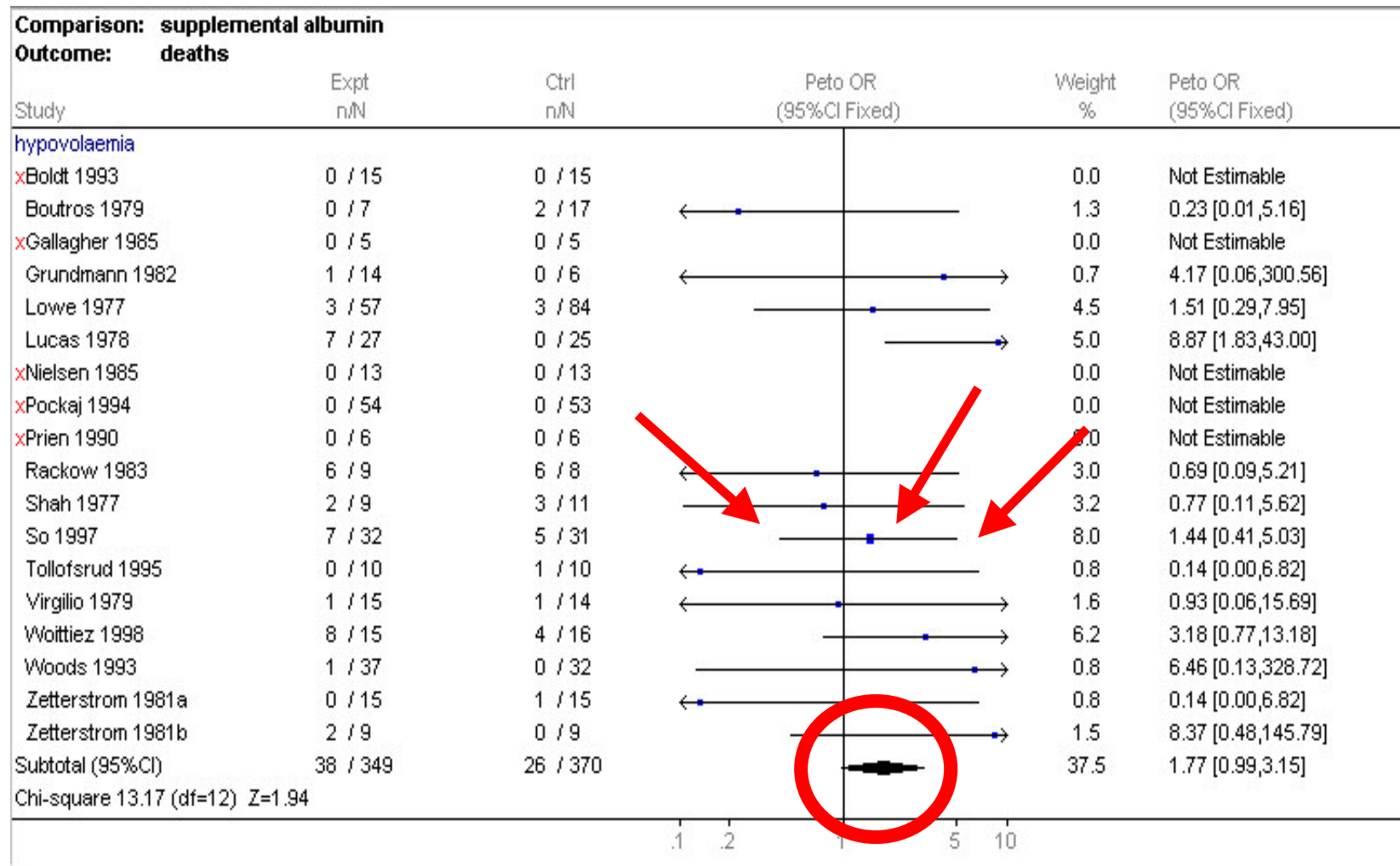
- Le teorie eziopatogenetiche

1. Sulla teoria come criterio di scelta di interventi

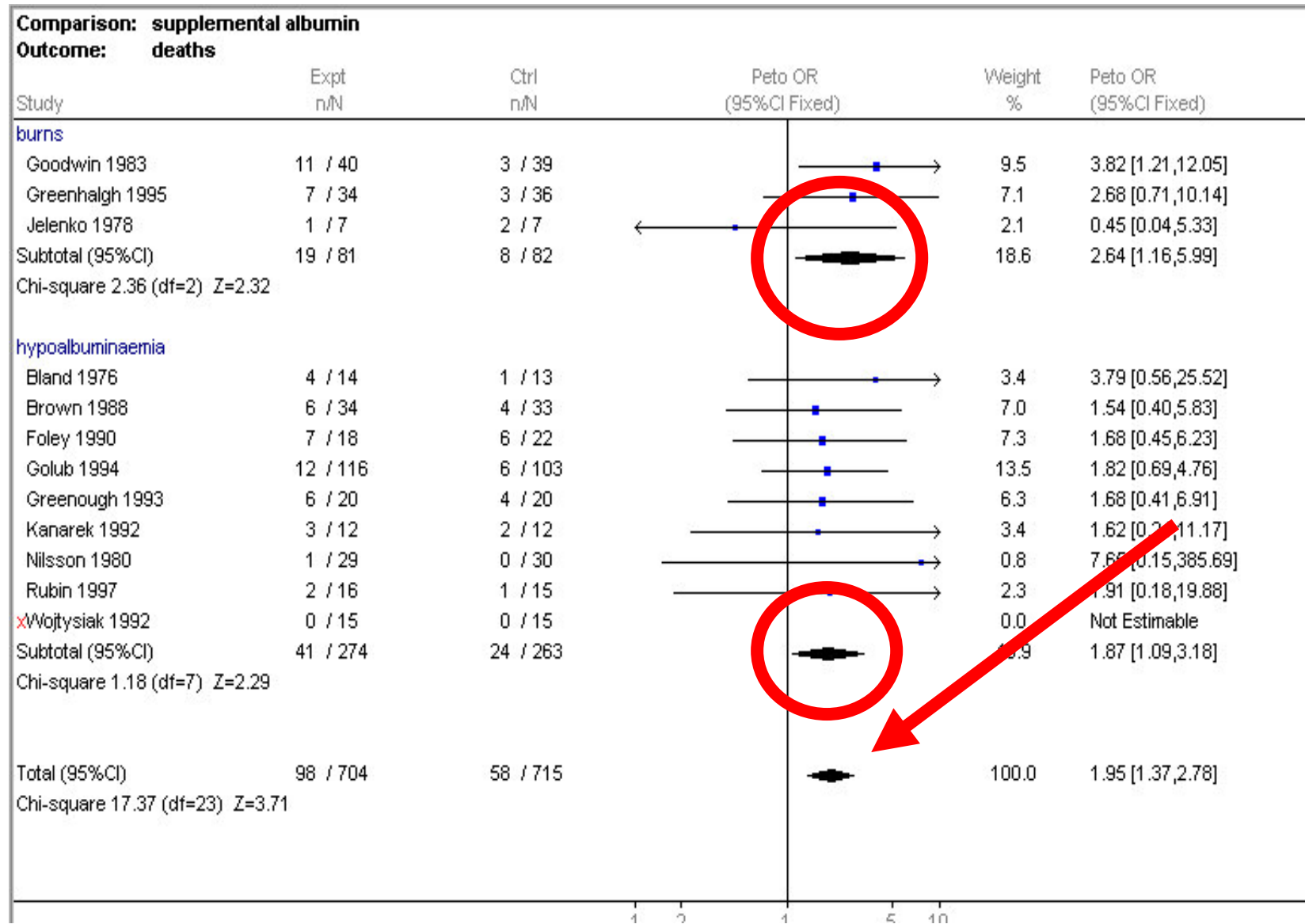
Il caso dell'albumina

- L'ipoalbuminemia è una condizione associata a emorragie gravi e a ustioni estese
- Per trattarla viene usata l'albumina umana
- Nel 1999 viene pubblicata una rassegna sistematica sulla sua efficacia (Cochrane Collaboration)

Il caso dell'albumina (II)



Il caso dell'albumina (III)



Il caso dell'albumina (IV)

Saturday 25 July 1998

BMJ

Excess mortality after human albumin administration in critically ill patients

Clinical and pathophysiological evidence suggests albumin is harmful

Papers p 235
Letters p 277
Science commentary
p 240

Albumin is a medium weight colloid which plays an essential role in generating the colloid-osmotic pressure. It facilitates fluid retention in the intravascular space. Human albumin is often given to critically ill patients with life threatening hypo-

different settings: volume expansion, burns, and treat low serum albumin. The review therefore seems to be scientifically robust. What adds to the credibility of the results is that if results are consistent across studies they are likely to apply to this wide variety of patients.⁵ If

Un caveat per la teoria

- l'albumina viene usata sulla base di una **teoria eziopatogenetica** solida e condivisa
- ma evidentemente sbagliata
- oggi sappiamo che chi usa albumina umana al posto di altri *plasma expanders* mette a rischio la vita del paziente

... ma ...

- una **teoria** eziopatogenetica è la base della maggior parte delle decisioni di intervento

Il caso del β -carotene

- Nel 1981 Science pubblica il seguente articolo:
Peto R, Doll R et al. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? Science 1981;290:201-8.
- Gli autori ipotizzano, a partire da una rassegna di studi, che gli alimenti contenenti retinolo e beta-carotene proteggano contro il cancro
- RR=3.0 per i bassi consumi
- Gli autori suggeriscono di studiare l'efficacia degli integratori dietetici a base di beta- carotene.

Il caso del β -carotene (II)

La teoria dell'effetto protettivo era supportata da studi e esperimenti:

- con elevata concordanza
- RR=5.3 per i livelli più bassi di retinolo ematico
- provata capacità di reprimere colture cellulari malignizzate *in vitro*
- potente azione antiossidante

... dai primi anni novanta il β -carotene è presente in molti integratori vitaminici

Il caso del β -carotene (III)

Studio ATBC - Finlandia

- nel 1986: 29 133 fumatori maschi 50-69, randomizzati in 4 gruppi (combinazioni di β -carotene e α -tocoferolo) e seguiti per 5-8 anni

Studio CARET - USA

- nel 1992: 18 314 soggetti ad alto rischio e non per k polmone, randomizzati in 4 gruppi e seguiti fino al 1997

Il caso del β -carotene (IV)

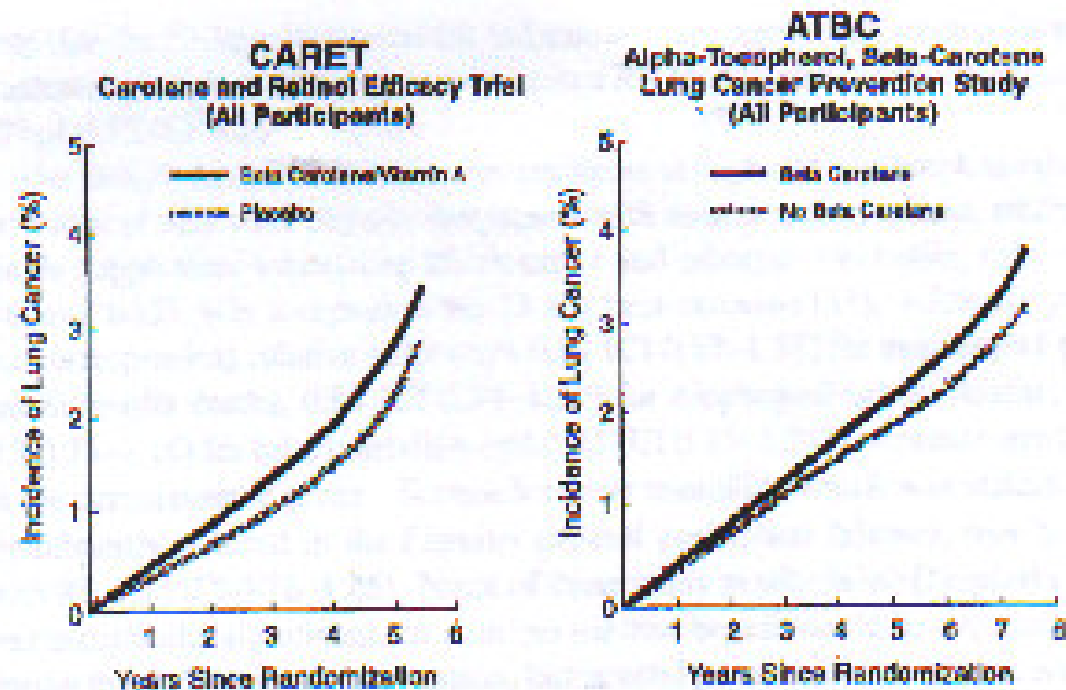


Figure 1 Kaplan-Meier curves of the cumulative incidence of lung cancer among participants receiving active vitamins and those receiving placebo. Data are shown only through 5.5 years of follow-up because of the small number of participants beyond that time.

Il caso del β -carotene (V)

Annu. Rev. Public Health. 1998. 19:71-89
Copyright © 1998 by Annual Reviews. All rights reserved.

EVIDENCE THAT JUSTIFIED TESTING

CHEMOPREVENTION OF LUNG CANCER: The Rise and Demise of Beta-Carotene

Gilbert S. Omenn

Former address: School of Public Health & Community Medicine, University of Washington, Seattle, Washington 98195-7230 and Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington 98109-1024; Current address: University of Michigan, Ann Arbor, Michigan 48109-0624; e-mail: gomenn@umich.edu

KEY WORDS: fruits/vegetables, carcinogenesis, vitamin-supplements, antioxidants, vitamin A

Un caveat per la teoria

- Gli integratori dietetici gonfiano le tasche delle industrie farmaceutiche e **uccidono** chi li usa
- la prova dell'efficacia diviene un criterio di scelta primario ... soprattutto per gli **interventi preventivi** che presentano l'imperativo etico del *'non maleficio'*

la teoria non sempre è una buona guida per la scelta degli interventi

Allora quali criteri di scelta sono usati?

- le teorie eziopatogenetiche
 - fallaci
- l'esperienza

2. Sull'esperienza come criterio di scelta di interventi

Un caveat per l'esperienza

- La tossicodipendenza è una condizione caratterizzata da:
 - rarità degli esiti
 - tasso annuo di “guarigioni” $\approx 1\%$
 - tasso annuo di mortalità $\approx 1\%$
 - trattamenti di media efficacia
 - RR di mortalità nei trattati ≥ 0.5
 - RR di guarigione nei trattati ≤ 2.0

Un caveat per l'esperienza

- un operatore si attende:
 - tra i trattati ‘correttamente’:
 - $\approx 1.5\%$ di guariti/anno
 - $\approx 0.75\%$ di decessi/anno
 - ma anche, fra i trattati ‘meno correttamente’:
 - $\approx 0.75\%$ di guariti/anno
 - $\approx 1.5\%$ di deceduti/anno

**l'esperienza non è sempre una buona guida
per la scelta degli interventi**

Un caveat per l'esperienza (II)

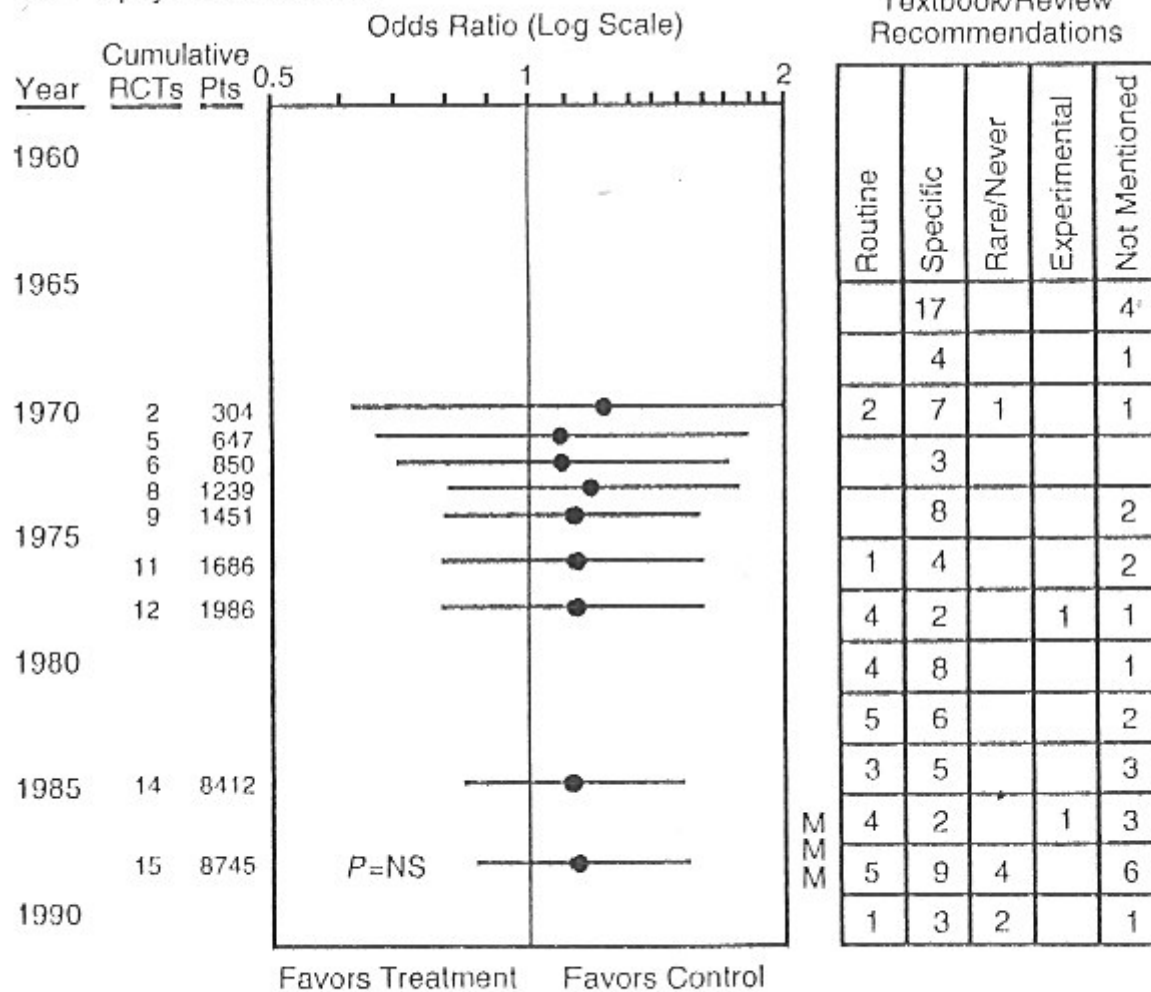
- Nelle prime fasi dell'IMA la mortalità per aritmia ventricolare è elevata
- L'esperienza insegna che i farmaci antiaritmici riducono le aritmie ventricolari in IMA (del 36% secondo Yusuf, 1988)
- La profilassi antiaritmica è un trattamento di scelta negli IMA

Profilassi antiaritmica nell'IMA

Farmaco	Gruppo sperimentale n/N	Gruppo controllo n/N	OR	IC95%
Classe 1A Chinidina, procainamide, disopiramide, imipramina, moricizna	243/3292	217/3290	1.19	0.99-1.44
Classe 1B Lidocaina, tocainnide, fenitoina, mexiletina	306/7068	275/6945	1.06	0.89-1.26
Classe 1C Aprindina, encainide, flecainide	97/1303	74/1235	1.31	0.95-1.79
Classe 1A, 1B, 1C	660/11712	571/11517	1.14	1.01-1.28
β-bloccanti	1464/26973	1727/26295	0.81	0.75-0.87

Profilassi antiaritmica nell'IMA

G. Prophylactic Lidocaine



Treatments for acute myocardial infarction ⁴
Antman EM et al, JAMA 1992; 268: 240-248

Allora quali criteri di scelta sono usati?

- le teorie eziopatogenetiche
 - Fallaci e
 - provvisorie
- l'esperienza
 - difficile in presenza di basse probabilità a priori di esito (rischio fra in non esposti)
 - o di interventi con bassi RR
 - influenzata dall'**ultimo paziente**
- fattori estranei (industria, altri interessi, ideologia...)

Commenti

- le teorie non sono sempre una buona guida per la scelta degli interventi
- l'esperienza non è sempre una buona guida per la scelta degli interventi
- l'efficacia è criterio indispensabile per la scelta degli interventi

Efficacia: definizioni

- *EFFICACIA REALE (effectiveness): la misura della capacità di un intervento, procedura, trattamento o servizio, quando applicato nella pratica di routine, di raggiungere gli obiettivi per cui viene usato.*
- *EFFICACIA POTENZIALE (efficacy): la misura della capacità di un intervento, procedura, trattamento o servizio, in condizioni ideali, di raggiungere gli obiettivi per cui viene usato. La sua misura è effettuata da RCT.*

What evidence-based medicine is:

- Evidence-based medicine is the conscientious, explicit and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients.

What evidence-based medicine is:

- **Individual clinical expertise: the increasing proficiency and judgement that individual clinicians acquire through clinical experience and clinical practice.**
 - reflected especially in more effective and efficient **diagnosis**, and
 - in the more thoughtful identification and compassionate utilisation of individual **patient's predicaments, rights, and preferences** in making clinical decisions about their care.

What evidence-based medicine is:

- **Best available external clinical evidence:**
 - clinically relevant research, especially patient-centred, into:
 - the accuracy and precision of diagnostic tests;
 - the power of prognostic markers;
 - the **efficacy** and **safety** of therapeutic, rehabilitative, and preventive regimens.

La pratica della *Evidence-Based Medicine*:

1. Translation to an **answerable question** (patient/manoeuvre/outcome).
2. Efficient **track-down of the best evidence**
 - secondary (pre-appraised) sources e.g.,
Cochrane; E-B Journals
 - primary literature

La pratica della *Evidence-Based Medicine*:

3. **Critical appraisal of the evidence** for its validity and clinical applicability ➡ *generation of a 1-page summary.*
4. **Integration** of that critical appraisal **with clinical expertise** and the patient's unique biology and beliefs ➡ *action.*
5. Evaluation of one's performance.

...il carello di David Sackett...

