

Incertezza e linee guida nella pratica clinica



Agostino Colli

Dipartimento Medico Ospedale A.Manzoni ASST Lecco Italy

Cochrane Hepato-Biliary Group Copenhagen.



Bellinzona 22 maggio 2018

- ✓ L'incertezza inerente la pratica clinica
la diagnosi
la terapia
- ✓ L'approccio probabilistico
- ✓ La Evidence Based Medicine
- ✓ Le linee guida

incertezza

paziente:

stimolo iatro-tropico :

“Perchè è venuto a farsi visitare ?” *

storia clinica

sintomi

esame obiettivo

segni

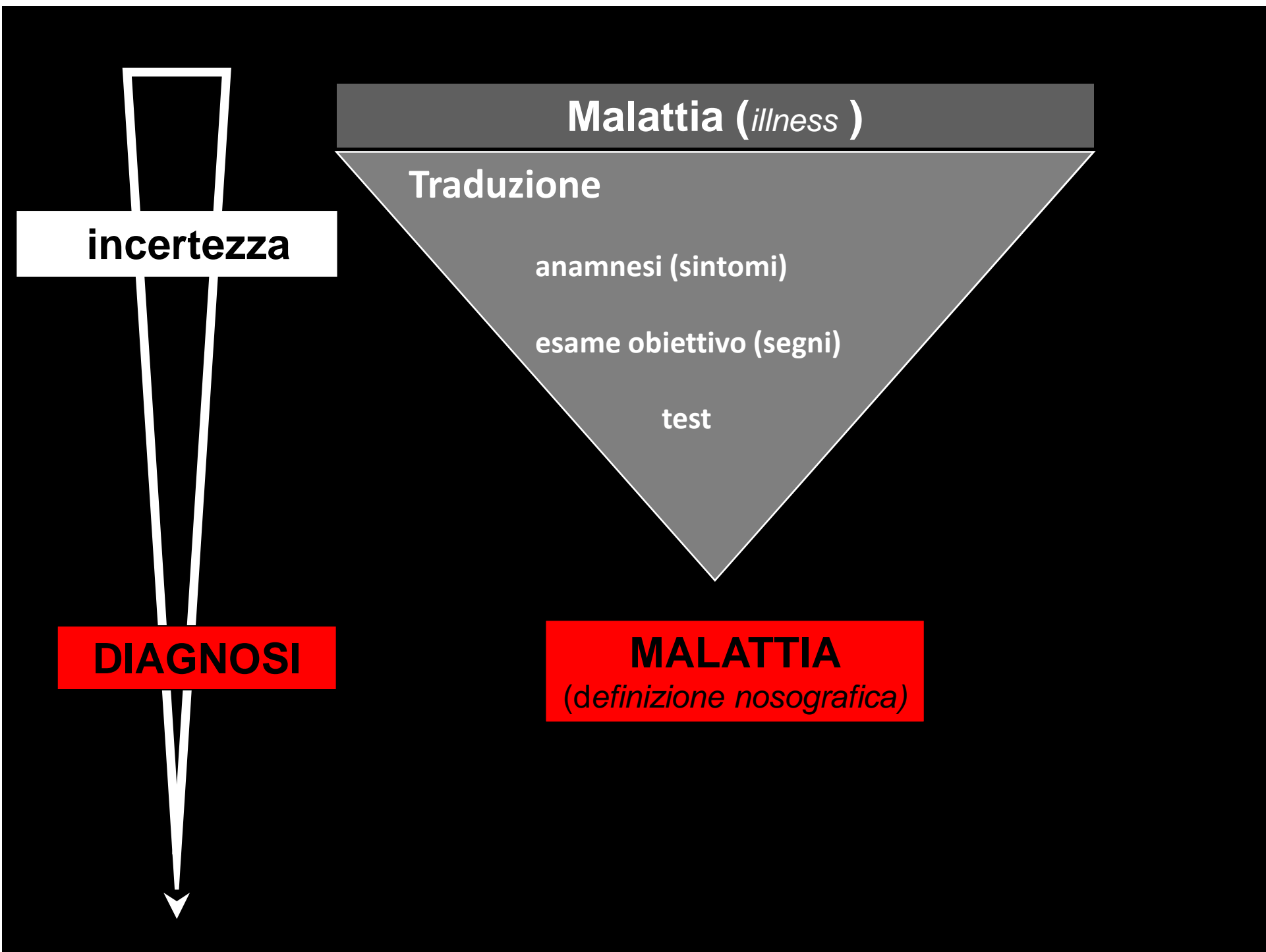
Test

DIAGNOSI

Nodo decisionale :

- iniziare un trattamento specifico
- richiedere ulteriori test
- escludere l'ipotesi

* Feinstein AR Clinical Judgement
Williams & Wilkins Baltimore1967



DIAGNOSI

un concetto binario

La malattia è presente o assente .

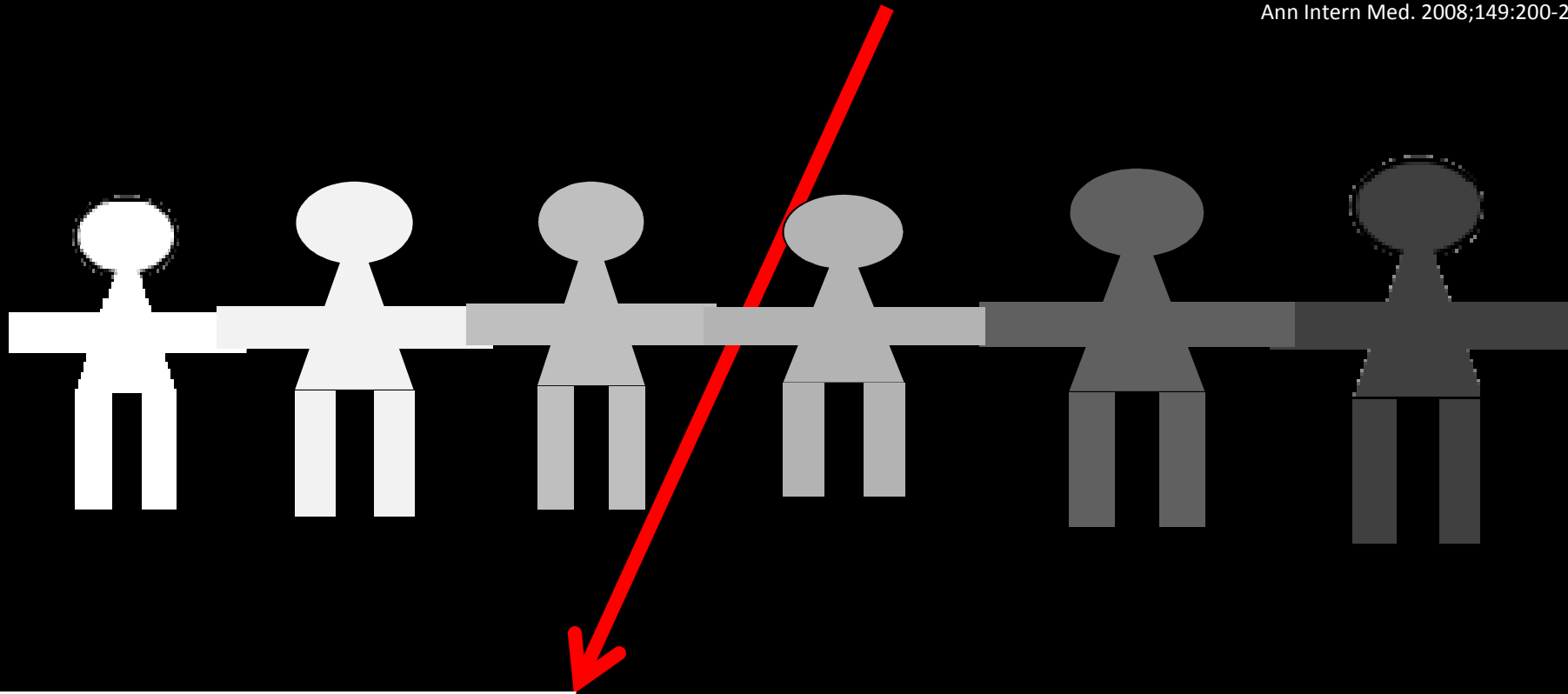
Diagnosi differenziale :

una lista di possibili malattie : A,B,C,D...

*decidere che il paziente è affetto dalla malattia A **ma non** B,C,D..*

...ma le malattie spesso (se non sempre) vanno considerate un continuum con uno spettro di gravità. Categorizzare i pazienti come affetti o non affetti da una malattia dipende dalla scelta di una soglia di gravità che è di fatto arbitraria.

Ann Intern Med. 2008;149:200-203

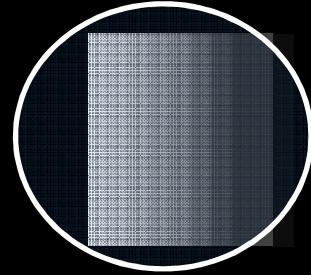


Non affetti dalla malattia

Affetti dalla malattia

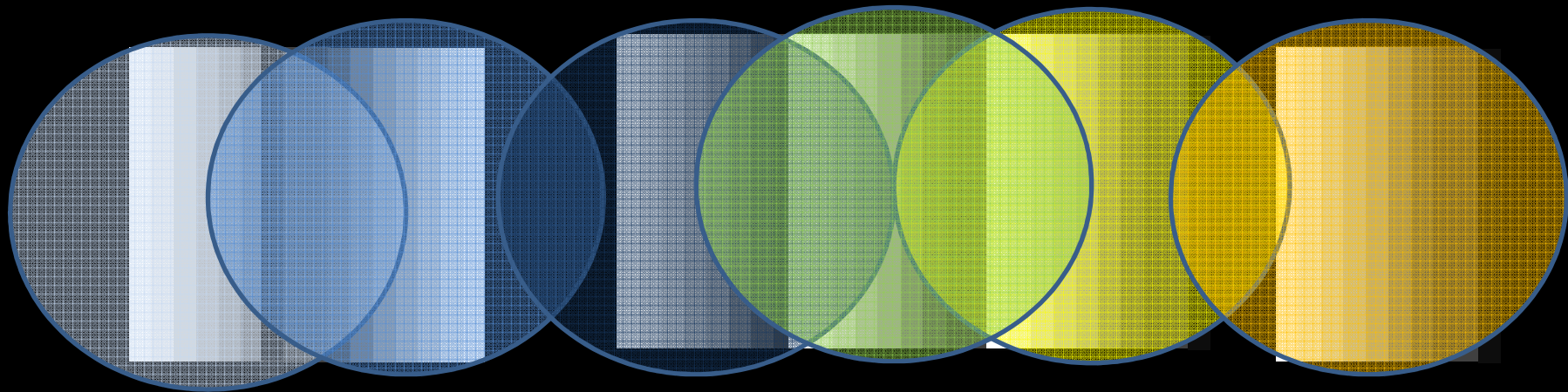
MALATTIA:

uno spettro continuo di gravità



fattori biologici
fattori clinici
influenze sociali

Ann Intern Med 2001;134(9_Part_2):803-808



SOVRAPPOSIZIONE

Incertezza

Singolo paziente

Diagnosi

SPETTRO di malattia

Prognosi

Beneficio

Trattamento

danno



Ci troviamo in una condizione di incertezza per quel che riguarda la diagnosi e disponiamo solo di informazioni (test) imperfette, costretti a muoverci in un ambiente illuminato solo dalla fioca luce delle probabilità



L'effetto di una nuova informazione sulla incertezza può essere valutato solo esprimendo l'incertezza come una probabilità .

Incertezza irriducibile:

sullo stato reale del paziente

sul significato del risultato dei test diagnostici

sulla reale efficacia delle terapie disponibili

Per gestire l'incerteza inerente alla pratica clinica quotidiana e prendere decisioni bilanciate, è necessario un approccio probabilistico che colleghi diagnosi e terapia



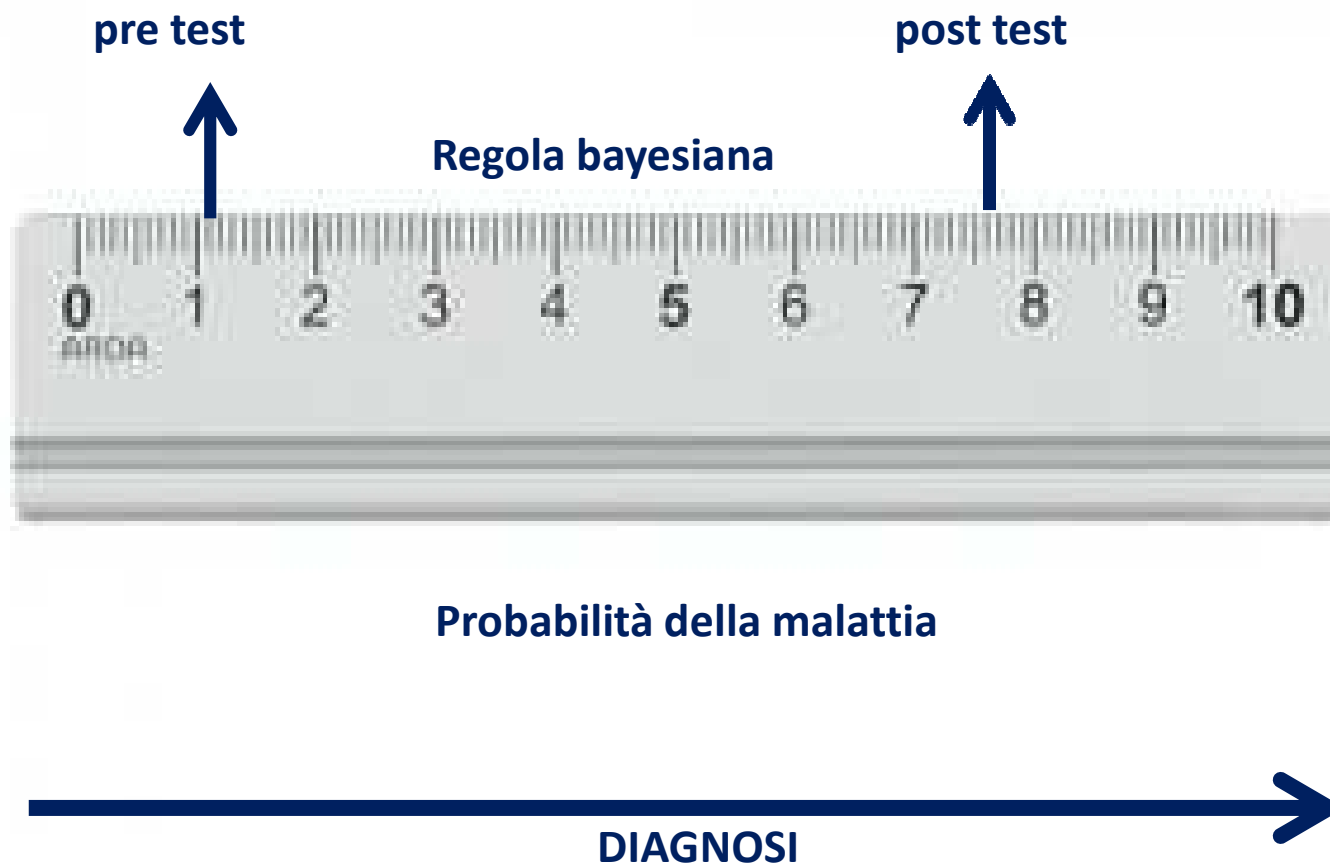
*Medicine is a science
of uncertainty and
an art of probability*

William Osler 1849-1919

Medical care is the art
of making decisions
without adequate
information

Harold C Sox 1989

Per calcolare l'effetto di una nuova informazione devo partire da una stima soggettiva (opinione) della verosimiglianza di una ipotesi



Per l' INTERPRETAZIONE del risultato di un test bisogna valutare la probabilità prima del test del sospetto diagnostico

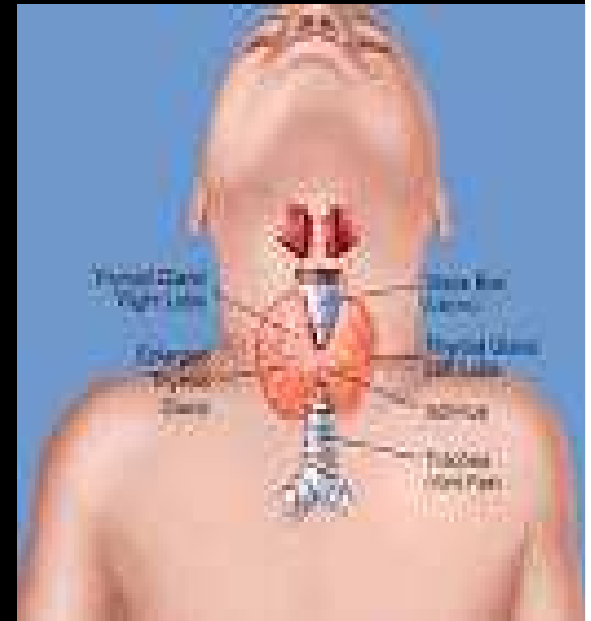
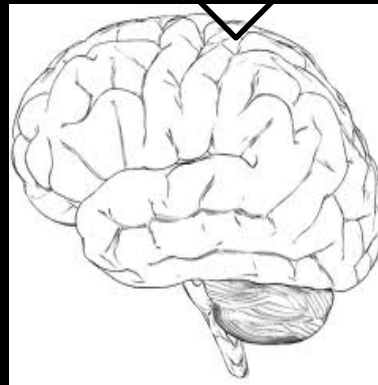
Probabilità pre-test

la probabilità della malattia sospettata

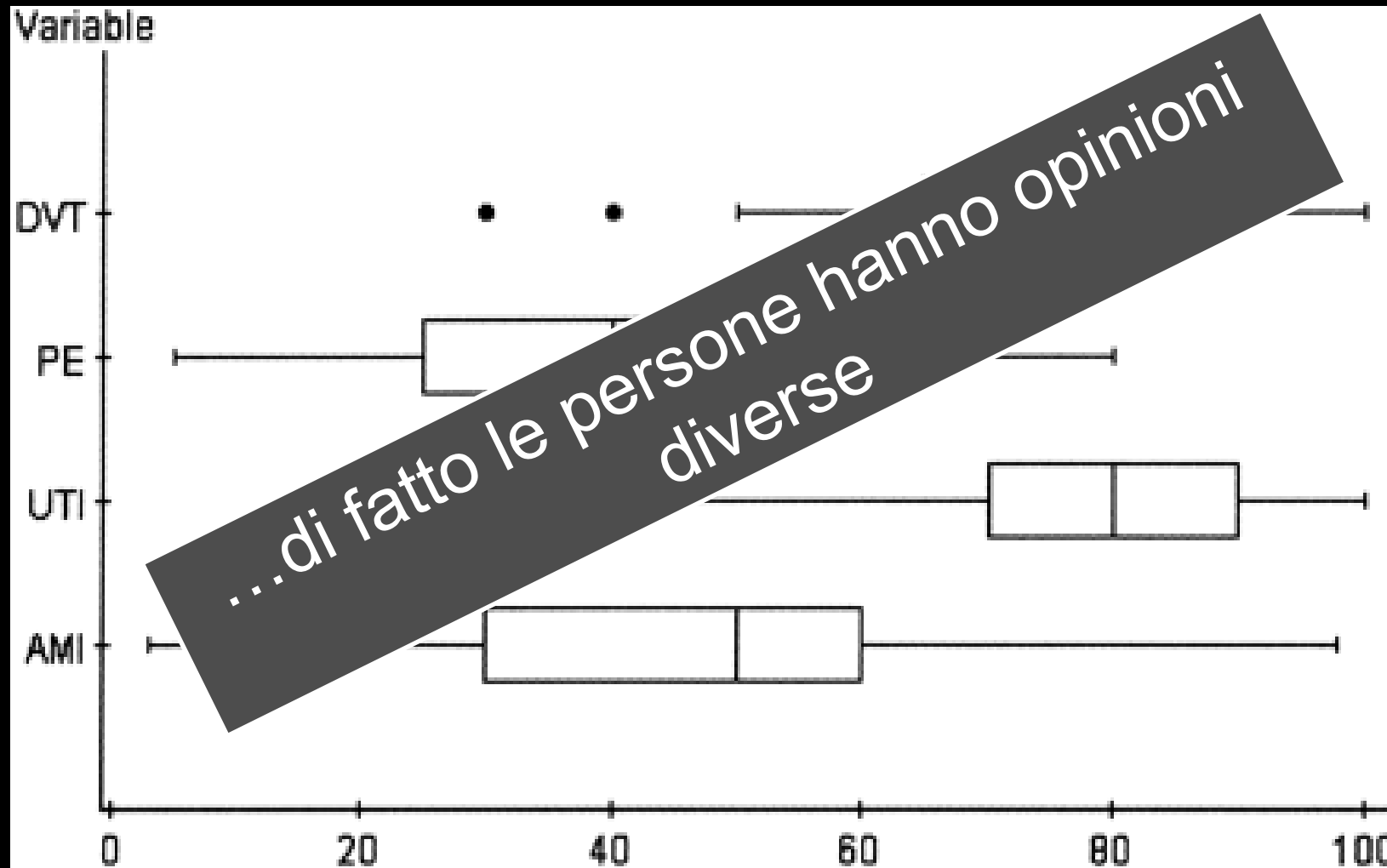
prima di eseguire il test

probabilità soggettiva: un giudizio soggettivo nella mente di chi è coinvolto nel processo diagnostico

- **esperienza**
- **competenza scientifica**



Probabilità pre-test : scarsa riproducibilità



**Probabilità pre-test =
una OPINIONE
stima della possibilità che
un paziente sia veramente
affetto dalla malattia
ipotizzata**

*GIUDIZIO per
somiglianza e
prevalenza*

per somiglianza



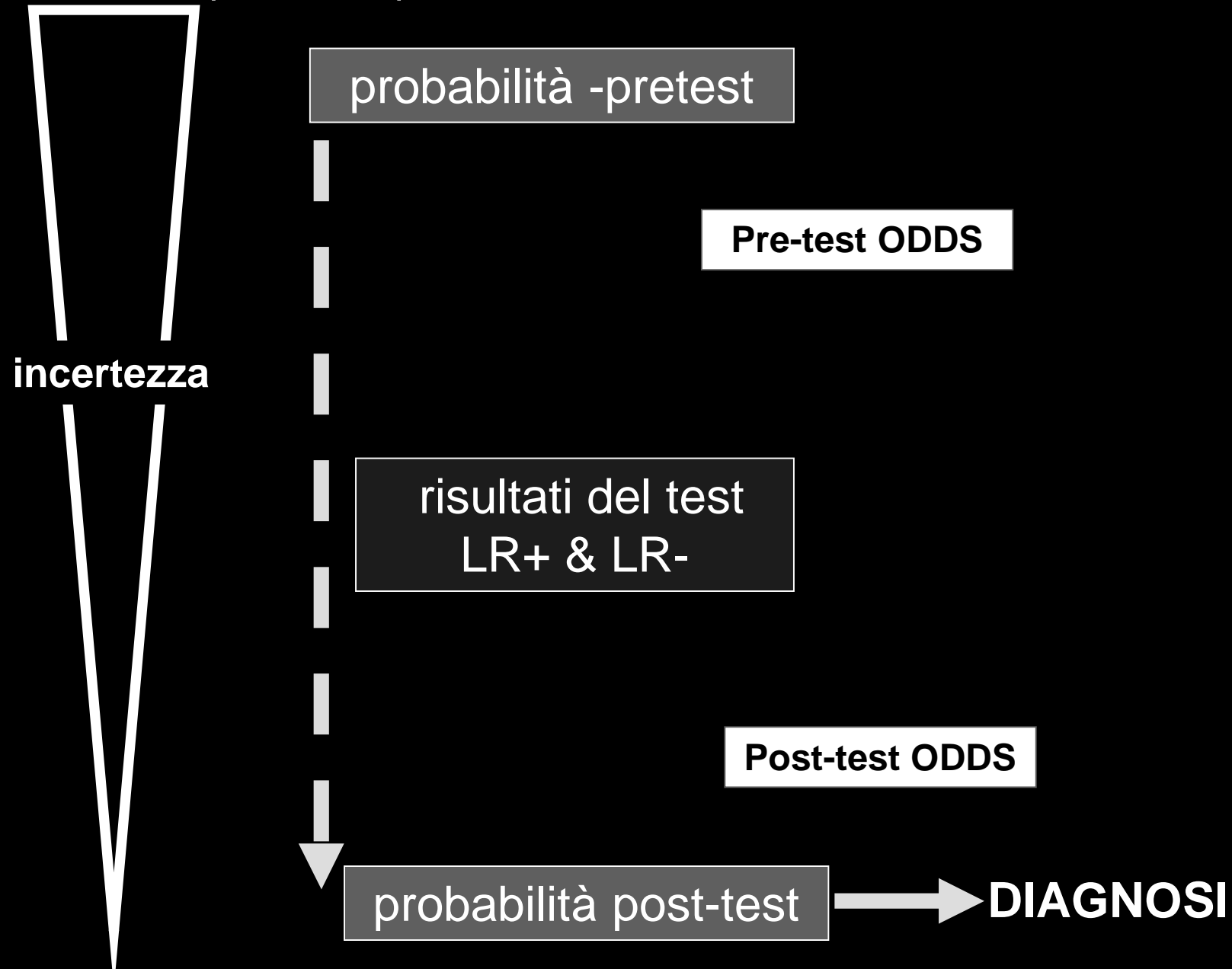
*Quando senti rumori di
zoccoli, non pensare solo
alle zebre*

per prevalenza

Tenendo conto della



La valutazione soggettiva (opinione) su quanto una ipotesi sia probabile è indispensabile per stimare l'effetto di una nuova informazione

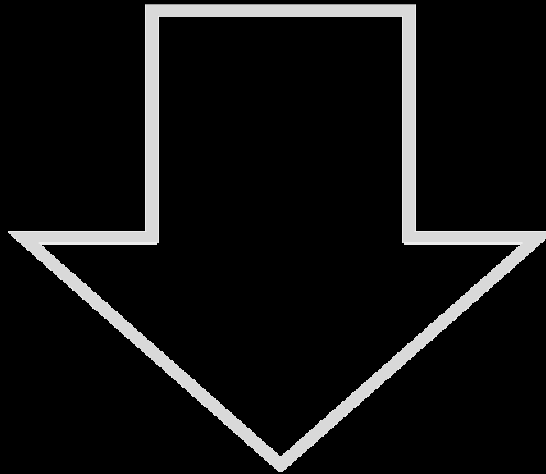


Immagina

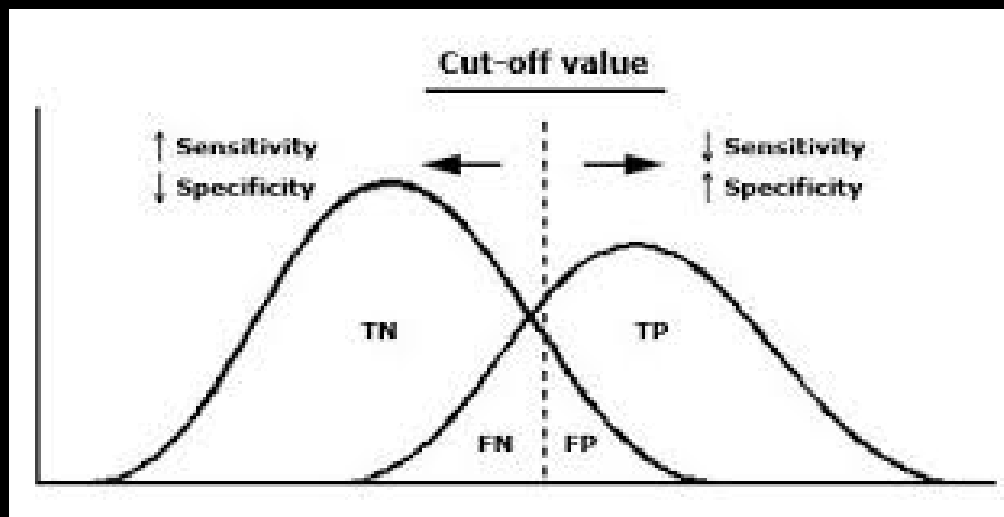


un test per la diagnosi di una malattia :

- sempre positivo nei pazienti con quella malattia
- mai positivo nei pazienti senza quella malattia



Per fare la diagnosi non sarebbe necessaria una valutazione clinica :
Basterebbe conoscere il risultato del test

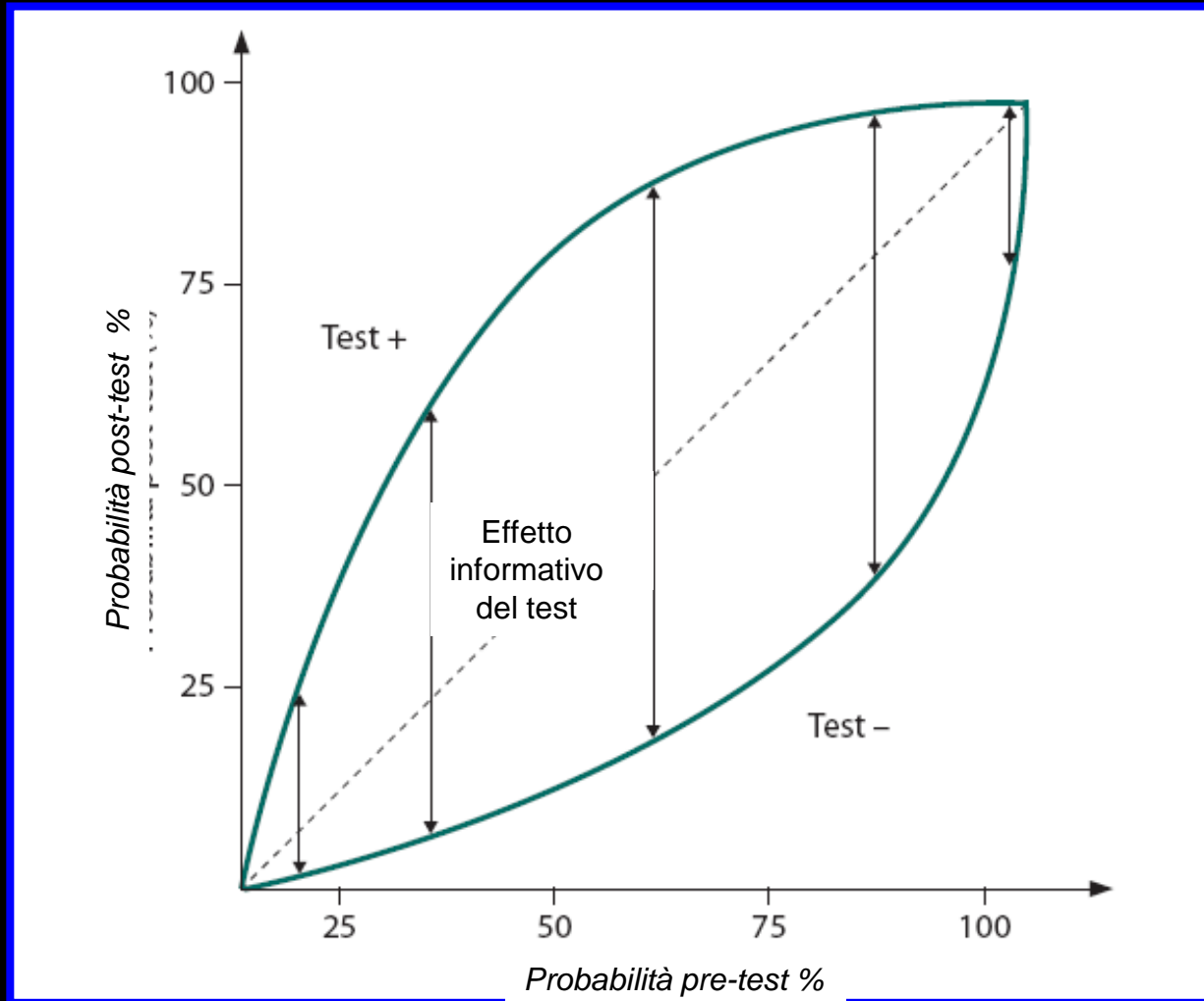


I test diagnostici non sono perfetti e producono sempre un certo numero di **RESULTATI FALSI**

tdi fatto non ci sono segni o test patognomonic

...e proprio perché i test sono imperfetti si deve misurarne l'**ACCURATEZZA**

Accuratezza diagnostica = la proporzione di **RISULTATI VERI** (non falsi)



> 25%

< 75%

**a buone domande
buone risposte**

Cosa ci facciamo con
tutte queste
probabilità?



Quale livello di probabilità (o di incertezza)
è sufficiente per decidere ?

In modo informale ed intuitivo:

quando possiamo
accettare le
conseguenze
dell'errore

Fare diagnosi

ESCLUDERE

CONFERMARE

0 %

100 %

ulteriori informazioni
non cambierebbero la
DECISIONE di agire
come se il paziente non
avesse la malattia

ulteriori
informazioni
sono necessarie
(altri test)

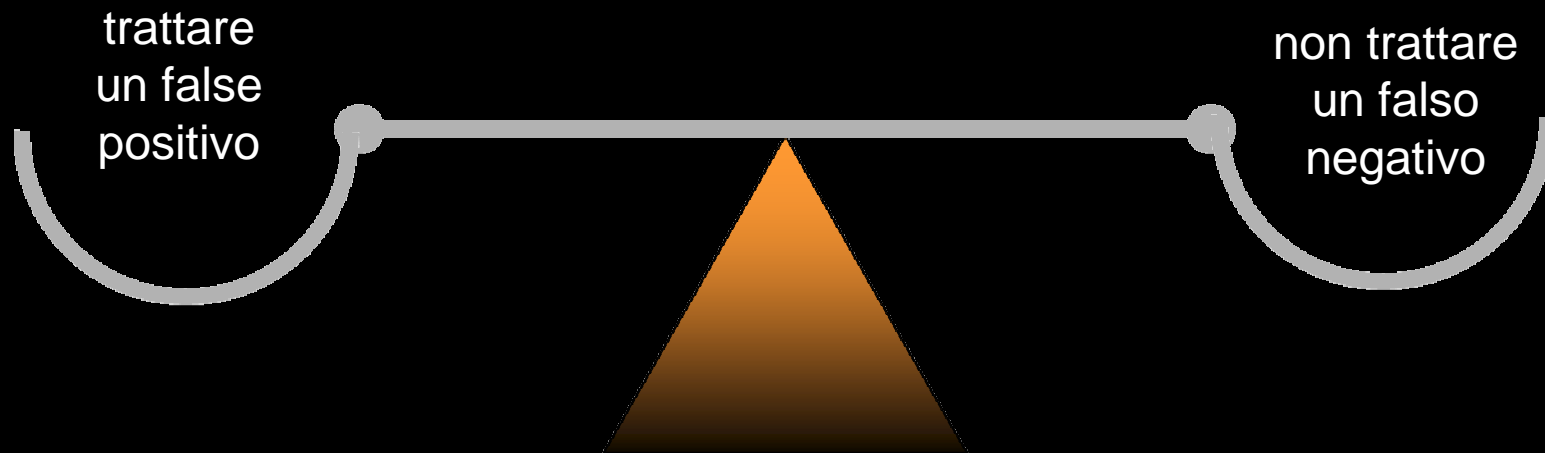
ulteriori informazioni
non cambierebbero
la DECISIONE di agire
come se il paziente
avesse la malattia

Il livello accettabile di INCERTEZZA
dipende dal possibile danno in caso di errore .
Sarebbe meglio sottoporre a terapia
un paziente falso positivo
o non trattare un falso negativo?

the penalty di sbagliare

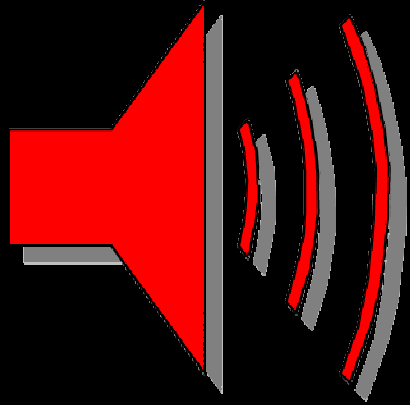


É meglio (o meno peggio) :



EVIDENCE BASED MEDICINE:

movimento culturale ANTIAUTORITARIO



Burn your old textbook!

What we talk about when we talk about EBM

The conscientious and judicious use
of current **BEST EVIDENCE**
from clinical care research
in the management of
INDIVIDUAL PATIENTS

(D L Sackett BMJ 1996)

LA GERARACHIA DELLE EVIDENZE

STUDI

Revisioni sistematiche e metanalisi

Trial randomizzati controllati

Osservazionali di coorte

Osservazionali su serie di casi

Case report

Parere di esperti, editoriali

RISULTATI

Mortalità globale

Mortalità secondaria alla malattia

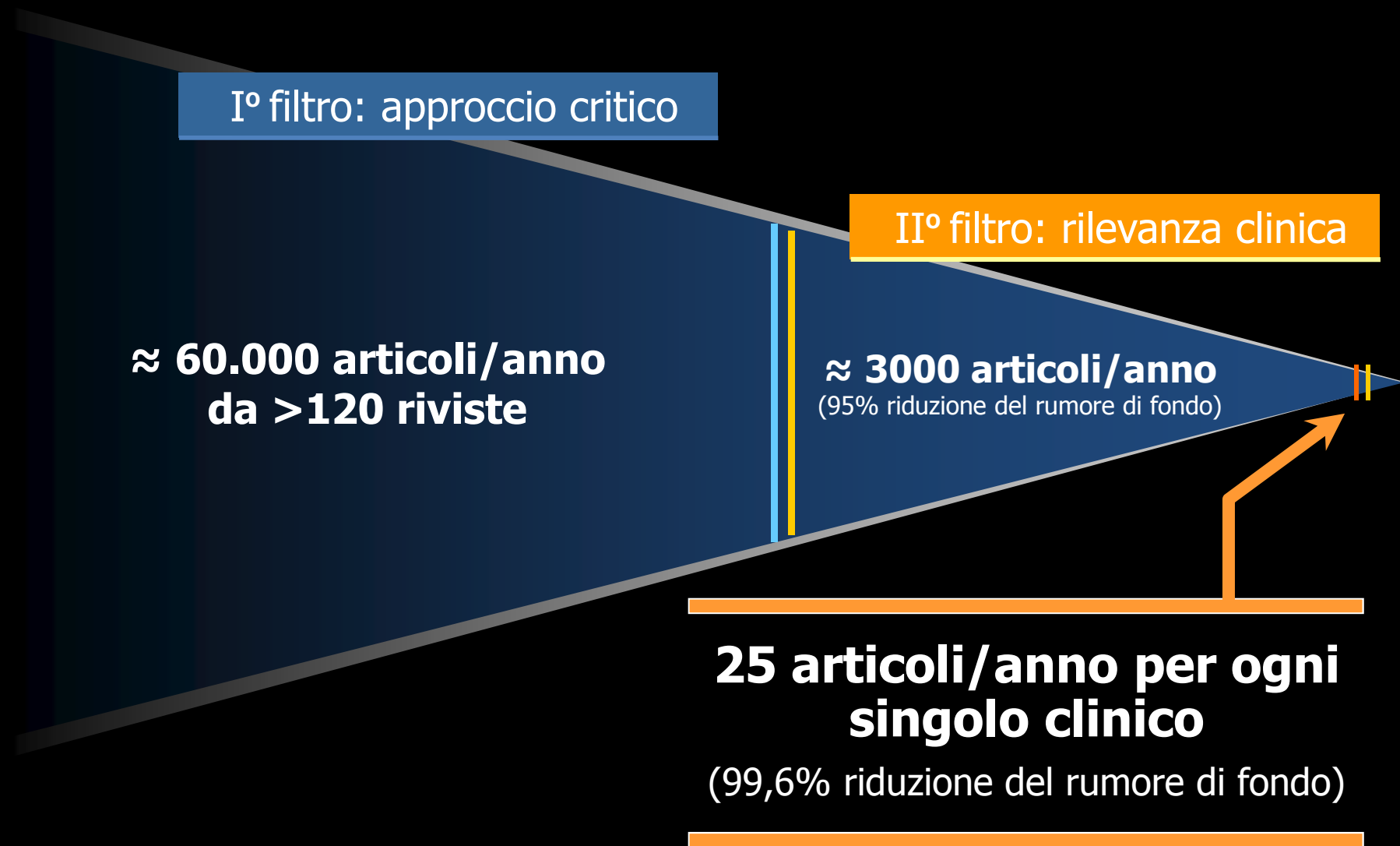
Complicanze della malattia

Diagnosi di malattia

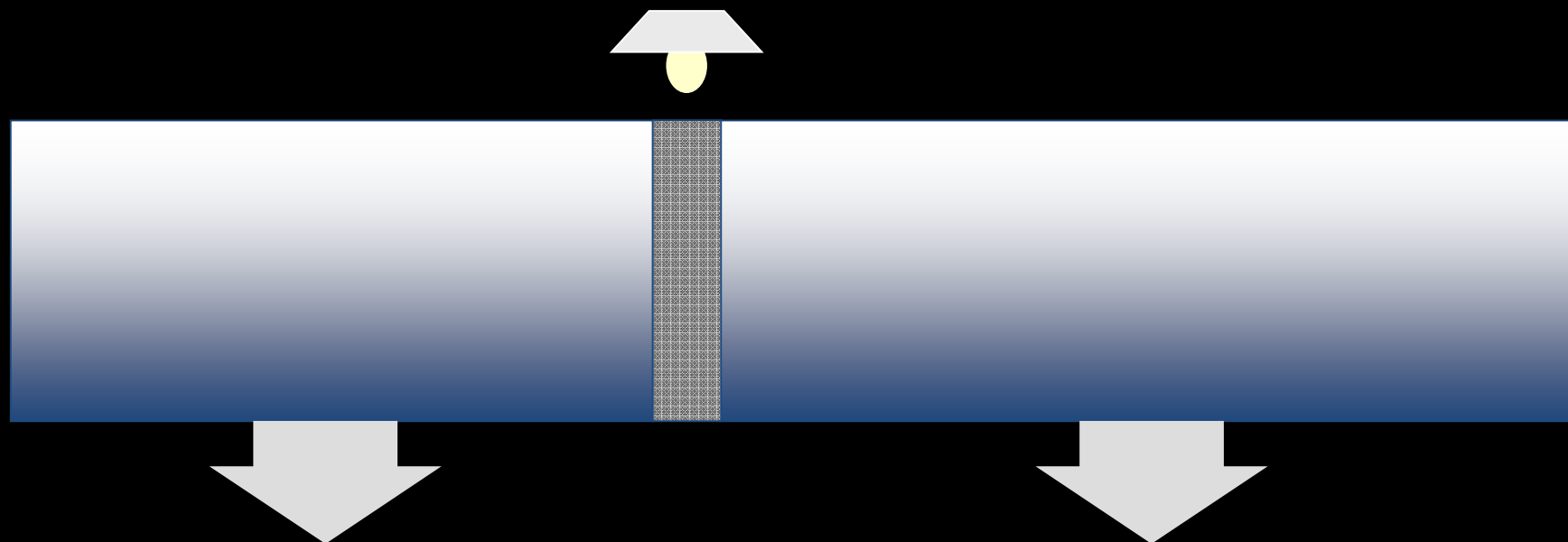
Miglioramento dei test

Riduzione dei fattori di rischio

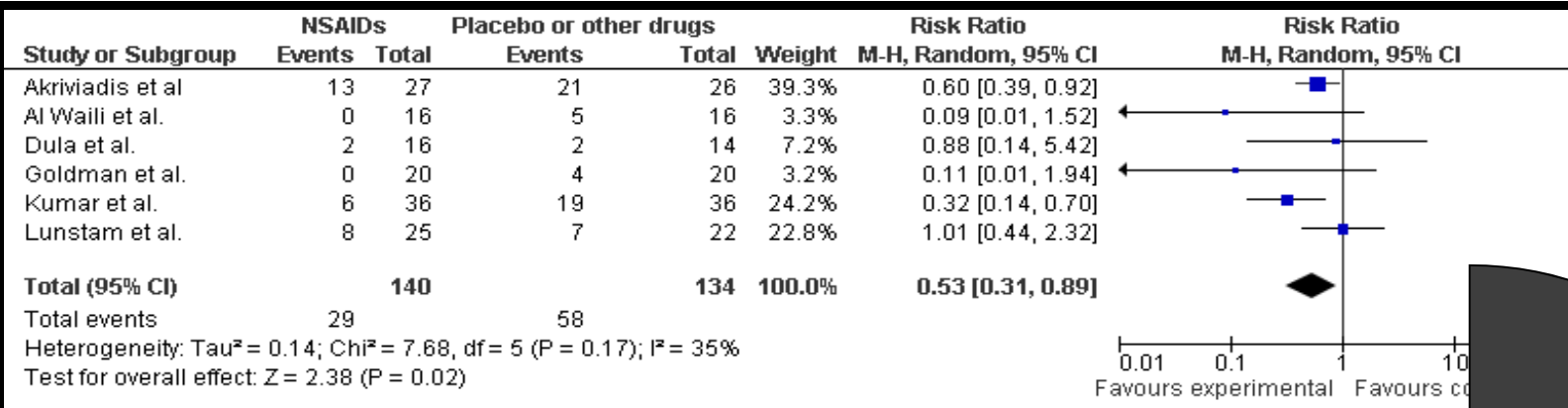
Selezione degli studi clinicamente rilevanti



Limiti della ricerca scientifica e delle evidenze disponibili



Aree grigie: settori della pratica clinica per i quali
evidenze incomplete o contraddittorie
(mancata pianificazione della ricerca)

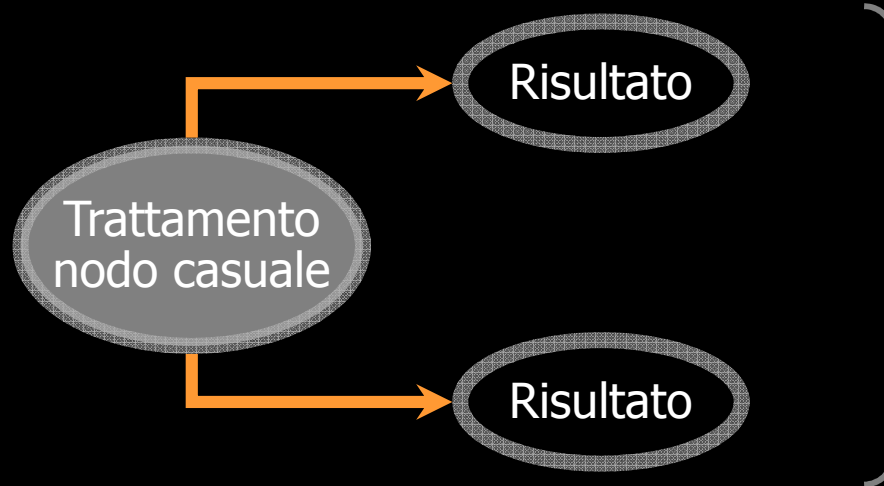


0.01 0.1 1 10
Favours experimental Favours control



..al singolo paziente

Il trattamento come nodo casuale



RISULTATI con diversa

- Probabilità
- Valore (beneficio/danno)

Il risultato del trattamento nel singolo paziente dipende dal caso.
È possibile definire solo la probabilità di risposta.

La scelta tra due trattamenti è di fatto una scelta
tra due probabilità di risposta.

- condizioni sperimentali ideali, non cliniche
- correttezza del disegno dello studio
- annullamento di tutte le possibili variabili tranne quelle in esame
- massima omogeneità dei dati

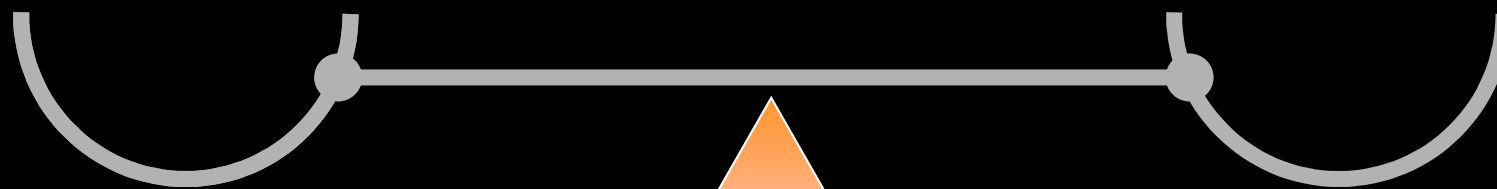
Ottenere risultati precisi e ripetibili

VALIDITÀ INTERNA
efficacia teorica
(efficacy)

- contesto clinico rilevante
- minore selezione dei pazienti
- comorbidità consentita
- condizioni sperimentali reali non ideali
- non selezione dei centri di studio

Ottenere la trasferibilità dei risultati

VALIDITÀ ESTERNA
efficacia reale
(effectiveness)

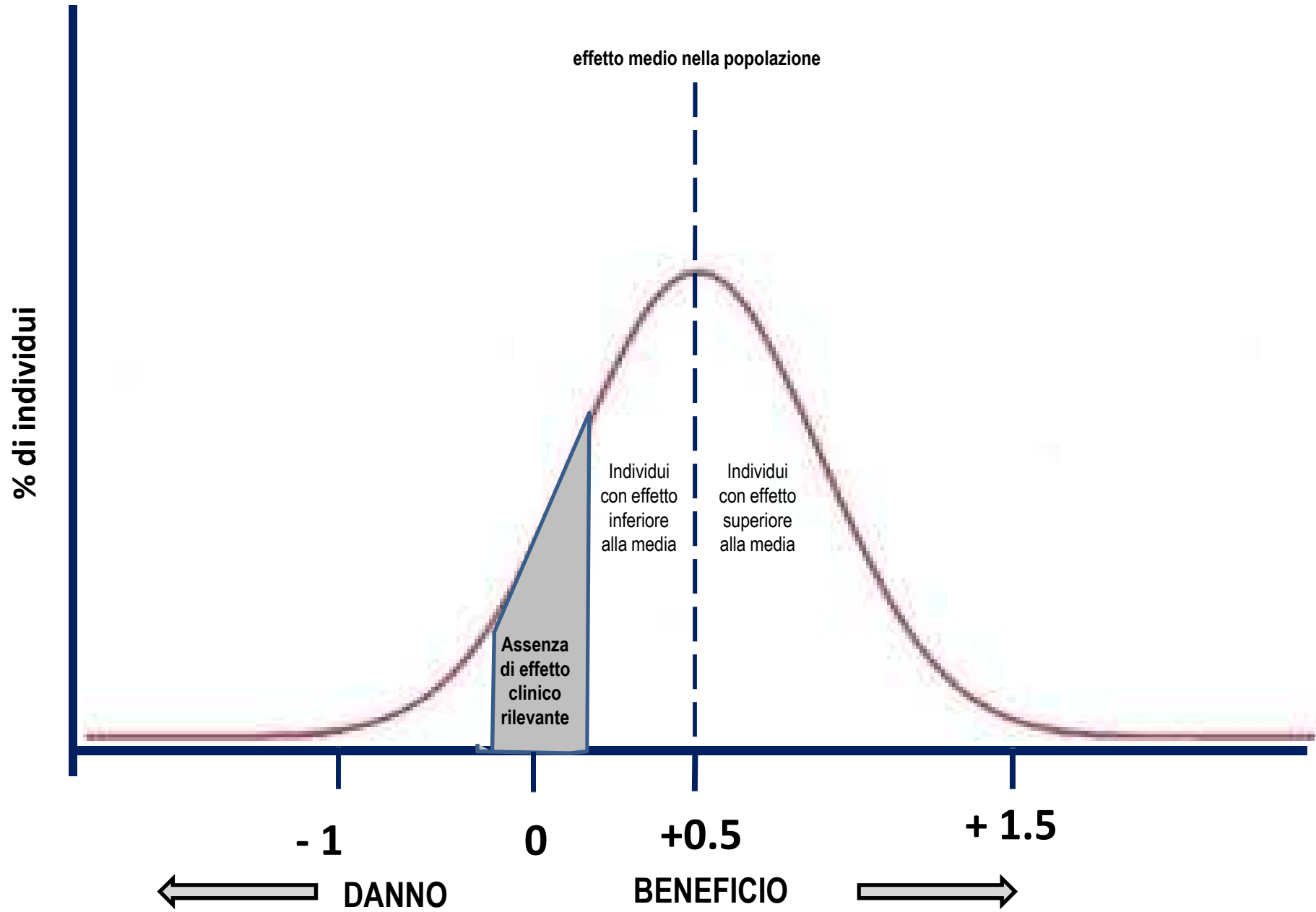


RCT e benefici del trattamento

Gli RCT sono adeguati per definire i benefici del trattamento

L'allocazione randomizzata consente infatti di evitare la prescrizione selettiva del trattamento che comprometterebbe la comparazione. Tale problema, noto come confondimento per indicazione, è invece tipico degli studi osservazionali

L'effetto del trattamento , IL BENFICIO , è quello MEDIO .



Reazioni avverse al trattamento

- Sono in genere sconosciute e non del tutto anticipabili. Se anche sono note, rimangono comunque del tutto imprevedibili per il singolo paziente.
 - Sono rare ($<1/1000$) e richiederebbero campioni molto numerosi (>3000) per poter essere riconosciute.
 - Metanalisi e studi osservazionali forniscono risultati comparabili.
-

Risultati surrogati e clinicamente rilevanti

Trattamento	Condizione	Risultato surrogato	Risultato clinico
Fluoride	Osteoporosi	Aumento della densità ossea	Incremento delle fratture
Farmaci antiaritmici	Decorso dopo infarto miocardico	Riduzione delle anomalie all'ECG	Incremento della mortalità
Interferon β	Sclerosi multipla	Riduzione del 70% delle lesioni alla MRI	Non effetti convincenti sulla disabilità
Milrinone	Scopenso cardiaco	Aumentata tolleranza allo sforzo	Incremento della mortalità
Ibopamina	Scopenso cardiaco	Miglioramento della frazione di eiezione	Incremento della mortalità

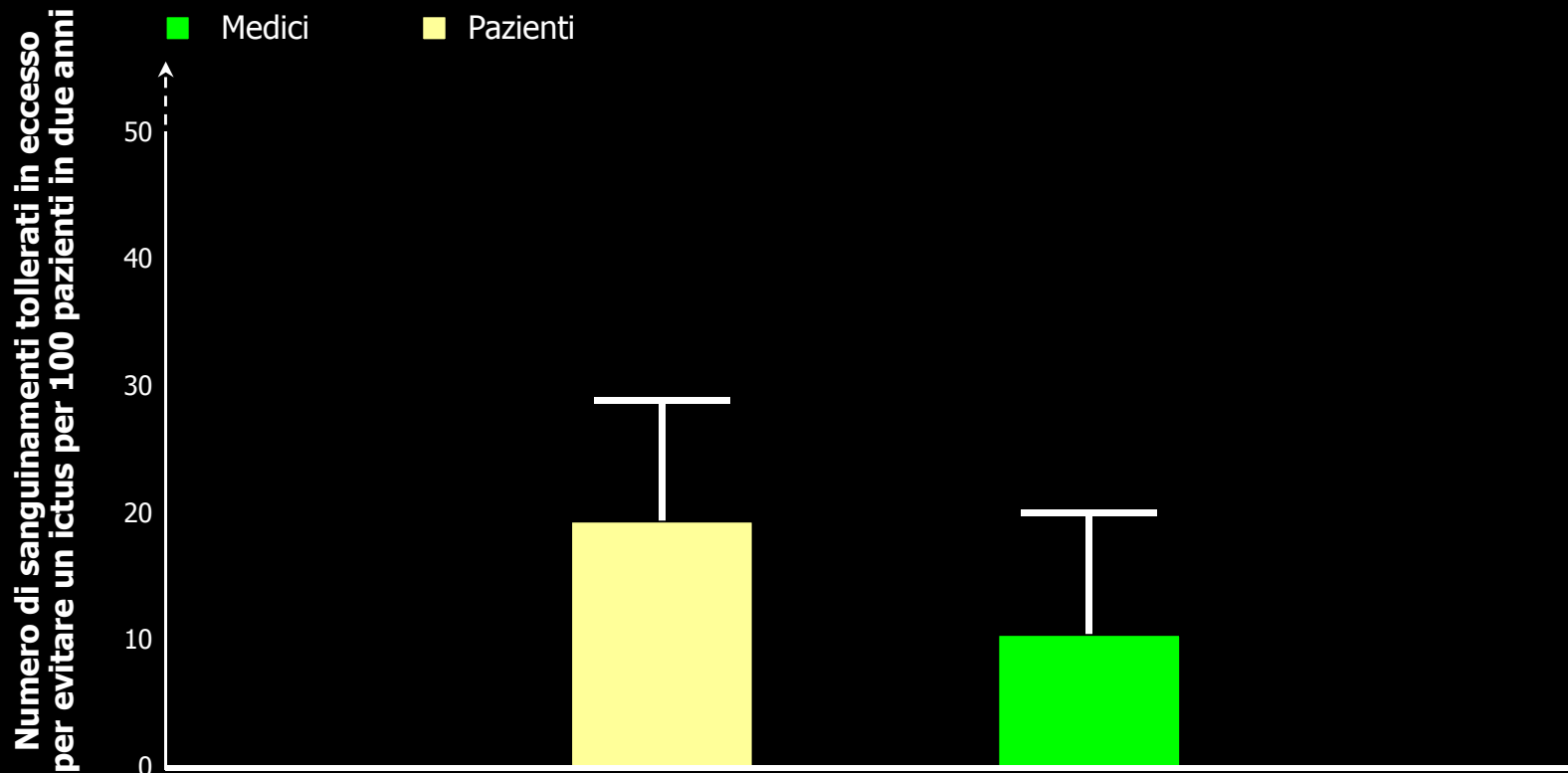
Risultati surrogati e clinicamente rilevanti

RISULTATI



Anche risultati clinici come il decesso o l'ospedalizzazione devono essere pesati in base alle preferenze del paziente

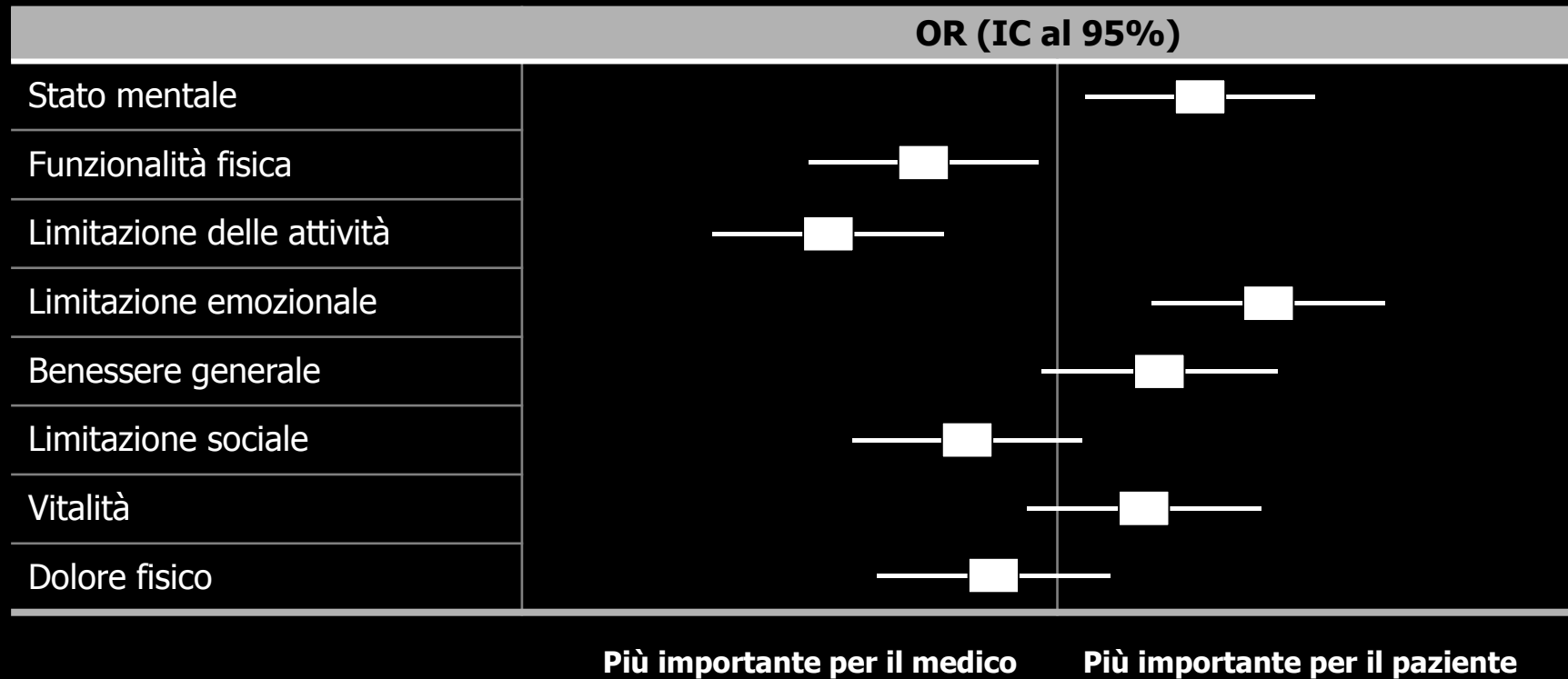
Discrepanza tra pazienti e medici nella valutazione dei risultati (I)



Il numero massimo di sanguinamenti tollerati in eccesso per evitare un ictus per 100 pazienti in due anni in caso di terapia con warfarin è risultato di 10,3 (± 7,1) per i medici e di 17,4 (± 7,1) per i pazienti; $p < 0,001$.

Discrepanza tra pazienti e medici nella valutazione dei risultati (II)

Importanza relativa dei singoli componenti della qualità di vita per i pazienti con sclerosi multipla rispetto ai loro medici curanti



Cosa hanno prodotto >20 anni di EBM ?

- ✓ Ha prodotto linee guida;
- ✓ insegnato a definire meglio il quesito clinico e a cercarne la soluzione negli studi scientifici ;
- ✓ trasformato la ricerca e la valutazione delle evidenze in un obbligo morale ;
- ✓ identificato le aree grigie e stimolato la ricerca clinica;
- ✓ favorito la diffusione e la comprensione di concetti essenziali di epidemiologia e statistica., che sono almeno in parte entrati nel ragionamento clinico. .

- ✓ difficoltà a tradurre i risultati degli RCT nella pratica clinica : da popolazioni ad individui ;
- ✓ enfasi sulla validità interna degli studi che ne compromette la validità esterna;
- ✓ sottovalutazione della DIAGNOSI: la diagnosi è data come acquisita e solo citata per introdurre i trattamenti e le relative evidenze; di fatto i criteri diagnostici sembrano coincidere con quelli di arruolamento nei trials;
- ✓ ignorato il momento della generazione delle ipotesi ;
- ✓ valutate solo le misure di accuratezza dei test.

Le prove di efficacia (evidenze) della EBM possono aiutare a rendere più omogenee le decisioni cliniche e a ridurre l'errore, ma non ad abolirlo.

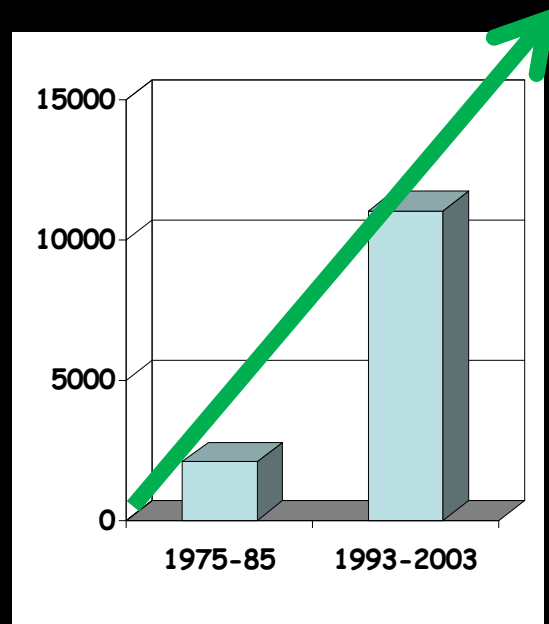


Linee guida

Le linee-guida sono:

- ✓ raccomandazioni sul trattamento appropriato e l'assistenza di individui con specifiche malattie e condizioni di rischio;
- ✓ sono basate sulla revisione sistematica delle migliori evidenze disponibili;
- ✓ si propongono come aiuto ai professionisti sanitari, ma non ne sostituiscono il sapere e le capacità.

Le linee-guida si moltiplicano dopo la nascita di EBM, rappresentano probabilmente il metodo più semplice per promuovere il passaggio da “opinion- based medicine” a “evidence-based medicine



LINEE GUIDA ed EBM

potenziale capacità di ridurre le variazioni inappropriate nella pratica clinica attraverso la traduzione della ricerca nella pratica con un possibile miglioramento della qualità e della sicurezza delle cure

STUDI

Revisioni sistematiche e metanalisi

Trial randomizzati controllati

Osservazionali di coorte

Osservazionali di serie

Parere di esperti, editoriali

RISULTATI

Mortalità globale

Mortalità secondaria alla malattia

Diagnosi di malattia

Miglioramento dei test

Riduzione dei fattori di rischio

LINNEE GUIDA
> 50% raccomandazioni basate su evidenze di bassa qualità
< 15% su evidenze di alta qualità

Evidence Underpinning the U.S. Government-Mandated Hemodynamic Interventions for Sepsis

A Systematic Review

7 interventi (141 compiti) ritenuti indispensabili per la gestione del paziente con sepsi.

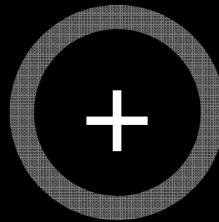
65 delle citazioni a supporto: nessuna dimostra che gli interventi raccomandati riducano la mortalità o altri outcome clinicamente rilevanti.

Studi successivi all'implementazione: solo due RCT e 18 osservazionali con alto rischio di bias , risultati ambigui.

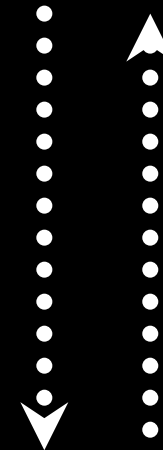
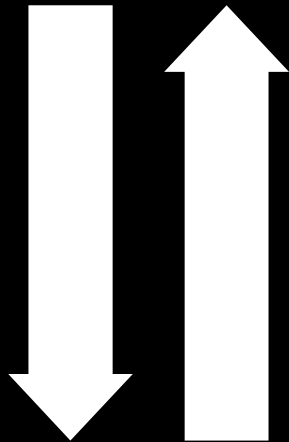
“Queste linee guida andrebbero considerate solo un punto di partenza strutturato per affrontare. L’approccio tipo libro di cucina per una sindrome complessa come la sepsi sembra davvero poco saggio e rischia di compromettere la attenta considerazione delle sfumature di ogni singolo caso”.

Relazione tra validità interna ed esterna

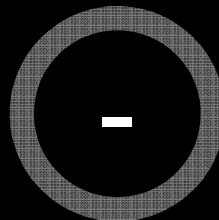
Validità interna



EFFICACIA teorica
efficacy



Validità esterna



EFFICACIA reale
effectiveness

Conflitti d'interesse



“The most widely discussed form of bias is financial”

su 192 AA di 44 LG, 1991-99:

- ✓ Il 59% degli AA di LG avevano rapporti d'interesse con ditte farmaceutiche i cui prodotti erano raccomandati nelle LG da essi elaborate
- ✓ Il 7% pensavano che i propri rapporti d'interesse avessero influenzato le raccomandazioni;
- ✓ il 19% pensavano che ne erano influenzate le raccomandazioni dei loro coautori

Concludendo

- ✓ la pratica clinica è caratterizzata dall'incertezza sulla diagnosi e sull'efficacia del trattamento nel singolo paziente;
- ✓ la medicina basata sulle evidenze è riuscita a ridurre l'eterogeneità delle decisioni mediche, ma solo in piccola parte la probabilità di errori cognitivi decisionali;
- ✓ le linee guida raccogliendo in modo sistematico le evidenze disponibili e deducendone raccomandazioni potrebbero rappresentare uno strumento di supporto per le decisioni cliniche, i loro limiti tuttavia sono sempre più evidenti e solo in parte correggibili

E' ormai impossibile immaginare una medicina che faccia a meno di linee guida e di supporti decisionali.

*Tuttavia per diventare un «buon clinico»
è probabilmente necessario imparare proprio*

*a guardare **oltre le regole**
quando la situazione lo richieda.*