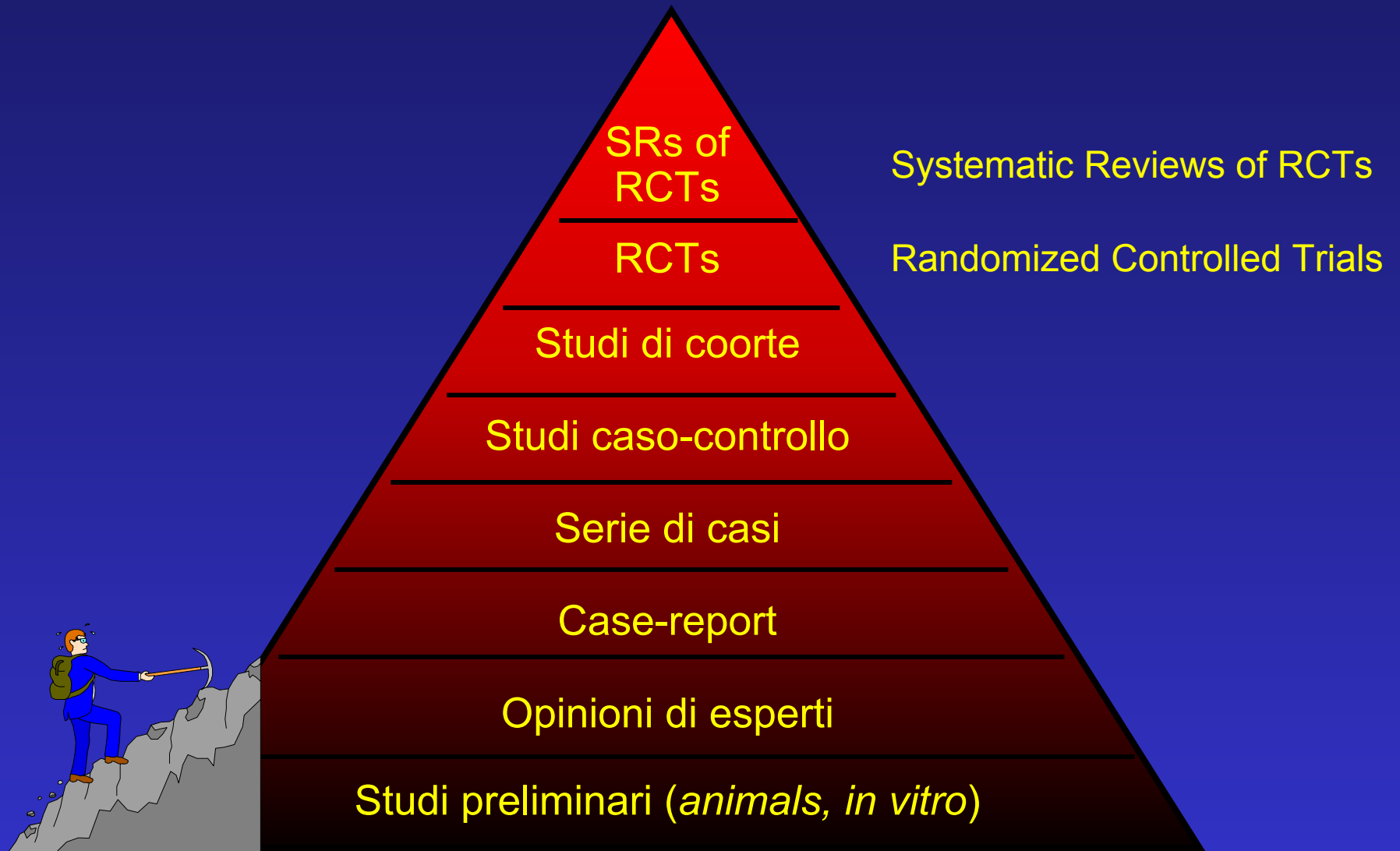


Corso Nazionale di Evidence-based Medicine sullo Scompenso Cardiaco

Savona, 25 gennaio 2002

**Antonino Cartabellotta
Massimo Annichiarico**

La “piramide” delle evidenze



E' possibile definire una "legenda" per classificare l'appropriatezza degli interventi sanitari?

1. Beneficial
2. Likely to be beneficial
3. Trade-off between harms and benefits
4. Unknown effectiveness
5. Unlikely to be beneficial
6. Ineffective or harmful

Clinical Evidence.

BMJ Publishing Group, 2002

1. Beneficial

- Clear evidence from good randomised controlled trials
- Clear evidence from high quality observational studies (RCTs inappropriate)

2. Likely to be beneficial

- Less well-established evidence of “benefit > harms”
 - single good but small RCT
 - from RCTs with weaker methods, outcomes or applicability
 - from observational studies where RCTs are inappropriate

Clinical Evidence.

BMJ Publishing Group, 2002

3. Trade-off between harms and benefits

- Trade-off between benefits and harms varies strongly among subgroups
- Decisions need to be tailored to individual circumstances and preferences

4. Unknown effectiveness

- Insufficient evidence of adequate quality to establish effectiveness

5. Unlikely to be beneficial

- As for *likely to be beneficial*, but evidence that “benefits are small” or “harms > benefit”

6. Ineffective or harmful

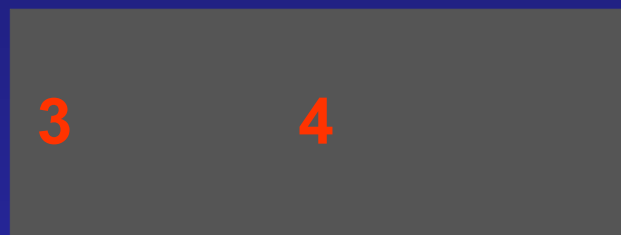
- Similar to *beneficial*, but the evidence is that “benefits are small”, or “harms > benefit”

Evidenze scientifiche e pratica clinica

Interventi efficaci



Zona grigia



Interventi inefficaci



Ricerca

PRATICA CLINICA

II

*Cartabellotta A, et al.
Ann It Med Int 1996*

What are the effects of treatments for symptomatic systolic heart failure?

- In pazienti con variabile gravità di scompenso cardiaco ed a differente eziologia e comorbidità.
- L'efficacia del trattamento può essere documentata versus:
 1. Nessun trattamento (o placebo)
 2. Altre opzioni terapeutiche

Quali end-point clinicamente rilevanti?

- Mortalità totale
- Mortalità cardiovascolare
- Morbilità
- Ospedalizzazione
- Qualità di vita
 - short term
 - a 5 anni

Scenario Clinico

- Il signor Luigi, 77 anni, è un impiegato di banca in pensione, moderato fumatore (20 sigarette/die), con storia di ipertensione lieve non trattata
- Nell'agosto del 2001, episodio di IMA anteriore, classe Killip III, con frazione di eiezione residua del 28%. Alla scintigrafia, non ischemia inducibile da stress farmacologico
- Il paziente viene dimesso in classe NYHA II, con la seguente terapia: ASA 100 mg/die, lisinopril 5 mg/die, felodipina 10 mg/die

CLINICAL QUESTIONS



1. Quale tra i seguenti farmaci non avresti prescritto?

1. ASA
2. ACE-inibitore
3. Calcio-antagonista
4. Avrei prescritto gli stessi farmaci

Calcium channel blockers

compared with placebo

N 3 RCTs
1790 people

We found no good evidence of effectiveness in heart failure

drug	outcome	people	duration	EER	CER	RRR
amlodipine	death	1153	14m	39%	42%	8% (-6% to +21%)
felodipine	death	451		13%	13%	
diltiazem	death or transplant	186	24m	12%	17%	

Other studies have found increased symptoms or mortality in people with severe heart failure after myocardial infarction.

In the largest study people were NYHA III-IV

⇒ **Unlikely to be beneficial**

2. Quale tra i seguenti farmaci avresti aggiunto?

1. Spironolattone
2. Beta-bloccante
3. Sartanico
4. Digitale
5. Furosemide
6. Non avrei aggiunto altri farmaci

β -blockers compared with placebo

Σ (1998)
18 RCTs + 2 RCT
3023 people
1.5-44 months

β -blockers added to ACE inhibitors reduce mortality in moderate heart failure

drug	harms	source	people	NYHA	months	EER	CER	RRR	NNT
various	mortality	SR	3023	II-III	1.5-44	8%	12%	37% (21% to 50%)	23 (17 to 50)
bisoprolol	mortality	RCT-1	2647	III-IV	16	12%	17%	32% (18% to 44%)	18 (14 to 33)
metoprolol	mortality	RCT-2	3991	II-IV	12	7.3%	10.8%	33% (18% to 45%)	28 (21 to 53)

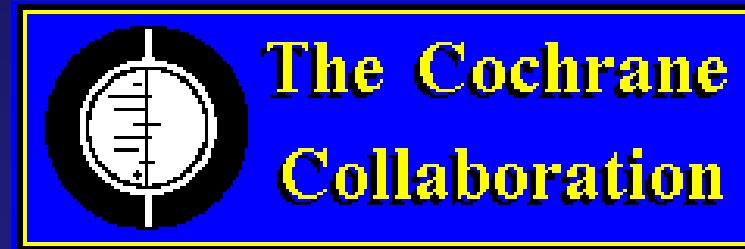
no evidence of worsening heart failure, bradycardia or hypotension
drug discontinuation more common with placebo than β -blocker

*Problems: The SR excluded RCTs after myocardial infarction
57% of the people in the SR had idiopathic dilated cardiomyopathy
The effectiveness in NYHA class IV needs clarification
RCTs comparing β -blockers are in progress*

⇒ **Beneficial**

Narrative vs Systematic Reviews

- Le revisioni tradizionali, oltre ad avere obiettivi molto ampi, non sono basate su una ricerca sistematica delle evidenze disponibili, ma su una loro selezione legata a diversi fattori: reperibilità, accessibilità linguistica, sintonia con le idee dell'autore
- Nelle revisioni sistematiche un protocollo esplicito definisce un preciso obiettivo e descrive fonti e metodi utilizzati per ricercare, selezionare e sintetizzare gli studi originali.



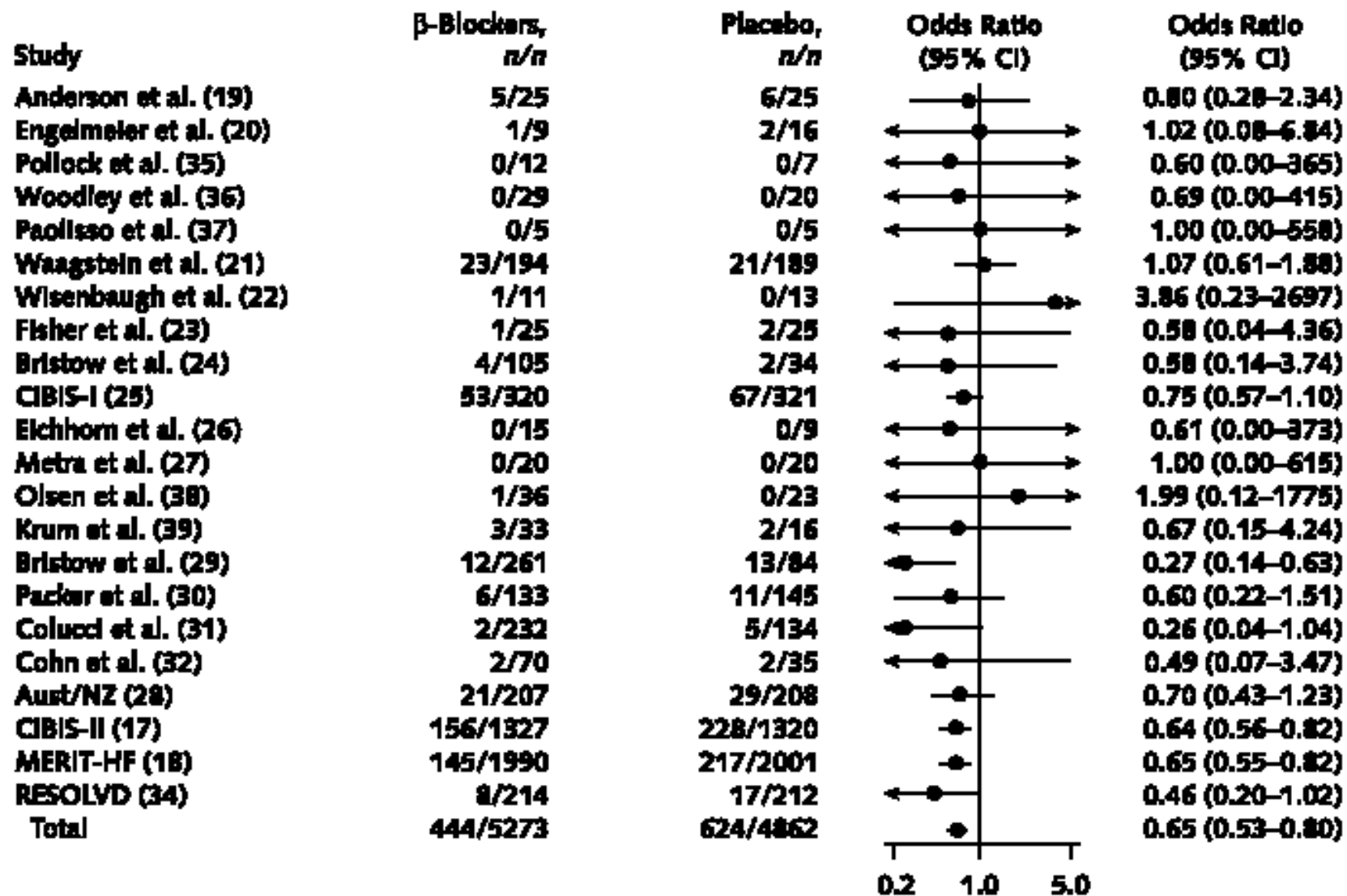
“Preparare, aggiornare e disseminare revisioni sistematiche degli studi clinici controllati sugli effetti dell’assistenza sanitaria e, laddove non sono disponibili studi clinici controllati, revisioni sistematiche delle evidenze comunque esistenti”

Chalmers I, et al. BMJ 1992

Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL

Beta-blockers in congestive heart failure.
A Bayesian meta-analysis.

Ann Intern Med 2001;134:550-60



Scenario Clinico

- “Non c’è nessuna informazione sull’assetto lipidico... Le hanno detto che deve smettere di fumare ? E la dieta? - osservò il medico curante del sig. Luigi.
- “Veramente avevano sempre molta fretta – ribadì il sig. Luigi - e poi il professore mi ha detto che ne potevamo parlare più con comodo se avessi preso un appuntamento nel suo ambulatorio”
- “ Non le hanno nemmeno detto che deve fare dell’esercizio fisico ? “
- “Assolutamente no!”

CLINICAL QUESTIONS



3. Interventi multidisciplinari (versus assistenza convenzionale)

Including nutrition advice, counselling, patient education, and exercise training

1. Beneficial
2. Likely to be beneficial
3. Trade-off between harms and benefits
4. Unknown effectiveness
5. Unlikely to be beneficial
6. Ineffective or harmful

Multidisciplinary interventions

Σ 1998
7 RCTs
1164 people

(including nutrition advice, counselling, patient education, and exercise training) v
conventional care alone

mortality	no evidence available																					
quality of life	improved in trials that reported them																					
functional capacity																						
patient satisfaction																						
compliance (diet, medication)																						
patient knowledge																						
hospital re-admission over 1-6 months	conflicting results between 4 small RCTs and 1 larger RCT																					
<table border="1"> <thead> <tr> <th>RCTs</th> <th>people</th> <th>EER</th> <th>CER</th> <th>ARR</th> <th>RRR</th> <th>NNT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4</td> <td>543</td> <td>31%</td> <td>45%</td> <td>14% (6% to 21%)</td> <td>31% (13% to 47%)</td> <td>7 (5 to 17)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>504</td> <td>52%</td> <td>42%</td> <td>-11% (-19% to -2%)</td> <td>-26% (-46% to -5%)</td> <td>-9 (-20 to -2)</td> </tr> </tbody> </table>	RCTs	people	EER	CER	ARR	RRR	NNT	4	543	31%	45%	14% (6% to 21%)	31% (13% to 47%)	7 (5 to 17)	1	504	52%	42%	-11% (-19% to -2%)	-26% (-46% to -5%)	-9 (-20 to -2)	
RCTs	people	EER	CER	ARR	RRR	NNT																
4	543	31%	45%	14% (6% to 21%)	31% (13% to 47%)	7 (5 to 17)																
1	504	52%	42%	-11% (-19% to -2%)	-26% (-46% to -5%)	-9 (-20 to -2)																
harms	no evidence available																					

*Problems: evidence from small studies, highly selected patients, usually in academic centres
systematic review excluded the larger RCT that found different effects
interventions varied among studies
studies lasted less than 6 months*

⇒ **Likely to be beneficial**

Scenario Clinico

- Il signor Luigi ritorna dal medico curante con gli esami di laboratorio:
 - Colesterolo totale 210 mg%
 - Colesterolo LDL 135 mg%
 - Trigliceridi 240 mg%
 - Glicemia 89 mg%

- Il medico prescrive atorvastatina 20 mg/die

CLINICAL QUESTIONS



5. Cosa avresti prescritto?

1. Lo stesso farmaco (atorvastatina)
2. Un'altra statina
3. Un fibrato
4. Nessun trattamento farmacologico

Pedersen T, Gaw A

Statins: similarities and differences

Am J Manag Care 2001;7(5 Suppl):S132-7

- The number of statins available to physicians continues to grow, leading to the question: Are all statins alike?
- Comparisons of side effects and safety profiles and the dose-response relationship among the different drugs show similar results.
- On the other hand, the molecular structures of the newer statins are not similar and could have an effect on the mechanism of action of the compounds.
- Differences in metabolism also suggest the possibility of serious drug-drug interactions

La costruzione delle prove di efficacia

- Per ottenere la registrazione di un nuovo farmaco l'azienda produttrice deve documentarne l'efficacia attraverso *Randomised Controlled Trials* (RCTs).
- Dopo che grandi (e costosi) RCTs hanno fornito adeguate prove di efficacia su esiti rilevanti, il vantaggio a “sfruttare” la scia di questi risultati, spinge l'industria a sintetizzare altre molecole della stessa classe farmacologica.
- Grazie a studi (molto meno costosi) condotti su end-point surrogati, viene dimostrata l'efficacia del nuovo farmaco e “guadagnata” la registrazione.

La costruzione delle prove di efficacia

Grandi RCTs sulle statine con end-point rilevanti

	Prevenzione primaria	Prevenzione secondaria	Sindromi coronariche acute
Simvastatina	-	4S	-
Pravastatina	WOSCOPS	CARE, LIPID	-
Lovastatina	AFCAPS/TexCAPS	-	-
Cerivastatina	-	-	-
Fluvastatina	-	-	-
Atorvastatina	-	-	MIRACL

La costruzione delle prove di efficacia

- Diversi RCTs hanno documentato l'efficacia delle statine capostipiti nel ridurre mortalità ed eventi cardiovascolari non fatali
- Per i farmaci più recenti esistono, invece, solo prove di efficacia su end-point surrogati (↓ colesterolo).
- All'interno della stessa classe terapeutica, i farmaci più innovativi, rispetto ai “capostipiti”, hanno prove di efficacia “meno robuste” ed il loro utilizzo in larga scala può mettere in evidenza spiacevoli sorprese.

La costruzione delle prove di efficacia

Farmaco	End-point Surrogato	End-point rilevante	↑ Rischio trattati	RCT
Encaidine, flecainide	SI	NO	SI	CAST
Ibopamina	SI	NO	SI	PRIME II
Terapia sostitutiva ormonale	SI	NO	SI	HERS
Doxazosina	SI	NO	SI	ALLHAT
Losartan	SI	NO	?	ELITE II

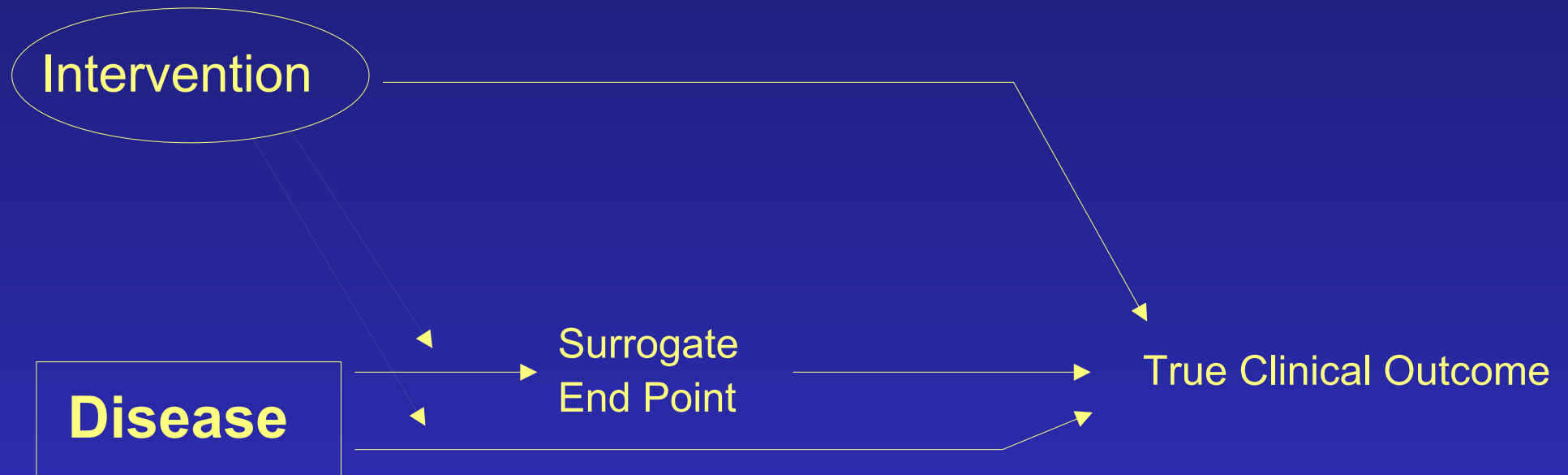
Psaty BM, Weiss NS, Furberg CD, et al.

Surrogate end points, health outcomes,
and the drug-approval process for
the treatment of risk factors for
cardiovascular disease.

JAMA 1999;282:786-90

Surrogate End Points in Clinical Trials

Are We Being Misled?



Fleming T, et al. Ann Intern Med 1996

**Executive Summary of the Third Report
of the National Cholesterol Education Program
(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation,
and Treatment of High Blood Cholesterol
in Adults (Adult Treatment Panel III)**

JAMA, May 2001

Table 5. LDL Cholesterol Goals and Cutpoints for Therapeutic Lifestyle Changes (TLC) and Drug Therapy in Different Risk Categories*

Risk Category	LDL Goal (mg/dL)	LDL Level at Which to Initiate Therapeutic Lifestyle Changes (mg/dL)	LDL Level at Which to Consider Drug Therapy (mg/dL)
CHD or CHD risk equivalents (10-year risk >20%)	<100	≥100	≥130 (100-129: drug optional)†
2+ Risk factors (10-year risk ≤20%)	<130	≥130	10-year risk 10%-20%: ≥130 10-year risk <10%: ≥160
0-1 Risk factor‡	<160	≥160	≥190 (160-189: LDL-lowering drug optional)

*LDL indicates low-density lipoprotein; CHD, coronary heart disease.

†Some authorities recommend use of LDL-lowering drugs in this category if an LDL cholesterol level of <100 mg/dL cannot be achieved by therapeutic lifestyle changes. Others prefer use of drugs that primarily modify triglycerides and HDL, eg, nicotinic acid or fibrates. Clinical judgment also may call for deferring drug therapy in this subcategory.

‡Almost all people with 0-1 risk factor have a 10-year risk <10%; thus, 10-year risk assessment in people with 0-1 risk factor is not necessary.

Scenario Clinico

- Nell'ottobre del 2001, a causa di una ingravescente dispnea da sforzo e la comparsa di edemi declivi, il sig. Luigi ritorna dal suo medico curante.
- Obiettivamente: rantoli crepitanti ad entrambe le basi polmonari, edemi declivi 2+/4+, distensione giugulare, galoppo con presenza di 3° tono
- Il medico curante decide di inviare il sig. Luigi in pronto soccorso

CLINICAL QUESTIONS



6. Ritieni corretta, in relazione al quadro clinico, la decisione di ospedalizzare il paziente?

1. Sì
2. No
3. Non so

Tabella XX. Indicazioni all'ospedalizzazione del paziente con diagnosi sospetta o certa di scompenso cardiaco.

Edema polmonare o dispnea a riposo con ortopnea
Anasarca o severi edemi declivi con segni di grave congestione venosa (turgore giugulare, epatomegalia) e/o oligoanuria
Ipotensione arteriosa (pressione sistolica \leq 80 mm Hg) o sincope
Aritmie minacciose (extrasistolia ventricolare frequente, tachicardia ventricolare)
Evidenza clinica o strumentale di ischemia miocardica
Malattie concomitanti aggravanti lo scompenso
Refrattarietà alla terapia farmacologica orale
Inadeguata assistenza domiciliare

Linee Guida ANMCO-SIC-ANCE, 1997

7. Secondo te, quale decisione terapeutica ha maggiormente condizionato il peggioramento del quadro clinico?

1. La mancata prescrizione del beta-bloccante
2. Il calcio antagonista (felodipina)
3. Il dosaggio dell'ACE inibitore (lisinopril 5 mg/die)
4. Non so

HEALTH POLICY QUESTIONS



8. La tua Azienda vuole attivare un programma di disease management per i pazienti con scompenso cardiaco.

Qual è la tua posizione a riguardo?

1. Sei assolutamente favorevole
2. Sei d'accordo, ma hai alcune riserve
3. Sei contrario
4. Non ti pronunci

Disease management

- 1) Base di conoscenze che **consentano di quantificare il carico economico** di una data patologia e le linee-guida che indichino le cure appropriate, i soggetti che devono erogarle, in quale contesto devono essere erogate per ogni parte del processo
- 2) un sistema che eroga cure senza le abituali barriere fra le specializzazioni e le strutture
- 3) un processo di miglioramento continuo che sviluppi la base delle conoscenze, le linee-guida e l'organizzazione che eroga le cure

McAlister FA, Lawson FM, Teo KK, Armstrong PW.

**A systematic review of randomized
trials of disease management programs
in heart failure**

Am J Med 2001;110:378-84

METHODS

- Searching Medline 1966 to 1999, Embase 1980 to 1998, Cinahl 1982 to 1999, Sigle 1980 to 1998, the Cochrane Controlled Trial Registry, the Cochrane Effective Practice and Organization of Care Study Registry
- Searching bibliographies of published studies.
- Contact with experts in the field.

- Studies were selected and data extracted independently by two investigators, and summary risk ratios (RR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated using both the random and fixed effects models.

McAlister FA, et al. Am J Med 2001

RESULTS

- 11 trials (involving 2,067 patients with heart failure)
- DM programs were cost saving in 7 of the 8 trials and also appeared to have beneficial effects on prescribing practices.
- Hospitalizations, but not all-cause mortality, were reduced by the programs.
- There were considerable differences in the effects of various interventions on hospitalization rates
- Specialized follow-up by a multidisciplinary team led to a substantial reduction in the risk of hospitalization, whereas trials employing telephone contact with improved coordination of primary care services failed to find any benefit

CONCLUSION

- Disease management programs for the care of patients with heart failure that involve specialized follow-up by a multidisciplinary team reduce hospitalizations and appear to be cost saving.
- Data on mortality are inconclusive.
- Further studies are needed to establish the incremental benefits of the different elements of these programs.

HEALTH POLICY QUESTIONS



9. La tua Azienda ha richiesto a tutte le UU.OO. di inserire, tra gli obiettivi di budget, l'implementazione di una linea guida. Cosa proponi?

1. Produciamo ex-novo linee guida aziendali
2. Adattiamo localmente una linee guida internazionale
3. Utilizziamo tout-court una linea guida internazionale
4. Non ti pronunci

Regione Emilia-Romagna

Agenzia sanitaria regionale

Centro di documentazione per la salute

LINEE GUIDA E GOVERNO CLINICO:
COME RICONCILIARE IL MEZZO
CON IL FINE?

Tabella 3. Qualità media - valutata sulla base dello score da 0 a 100 derivato dalla checklist AGREE - delle aree delle linee guida prodotte a livello aziendale

Area	Media	DS	Minimo	Massimo
obiettivo e motivazione	38.6	22.2	5.6	77.8
coinvolgimento parti in causa	16.0	12.9	0	50
rigore elaborazione	5.1	12.1	0	76.1
chiarezza	29.0	12.4	4	58.3
applicabilità	16.9	12.4	0	50

Il Sole 24 Ore Sanità & Management
aprile 2001

Ipotesi d'uso delle Lg Dalla definizione delle priorità alla verifica di efficacia

La guideline entra in azienda

di Antonino Cartabellotta *
e Alfredo Potena **

10. Nella selezione della linea guida di riferimento, quale, tra i seguenti elementi, condiziona maggiormente la tua scelta?

1. L'anno di pubblicazione
2. Il “prestigio” della società scientifica/agenzia governativa
3. La rigorosità del metodo di produzione

Linee Guida Scompensato Cardiaco (1997-2001)

- 2001 American College of Cardiology/American Health Association
- 2001 National Heart Foundation of Australia (NHF)
Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSANZ)
- 2001 European Society Of Cardiology (ESC)
- 2000 National Institute of Clinical Excellence (Prodigy) - UK
- 1999 SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network
- 1999 American Geriatrics Association
- 1999 University of Michigan Health System
- 1997 ANMCO - SIC - ANCE
- 1997 New Zealand Guidelines Group

Johnston BL, Conly BL

Guidelinitis

A new syndrome?

Can J Infect Dis 2000

11. Conosci strumenti per valutare la qualità di una linea guida?

1. SI'
2. NO

AGREE

Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation

www.agreecollaboration.org

- Strumento per la valutazione di qualità delle LG
- Elaborata da un gruppo internazionale
- Finanziamento della Comunità Europea

- 23 item
 - obiettivi della LG
 - coinvolgimento delle parti in causa
 - rigore metodologico
 - chiarezza espositiva
 - applicabilità ed indipendenza editoriale