

3. Vaja

Z dokazi podprta medicina (EBM)

Socialna farmacija 2011/2012, 3.letnik EMŠF

Asist. dr. Igor Locatelli, mag. farm.

Ljubljana, november 2011

Proces EBM

- Komponente procesa odločanja na osnovi dokazov v medicini
 1. Bolnikov zdravstveni problem
 2. Klinično vprašanje/dilema
 3. Iskanje dokazov
 4. Kritična presoja dokazov
 5. Odločitev in aplikacija zdravljenja

izkušnje



dokazi

EBM process

- Describe the EBM Process and its components
 - Patient Problem
 - Clinical question
 - Search for Evidence
 - Critical Appraisal of the Evidence
 - Apply the Results

experience



evidence

Princip PICO

- Princip za lažji definicijo kliničnega problema
 - P: populacija (nabor bolnikov)
 - I: intervencija ali dejavnik ali diagnostični test
 - C: comparator = alternativa
 - O: outcome: klinični izid

Primer PICO

Ali nošenje elastičnih nogavic med dolgotrajnim sedenjem (npr. vožnjo) zmanjšuje tveganje za pojav globoke venske tromboze pri ljudeh, ki jim noge otekajo.

P: osebe med dolgotrajno vožnjo, ki jim noge otekajo

I: nošenje elastičnih nogavic

C: brez elastičnih nogavic

O: pojavnost GVT

Primer PICO

1. Uspešnost akupunkture pri prenehanju s kajenjem pri strastnih kadilcih.
2. Hitosan za zmanjšanje telesne mase
3. Nevarnost pojava raka testisov po vazektomiji

Primer PICO

Uspešnost akupunkture pri prenehanju s kajenjem pri strastnih kadilcih.

P: strastni kadilci

I: akupunktura

C: dodatek nikotina

O: število prekinitev s kajenjem

Primer PICO

Hitosan za zmanjšanje telesne mase

P: predebele osebe

I: jemanje hitosana

C: fizična aktivnost ali zmanjšan vnos
maščob

O: zmanjšanje telesne mase

Primer PICO (dejavniki tveganja)

Nevarnost pojava raka testisov po vazektomiji

P: odrasli moški

I: vazektomija

C: brez vazektomije

O: pojavnost raka testisov

Iskanje dokazov

- Knjige, priročniki (textbooks)
 - Clinical Evidence www.clinicalevidence.com
 - EB On-call www.eboncall.org
- EBM revije
 - ACP Journal Club <http://acpjc.acponline.org/>,
 - EBM Online: <http://ebm.bmj.com/>
 - Bandolier <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier>
- EBM iskalniki in podatkovne baze
 - SUMSearch 2 <http://sumsearch.org/>
 - Medline <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
 - Cochrane Database of Systematic Reviews
<http://www.cochrane.org/cochrane-reviews>,
<http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>

Evidence search

□ Textbooks

- Clinical Evidence www.clinicalevidence.com
- EB On-call www.eboncall.org

□ EBM journals

- ACP Journal Club <http://acpjc.acponline.org/>,
- EBM Online: <http://ebm.bmj.com/>
- Bandolier <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier>

□ EBM databases, search engines

- SUMSearch 2 <http://sumsearch.org/>
- Medline <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Cochrane Database of Systematic Reviews
<http://www.cochrane.org/cochrane-reviews>,
<http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>

Iskanje dokazov

□ EBM organizacije

- U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)
<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/>,
<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/grades.htm>
- Oxford Centre for Evidence-based Medicine (CEBM)
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
- GRADE Working group
<http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>
- UK National Health Service (UK NHS)
<http://www.nhs.uk/Pages/HomePage.aspx>

EBM organizations

□ EBM organizacije

- U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)
<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/>,
<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/grades.htm>
- Oxford Centre for Evidence-based Medicine (CEBM)
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
- GRADE Working group
<http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>
- UK National Health Service (UK NHS)
<http://www.nhs.uk/Pages/HomePage.aspx>

Stopnje (ravni) dokazov USPSTF

□ Stopnja I.

Izsledki iz najmanj ene ustrezno izvedene randomizirane kontrolirane klinične raziskave.

□ Stopnja II.

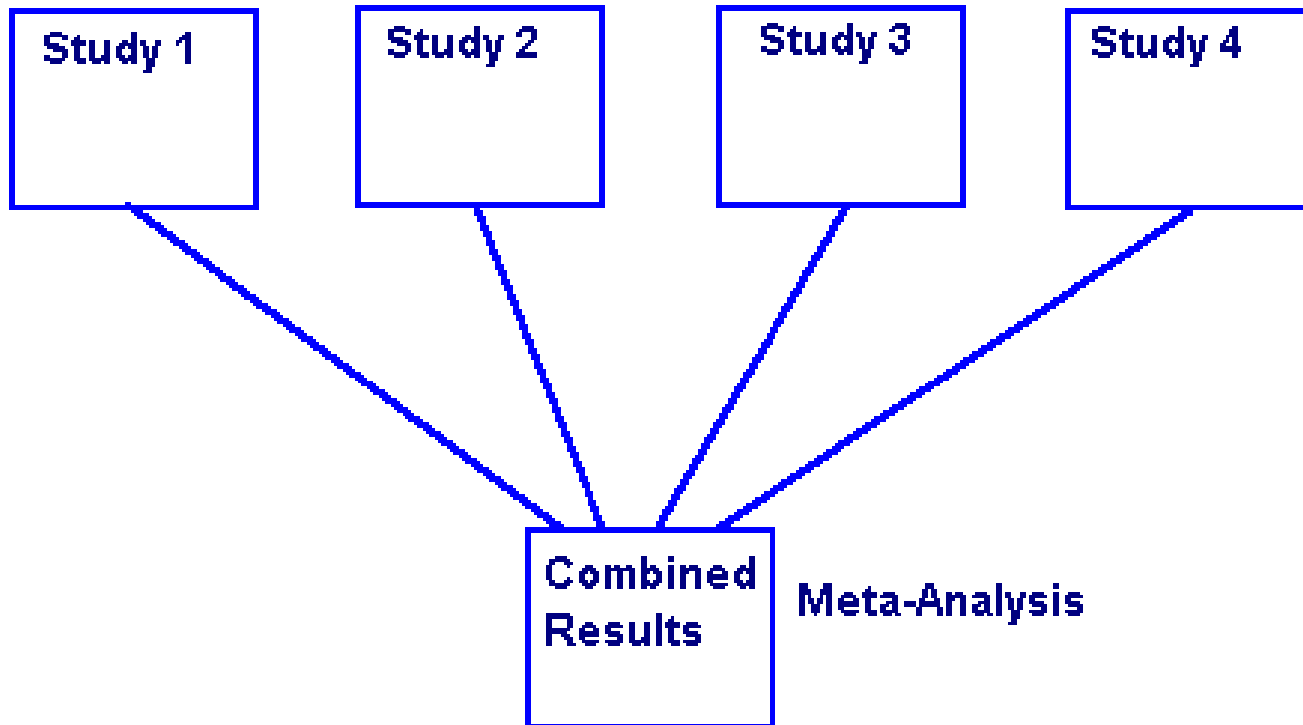
- Stopnja II-1: Izsledki iz ustrezno izvedenih kontroliranih kliničnih raziskav brez randomizacije.
- Stopnja II-2: Izsledki iz ustrezno izvedenih kohortnih raziskav ter raziskav primerov s kontrolami, po možnosti iz več centrov oz. raziskovalnih skupin.
- Stopnja II-3: Izsledki iz več časovnih vrst z ali brez intervencije (sovpadni trendi). Dramatični rezultati iz nekontroliranih raziskav.

□ Stopnja III.

Mnenja uglednih strokovnjakov, ki so osnovana na kliničnih izkušnjah, opisnih raziskavah, poročilih ekspertnih odborov.

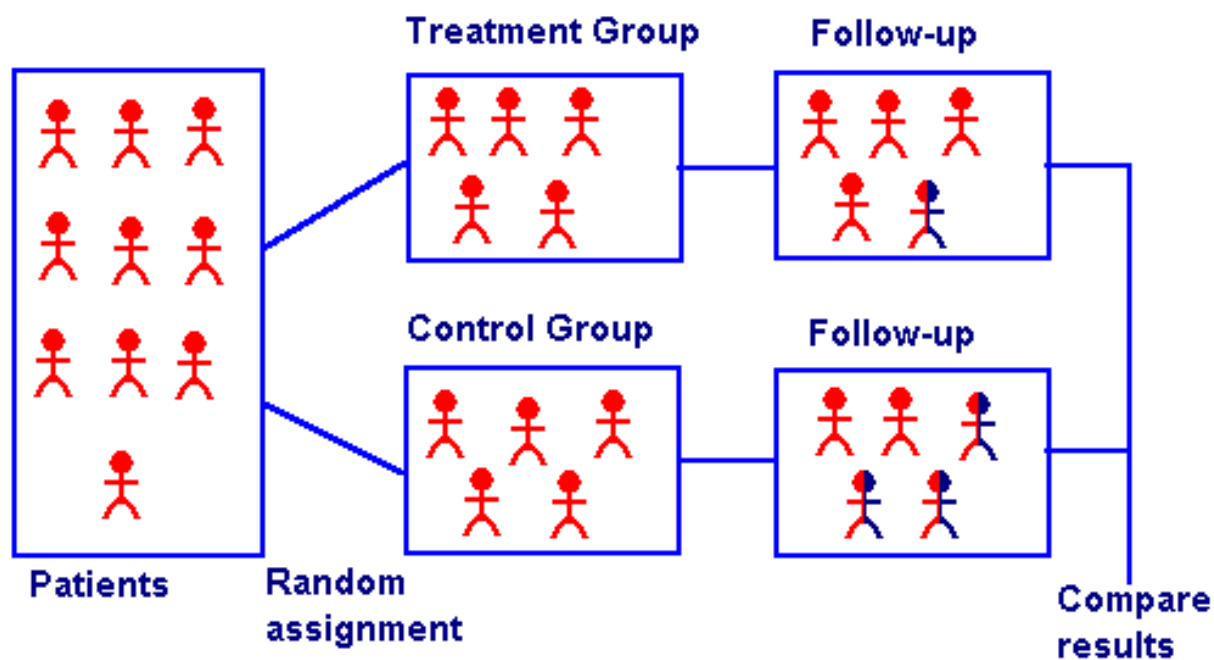
Sistematični pregled in meta-analiza

Systematic Reviews and Meta-Analyses



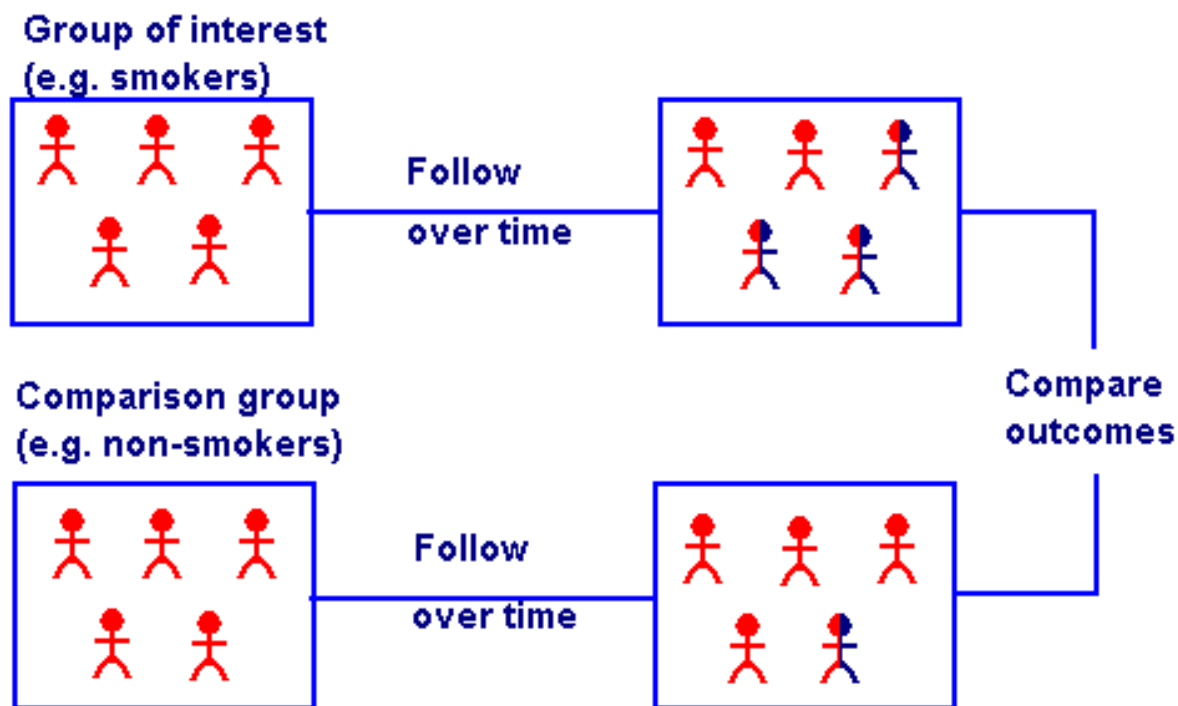
Randomizirane kontrolirane klinične raziskave

Randomized Controlled Studies



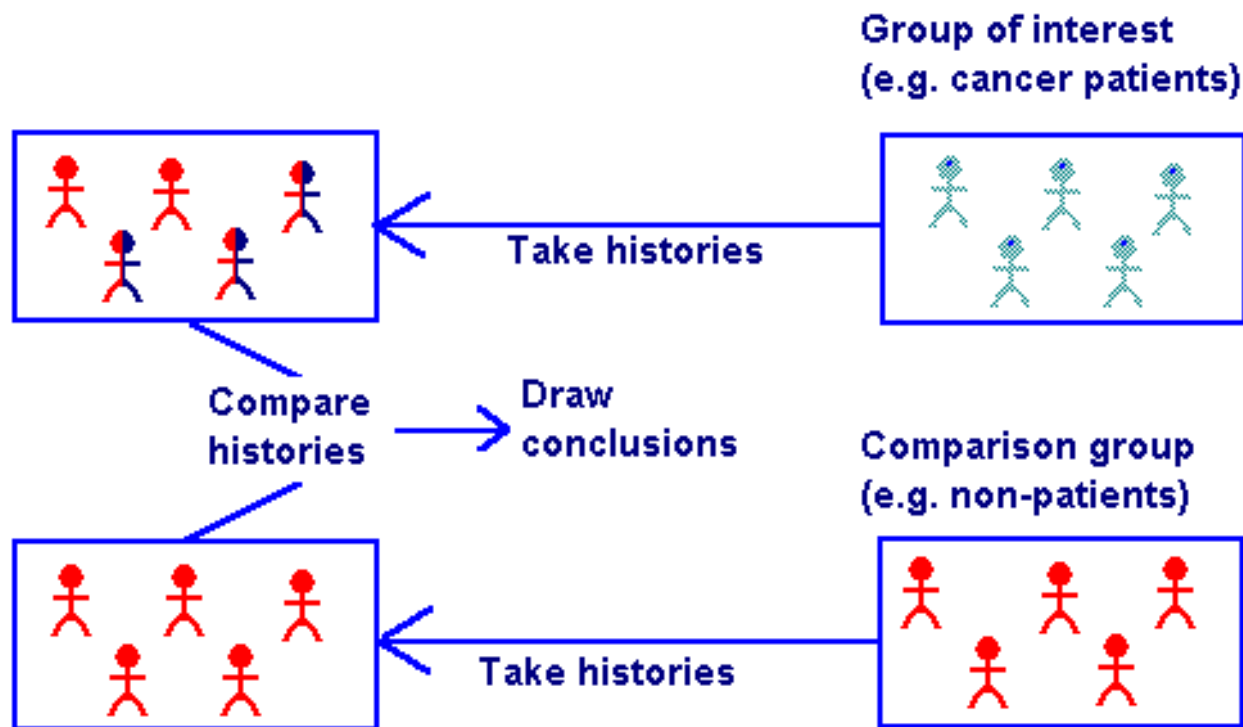
Prospektivne kohortne raziskave

Cohort Studies



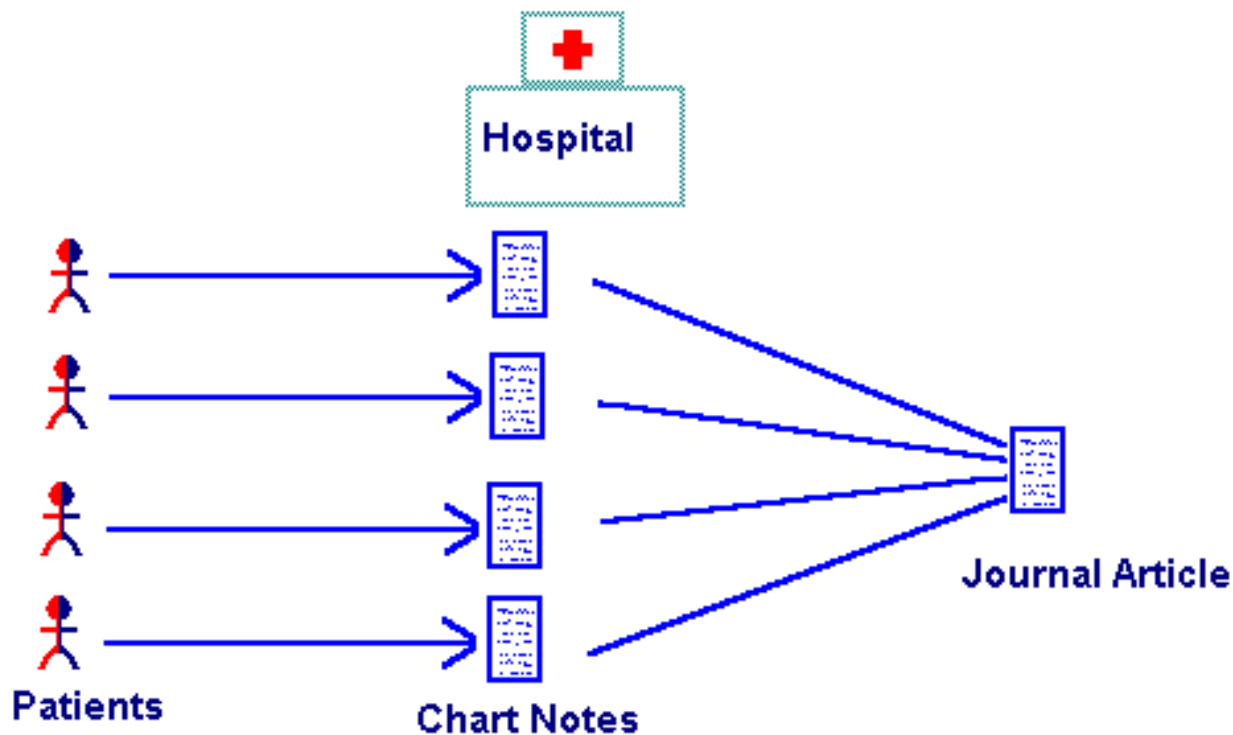
Raziskava primerov s kontrolami

Case Control Studies

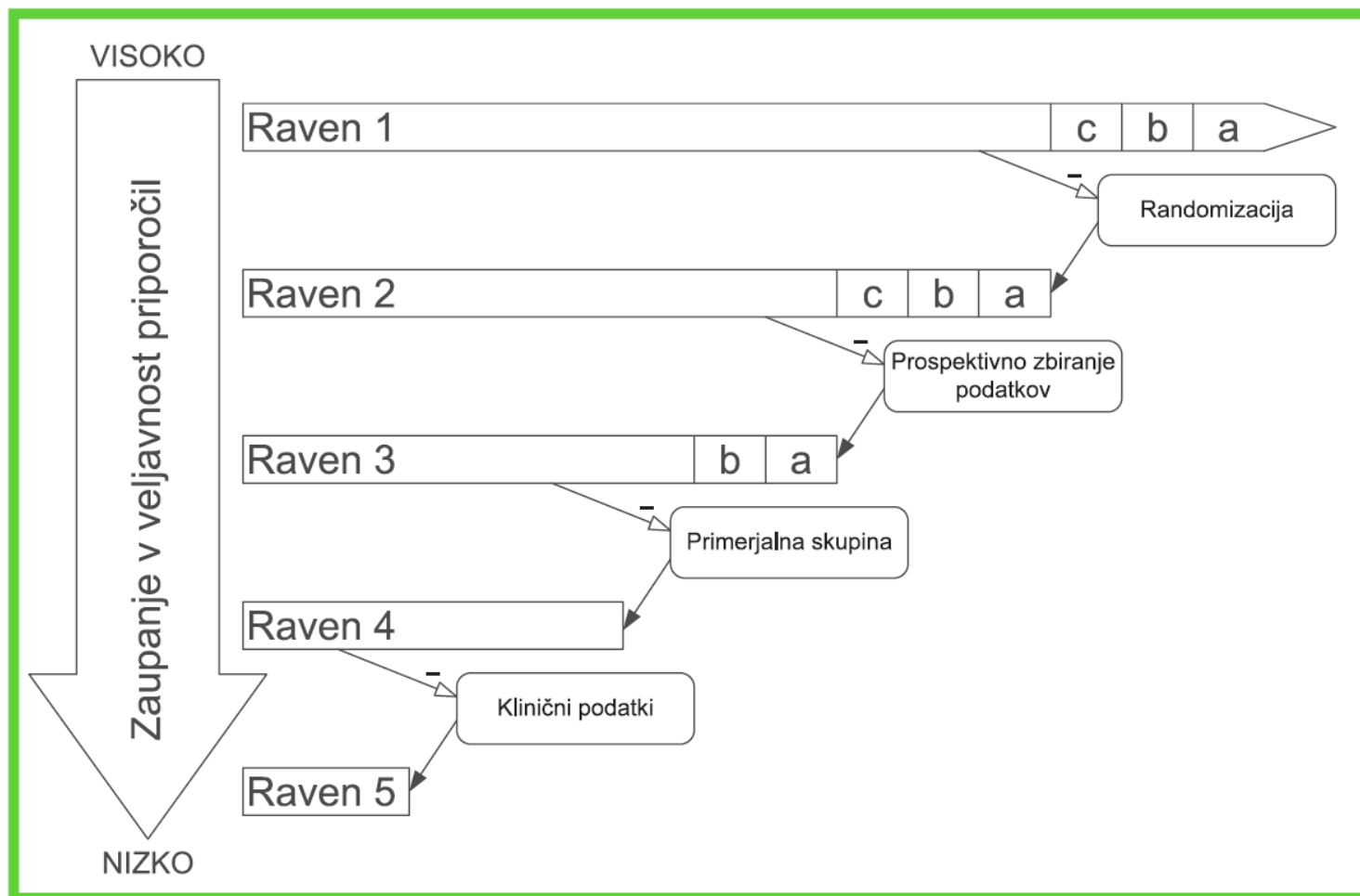


Raziskava serije primerov in raziskava poročila primerov

Case Series and Case Reports



Ravni (stopnje) dokazov CEBM



Ravni priporočil – CEBM

A	Konsistentne raziskave 1. ravni
B	Konsistentne raziskave 2. ali 3. ravni ali ekstrapolacije raziskav 1. ravni
C	Raziskave 4. ravni ali ekstrapolacije raziskav 2. ali 3. ravni
D	Raziskave 5. ravni or nekonsistentne ali nasprotujoče so raziskave katerekoli ravni

Ravni priporočil – USPSTF

A	Zdravljenje se priporoča. Obstaja velika verjetnost, da bo neto korist zelo velika.
B	Zdravljenje se priporoča. Obstaja velika verjetnost, da bo neto korist zmerna, ali pa obstaja zmerna verjetnost, da bo neto korist velika.
C	Zdravljenje se ne priporoča v rutini oziroma je primerno le v individualnih primerih.
D	Zdravljenje se ne priporoča. Obstaja velika verjetnost, da bo škoda prevladovala nad koristi.
I stavek	Trenutni dokazi so prešibki, da bi lahko z gotovostjo ocenili neto korist.

Pristop organizacije GRADE

Grading of Recommendations Assessment,
Development and Evaluation

Povezan s fundacijo *Cochrane Collaboration*

- FAQ <http://www.gradeworkinggroup.org/FAQ/index.htm>
 - Programsko orodje za izdelavo sistematičnih pregledov raziskav **GRADEpro**
<http://www.gradeworkinggroup.org/toolbox/index.htm>,
<http://ims.cochrane.org/revman/gradeopro>
 - Predstavitve in razlage: <http://cebgrade.mcmaster.ca/>
-

Pristop GRADE

Kakovost dokazov

++++ visoka kakovost dokazov

nadaljnje raziskave najverjetneje ne bodo spremenile našega zaupanja v ocenjeni učinek (prepričani smo, da je dejanski učinek v bližini ocenjenega)

+++ srednja kakovost dokazov

nadaljnje raziskave bodo verjetno pomembno vplivale na naše zaupanje v ocenjeni učinek in lahko oceno spremenijo (dejanski učinek je najbrž blizu ocenjenemu, možno pa je tudi, da se od njega bistveno razlikuje)

++ nizka kakovost dokazov

nadaljnje raziskave bodo zelo verjetno pomembno vplivale na naše zaupanje v ocenjeni učinek in bodo oceno verjetno spremenile (dejanski učinek se lahko bistveno razlikuje od ocenjenega)

+ zelo nizka kakovost dokazov

kakršnakoli ocena učinka je zelo negotova

Naloga – pristop GRADE

- Kateri dejavniki lahko vplivajo na raven kakovosti in kaj pomenijo?

the quality of the evidence: Risk of Bias

the quality of the evidence: Indirectness

the quality of the evidence: Inconsistency

the quality of the evidence: Imprecision

the quality of the evidence: Publication Bias

Poiščite dokaze, da jemanje vitamina C preprečuje/blazi simptome gripe in prehlada?

ACP Journal Club

<http://acpjc.acponline.org/>

Bandolier

<http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier>

UK National Health Service (UK NHS)

<http://www.nhs.uk/Pages/HomePage.aspx>

SUMSearch 2

<http://sumsearch.org/>

Cochrane Database of Systematic Reviews

<http://www.cochrane.org/cochrane-reviews>

Cochrane review (vitamin C)

Odmerek vitamina C

Vključitveni kriterij, vrsta vključenih raziskav

Iskanje raziskav (kdaj in kje)

Tveganje za pristranost?

Heterogenost?

Profilaksa/zdravljenje

Izključne raziskave

Priporočilo?

Kvantitativni kazalniki točnosti diagnostičnih testov

- Ali ima bolnik bolezen, če je novi test pozitiven? Kakšna je ta verjetnost?
- Občutljivost (*ang.* sensitivity) in specifičnost (*ang.* specificity)

Izidi diagnostičnih testov (2x2 tabela)

TP - pravilno pozitiven izid

FP - lažno pozitiven izid

FN - lažno negativen izid

TN - pravilno negativen izid

Test	Disease	
	Positive D ⁺	Negative D ⁻
Positive T ⁺	TP (true-positive)	FP (false-positive)
Negative T ⁻	FN (false-negative)	TN (true-negative)

Občutljivost in specifičnost

Občutljivost (%) = $TP / (TP + FN)$

Specifičnost (%) = $TN / (FP + TN)$

Test	Disease	
	Positive D ⁺	Negative D ⁻
Positive T ⁺	TP (true-positive)	FP (false-positive)
Negative T ⁻	FN (false-negative)	TN (true-negative)

Primer

57 letni pacient toži za močnimi bolečinami v križu. Bolečina se zadnjih 6 tednov stopnjuje, pojavlja se odrevenelost desne noge, nima apetita, v tem času je shujšal za 5 kg, vročine nima.

Sumimo na maligni spinalni tumor. Iz literature je znano, da je glede na opisane simptome ta verjetnost 20%.

Bolnika najprej napotite na test sedimentacije eritrocitov. Iz predhodne raziskave veste, da je občutljivost tega testa za to bolezen 78%, specifičnost pa 67%.

2x2 kontingenčna tabela

Verjetnost za bolezen = 20%

Občutljivost = 78%

Specifičnost = 67%

	Disease		
Test	D ⁺	D ⁻	Skupaj
T ⁺	(TP)	(FP)	
T ⁻	(FN)	(TN)	
Skupaj			1000

Pozitivna (PV+) in negativna napovedna vrednost (PV-) testa

Verjetnost za bolezen = 20% (prior)

Občutljivost = 78%

Specifičnost = 67%

PV = predictive value

Test	Disease		
	D ⁺	D ⁻	
T ⁺	(TP)	(FP)	
T ⁻	(FN)	(TN)	

Predictive value of a positive test

$$PV^+ = TP / (TP + FP) =$$

Verjetnost, da je bolezen prisotna, če je test pozitiven

Predictive value of a negative test

$$PV^- = TN / (TN + FN) =$$

Verjetnost, da boleznini, če je test negativen.

Pozitivna (PV+) in negativna napovedna vrednost (PV-) testa

Verjetnost za bolezen = 20% (prior)

Občutljivost = 78%

Specifičnost = 67%

PV = predictive value

Test	Disease		
	D ⁺	D ⁻	
T ⁺	(TP) 156	(FP) 264	420
T ⁻	(FN) 44	(TN) 536	580

Predictive value of a positive test

$$PV^+ = TP / (TP + FP) = 156 / 420 = 0.371$$

Verjetnost, da je bolezen prisotna, če je test pozitiven

Predictive value of a negative test

$$PV^- = TN / (TN + FN) = 536 / 580 = 0.924$$

Verjetnost, da boleznini ni, če je test negativen.

Primer - nadaljevanje

57 letni pacient toži za močnimi bolečinami v križu. Bolečina se zadnjih 6 tednov stopnjuje, pojavlja se odrevenelost desne noge, nima apetita, v tem času je shujšal za 5 kg, vročine nima.

Sumimo na maligni spinalni tumor. Iz literature je znano, da je glede na opisane simptome ta verjetnost 20%.

Bolnika najprej napotite na test sedimentacije eritrocitov. Iz predhodne raziskave veste, da je občutljivost tega testa za to bolezen 78%, specifičnost pa 67%.

Bolnik ima pozitiven test sedimentacije. Za potrditev diagnoze, ga napotite na slikanje z magnetno resonanco. Občutljivost tega testa za potrditev spinalnega tumorja 95%, specifičnost pa 95%.

Kolikšna je že začetna verjetnost za spinalni tumor?

Dodaten diagnostični test – magnetna resonanca

Verjetnost za bolezen = 37%

Občutljivost = 95%

Specifičnost = 95%

Test	Disease	
	D ⁺	D ⁻
T ⁺	(TP)	(FP)
T ⁻	(FN)	(TN)

Predictive value of a positive test	$PV^+ = TP / (TP + FP) =$ = <input type="text"/>
Predictive value of a negative test	$PV^- = TN / (TN + FN) =$ = <input type="text"/>

Dodaten diagnostični test – magnetna resonanca

Verjetnost za bolezen = 37%

Občutljivost = 95%

Specifičnost = 95%

Test	Disease		
	D ⁺	D ⁻	
T ⁺	(TP) 351.5	(FP) 31.5	383
T ⁻	(FN) 18.5	(TN) 598.5	617
	370	630	1000

Predictive value of a positive test	$PV^+ = TP / (TP + FP) = 351.5 / 383 = 0.918$
Predictive value of a negative test	$PV^- = TN / (TN + FN) = 598.5 / 617 = 0.970$