

L'osservazione della pratica clinica corrente può supportare le decisioni in ambito sanitario?

Giulia Segafredo

Corso di Dottorato di Ricerca in Epidemiologia e Biostatistica
Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi
Unità di Biostatistica, epidemiologia e sanità pubblica
Università degli studi Milano-Bicocca, Milano

Giovanni Corrao

Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi
Unità di Biostatistica, epidemiologia e sanità pubblica
Università degli studi Milano-Bicocca, Milano
giovanni.corrao@unimib.it

1 Perché dovremmo essere interessati alle evidenze tratte dal 'mondo reale'?

I processi decisionali in ambito sanitario, nonostante l'elevato impatto sia al livello della cura del singolo paziente che a quello della salute pubblica, si sforzano di essere basati su prove scientifiche [1]. In quest'ambito è ben riconosciuta l'importanza di disporre di fonti informative che sappiano guardare oltre le informazioni raccolte tramite i tradizionali studi clinici randomizzati (RCT). Nonostante non ci sia alcun dubbio sul valore scientifico degli RCT [2], è ben riconosciuto che essi non costituiscono lo strumento ideale per misurare l'impatto di una cura medica nella pratica clinica corrente [3]. Al fine di disporre di tali evidenze sono state sviluppate numerose esperienze che partendo da tali bisogni informativi, traendone i dati dalle fonti computerizzate sanitarie correnti, organizzando i dati stessi secondo predefiniti piani osservazionali, e analizzandoli con adeguati modelli statistici, siano in grado di produrre dati ed evidenze su utilizzo, equità, effetti e costi dei sistemi sanitari. Ciò nonostante, gli studi osservazionali a causa della loro vulnerabilità agli errori sistematici, possono talvolta essere oggetto di controversie [4]. Per questo motivo, nell'ambito della ricerca osservazionale, è necessario porre particolare attenzione alle fasi di pianificazione di conduzione dello studio così come all'interpretazione dei dati.

2 Qual piano osservazionale per lo studio della pratica clinica corrente?

Come abbiamo appena detto, la fase di pianificazione di uno studio osservazionale gioca un ruolo cruciale per garantire la validità dei risultati. Parte del processo di pianificazione è rappresentata dalla selezione del piano osservazionale (disegno) con cui condurre lo studio. Il disegno di riferimento della ricerca epidemiologica osservazionale è lo studio di coorte con base di popolazione. Una coorte è definita da due elementi: i soggetti che soddisfano i criteri di selezione e da date di entrata e di uscita. Consideriamo, come esempio ipotetico, una coorte allestita per la valutazione delle problematiche che riguardano le terapie antidiabetiche. L'entrata nella coorte può essere definita da una data (ad esempio qualsiasi giorno dopo il 1 gennaio 2004), dall'età degli individui (qualsiasi età prima dei 40 anni), da un determinato evento (primo utilizzo di un farmaco ipoglicemico orale) o dallo stato di malattia (diagnosi di diabete di tipo 2). Allo stesso modo, l'uscita dalla coorte può essere definita da una data (per esempio 31 dicembre 2010), dall'età (dopo l'ottantesimo compleanno), da un evento (decesso, uscita dallo studio, passaggio da terapia ipoglicemica orale a insulina) o dallo stato di malattia (primo evento di malattia coronarica). Gli utilizzatori incidenti di farmaci ipoglicemici orali possono essere illustrati graficamente come in Figura. Questo grafico, costruito su 10 soggetti, è rappresentato su una scala temporale, con gli utilizzatori classificati in base all'entrata nella

coorte, ovvero alla prima prescrizione del farmaco in esame (e.g. utilizzatori incidenti di agenti ipoglicemici). La restrizione della coorte ai soli nuovi utilizzatori del farmaco in studio (*inception cohort* o coorte di inizio) garantisce che le caratteristiche dei pazienti trattati siano accertate prima dell'assunzione del farmaco e non possano quindi essere conseguenza della terapia in esame, analogamente a quanto avviene negli RCT.

3 Quali vantaggi dell'approccio osservazionale rispetto gli RCT?

Primo, i dieci utilizzatori incidenti riportati in Figura sono potenzialmente tutti i nuovi trattati che si generano da una ben definita popolazione bersaglio quale quella residente in una area amministrativa (es. popolazione regionale). Gli RCT, non riconoscono una popolazione bersaglio di riferimento e spesso selezionano i pazienti da centri clinici di eccellenza, escludendo nella maggior parte dei casi gli individui più vulnerabili agli effetti collaterali della terapia (bambini, anziani, pazienti in politerapia, donne in gravidanza, ecc...). Si può dunque capire perché gli studi di coorte con base di popolazione siano virtualmente liberi da errori di selezione che ne limiterebbero la generalizzabilità e, di conseguenza, dovrebbero meglio descrivere dati reali generati definita nel "mondo reale" della pratica clinica corrente.

Secondo, dalla Figura emerge una forte eterogeneità tra gli individui sia nel tipo che nella durata dell'esposizione alla terapia (nella figura tipo e durata dell'esposizione sono descritte dal tratteggio e dalla dimensione dei rettangoli). Quindi, se da una parte gli RCT si basano sulla minimizzazione dell'eterogeneità dell'esposizione (esposti vs. non esposti alla terapia), gli studi osservazionali sono finalizzati a descrivere l'eterogeneità dell'esposizione che si riscontra nella pratica clinica corrente (quali terapie e per quanto tempo), permettendo anche di misurare le differenze di aderenza al trattamento e le deviazioni dalle raccomandazioni cliniche delle linee guida. Più in generale il razionale di questi studi è quello di identificare le fonti di eterogeneità dell'esposizione che influenzano l'esito.

Terzo, le indagini osservazionali vengono effettuate di norma su ampie popolazioni seguite per lunghi periodi di tempo. Al contrario gli RCT sono normalmente caratterizzati da limitate

dimensioni campionarie e breve durata dell'osservazione, con la conseguenza che le evidenze sulla sicurezza e l'efficacia sono spesso insufficienti.

Quarto, e ultimo, gli operatori sanitari hanno bisogno di capire e confrontare l'efficacia e la sicurezza delle diverse opzioni terapeutiche nelle condizioni reali, oltre che in condizioni sperimentali ideali. Negli RCT spesso si valuta l'efficacia tra un trattamento attivo verso placebo in condizioni ideali (concetto che in inglese si esprime come *efficacy*). Negli studi osservazionali, invece, il confronto avviene in condizioni reali tra trattamenti attivi in riferimento sia all'efficacia (*effectiveness*) che alla sicurezza (*safety*). Per questo motivo, la ricerca osservazionale tesa a valutare efficacia (e sicurezza) delle cure mediche nella pratica clinica corrente è spesso indicata con il termine inglese *comparative effectiveness (and safety) research* (CER).

4 Potenzialità e disponibilità di dati sistematici sulla pratica clinica

Le banche dati (BD) che riportano informazioni potenzialmente utili alla ricerca osservazionale possono essere classificate in due categorie. La prima si riferisce alle BD che raccolgono informazioni a fini amministrativi, come ad esempio i dati utili per i rimborsi delle prestazioni sanitarie. Tali BD vengono definite banche dati amministrative o, da alcuni autori, banche dati sull'utilizzo delle cure mediche (*healthcare utilization database*, il cui acronimo, HCU verrà di seguito utilizzato). La seconda categoria si riferisce alle BD utilizzate dai medici per tracciare la storia clinica dei propri pazienti. Data la loro natura tali BD vengono definite *medical records*, (MR) database [5]. Nella Tabella è riportata una descrizione sintetica dei dati ricavabili da queste fonti rispetto a quelle convenzionalmente utilizzate nella ricerca clinica [6-8].

Tipici esempi di UCU database sono quelli che negli Stati Uniti d'America rendono possibile alle compagnie assicurative private (ad esempio *United Health* e *Kaiser Permanente*) e ai programmi di assistenza pubblica (ad esempio *Medicare* e *Medicaid*) la gestione dell'erogazione delle prestazioni sanitarie. Più recentemente, si è

assistito a un'ampia diffusione di sistemi computerizzati di questo tipo anche nei paesi (prevalentemente europei) la cui popolazione è coperta da un sistema di assistenza sanitaria pubblica generalizzata. Anche in Italia, indicativamente da 10-15 anni, tutte le regioni sono tenute registrare le singole prestazioni rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) (ad esempio i ricoveri ospedalieri, le prescrizioni di farmaci in classe A, ecc..) per gestire i rimborsi alle strutture che erogano le prestazioni stesse. Visto che la registrazione di ogni singola prestazione è corredata da un codice identificativo univoco del paziente che la riceve, dal *record linkage* tra queste banche dati è possibile ricostruire i contatti di ogni singolo cittadino con le strutture del SSN, e con esse la sua storia clinica. Ciò offre l'opportunità di utilizzare queste fonti informative per scopi più ampi rispetto a quelli per i quali sono disegnati, implementati e alimentati. In altri termini, oltre alla gestione delle prestazioni sanitarie, il loro utilizzo può essere esteso per produrre evidenze sull'utilizzo e sull'impatto clinico ed economico delle cure mediche nella pratica clinica corrente.

Nonostante le loro enormi potenzialità, tuttavia, gli HCU database sono caratterizzati da importanti limiti per lo più legati al fatto che le informazioni registrate per ogni cittadino/paziente, sono solo quelle che generano una spesa per il SSN. I dati sulla severità della malattia in studio, sul profilo clinico generale del paziente, sulla dose del farmaco prescritto, ad esempio, così come quelli sulle caratteristiche antropometriche (peso, altezza) e sulle abitudini di vita (alimentazione, consumo di bevande alcoliche, fumo) sono sistematicamente assenti, con la conseguenza che gli studi basati su queste fonti informative sono particolarmente vulnerabili a errori sistematici da confondimento e da misclassificazione [5,9-10].

La tradizionale banca dati di tipo clinico disponibile per scopi di ricerca è quella britannica denominata *General Practice Research Database* (GPRD) che copre le cure primarie di circa il 5% della popolazione della Gran Bretagna [8,11]. Altri esempi sono la banca dati clinica olandese (IPCI) e quella italiana (*Health Search/Thales* [12]). In generale queste banche dati sono generate da un insieme di medici di base che utilizzano un *software* comune per registrare le informazioni sui loro assistiti. I medici che "volontariamente" decidono di partecipare alla rete registrativa, e che conseguentemente accettano che i dati da loro generati siano sottoposti a controlli formali di qualità e

completezza, trasmettono periodicamente a una struttura centralizzata il contenuto del loro archivio generando così una banca dati di tipo clinico. *Health Search/Thales*, la più importante banca dati italiana di questo tipo è attualmente alimentata da circa 900 medici di medicina generale.

Queste fonti informative hanno potenzialità e limiti diametralmente opposti ai HCU database. Le potenzialità si riferiscono alla loro ricchezza di informazioni cliniche, antropometriche e sugli stili di vita dei pazienti inclusi. I limiti sono per lo più caratterizzati dal fatto che le informazioni registrate sono prevalentemente riferite alle prestazioni primarie, mentre sono spesso carenti quelle che il paziente riceve negli ambulatori specialistici, in ospedale o in pronto soccorso. Inoltre la natura volontaria della partecipazione dei medici di base alla rete di registrazione, e il sospetto che vi partecipino i medici più attenti alla salute dei propri pazienti, non esclude che tali fonti informative forniscano un'immagine selezionata rispetto all'universo delle cure primarie erogate alla popolazione.

5 Verso l'integrazione delle fonti: il progetto CRACK

Ci auguriamo di aver evidenziato come i punti di forza e di debolezza di queste due fonti siano largamente complementari tra loro. Ne deriva che, laddove possibile, l'uso integrato delle fonti correnti di tipo amministrativo e clinico potrebbe essere la strada per affrontare in modo razionale la necessità di disporre di dati, informazioni ed evidenze della pratica clinica.

Il progetto CRACK (Carry out a Repository for Administrative and Clinical data Knotting), intende proporre un modello di utilizzo degli archivi amministrativi che preveda l'integrazione di informazioni pertinenti desunte dall'archivio clinico *Health Search/Thales*. In breve, il progetto prevede che i dati desunti dalla fonte con copertura ubiquitaria degli assistiti dal SSN (banche dati amministrative), vengano integrati dalle informazioni desunte dalla fonte più ricca di dati sul paziente (archivi clinici). In questo modo, utilizzando moderne tecniche statistiche di analisi della sensibilità (Monte Carlo Sensitivity Analysis) [10,13] e di calibrazione (Regression Calibration) [14] sarà possibile superare i limiti intrinseci alle due fonti esaltandone le enormi potenzialità nella generazione di solide evidenze

tratte dalla pratica clinica corrente. Il progetto consiste nel prendere spunto da alcuni rilevanti quesiti clinici e di sanità pubblica per implementare adeguate procedure di controllo dell'incertezza sistematica insita nell'approccio osservazionale nell'utilizzo degli archivi elettronici.

Si sottolinea che il progetto non prevede il record linkage tra i dati presenti negli archivi in esame (linkage peraltro non fattibile vista l'attuale impossibilità di riconoscere mediante una chiave identificativa univoca gli individui presenti nei

due tipi di archivi), bensì l'uso congiunto delle informazioni aggregate desunte dai due approcci per ricavare evidenze più solide rispetto a quelle desumibili da loro uso separato.

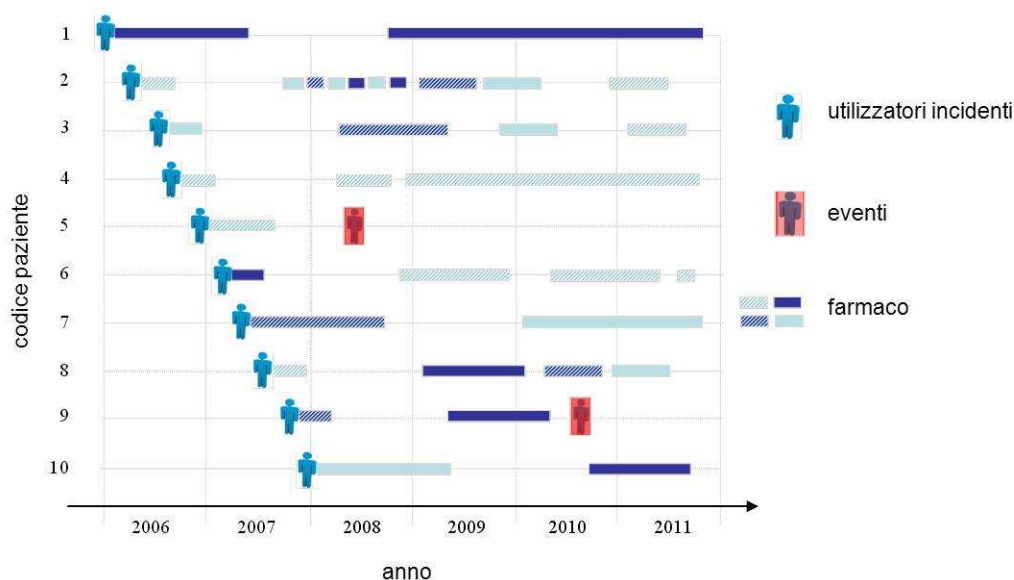
Gli archivi sanitari hanno reso possibile condurre ampi studi in maniera rapida ed economica ed il loro utilizzo, è oggi ulteriormente semplificato grazie allo sviluppo di tecnologie informatiche sempre più potenti ed accessibili. Tuttavia, riteniamo che il loro immenso valore per la ricerca clinica necessiti di essere compreso e potenziato.

Tabella 1. Confronto tra le principali fonti di dati per la ricerca clinica con rappresentazione generale dei vantaggi (+++) e degli svantaggi (---).

	Raccolta prospettica dei dati		Analisi dei database esistenti	
	RCT	Studi osservazionali prospettici	DBA	MR
Meno costosi	---	---	+++	+
Veloci nel reperimento dei dati	--	---	+++	+++
Non portano ad un cambiamento della pratica clinica	---	---	+++	+++
Permettono di trarre informazioni riguardo più patologie da un'unica fonte informativa	---	-	+++	+++
Dimensioni campionarie moltoampie	---	--	+++	++
Gruppi di pazienti eterogenei	---	++	+++	+
Fedeli alla pratica clinica	---	+++	+++	+
Validità delle informazioni	+++	++	-	+
I gruppi in trattamento sono confrontabili groups (assenza di confondimento per indicazione)	+++	---	---	---
Facilmente accessibili da parte dei ricercatori	---	--	+	-
Accuratezza nella codifica	+++	+	-	+
Problematiche relative all "upcoding" (a)	+++	+++	---	+++
Possibilità da parte del ricercatore di controllare il tipo di informazione raccolta	+++	+++	---	---

(a) Upcoding: codifica di diagnosi o di servizi per massimizzare il rimborso

Figura. Illustrazione di un coorte fissa di 10 utilizzatori incidenti di una data terapia generati da una coorte di popolazione dinamica ben definita tra il 2006 e il 2007. I membri della coorte sono seguiti fino al 31 Dicembre 2011. Sono illustrati i periodi di esposizione e gli eventi dei membri della coorte durante il *follow up*.



6 Bibliografia

[1] Sox HC, Goodman SN. The methods of comparative effectiveness research. *Ann Rev Public Health* 2012;**33**:425-45

[2] Dieppe P, Bartlett C, Davey P, et al. Balancing benefits and harms: the example of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br Med J* 2004;**329**:31-4

[3] Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;**342**:1887-92

[4] Sørensen HT, Lash TL, Rothman KJ. Beyond randomized controlled trials: a critical comparison of trials with nonrandomized studies. *Hepatology* 2006;**44**:1075-82

[5] Strom BL. *Pharmacoepidemiology*, edn 4. Chichester 2005: John Wiley & Sons Ltd

[6] Gandhi SK, Salmon W, Kong SX, Zhao SZ. Administrative Databases and Outcomes Assessment: An Overview of Issues and Potential Utility. *J Managed Care Pharm* 1999;**5**:215-22

[7] Hennessy S, Carson JL, Ray WA, Strom BL. Medicaid Databases. In: *Pharmacoepidemiology* (4th edn). Strom BL (ed). Wiley, New York, 2005;281-94

[8] Gelfand JM, Margolis DJ, Dattani H. The UK General Practice Research Database. In: *Pharmacoepidemiology* (4th edn). Strom BL (ed). Wiley, New York, 2005;337-46

[9] Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol* 2005;**58**:323-37

[10] Schneeweiss S. Sensitivity analysis and external adjustment for unmeasured confounders in epidemiologic database studies of therapeutics. *Pharmacoepidemiol DS* 2006;**15**:291-303 (X)

[11] Walley T, Mantgani A. The UK General Practice Research Database. *Lancet* 1997;**350**:1097-9

[12] Filippi A, Vanuzzo D, Bignamini AA, et al. Computerized general practice databases provide quick and cost-effective information on the prevalence of angina pectoris. *It Heart J* 2005;**6**:49-51

[13] Corrao G, Nicotra F, Parodi A, et al. External adjustment for unmeasured confounders improved drug-outcome association estimates based on HEALTHCARE utilization data. *J Clin Epidemiol* 2012;**65**:1190-9

[14] Kipnis V, Midthune D, Freedman LS, et al. Regression calibration with more surrogates than mismeasured variables. *Stat Med* 2012;**31**:2713-32