

*Traduzione a cura di Infermiera Maria Cristina Robb.  
Centro studi EBN - Direzione Servizio Infermieristico e Tecnico  
Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S.Orsola-Malpighi  
Via Massarenti, 9  
40138 Bologna, Italia*

## VALUTAZIONE DEGLI STUDI SULLA PROGNOSI

Quando i pazienti ricevono la diagnosi di una malattia o di una condizione per la prima volta, spesso la loro prima domanda si focalizza su "cosa si può fare?", cioè, pongono una domanda sul trattamento. I pazienti vogliono anche sapere cosa accadrà loro, a breve ed a lungo termine, rispetto alla progressione della malattia, alla sopravvivenza e alla qualità della vita. Queste sono domande sulla prognosi. Per esempio, la famiglia di un paziente, che abbia avuto un primo ictus ischemico, vorrà sapere se il paziente morirà, se le attuali inabilità, come la paralisi e l'afasia, rimarranno e per quanto tempo, quale tipo di vita può aspettarsi dopo la dimissione dall'ospedale e quante sono le probabilità che abbia un altro ictus. Le risposte ad alcune di queste domande probabilmente influenzeranno le decisioni sul trattamento. Se un paziente ha delle probabilità di morire nel breve periodo, i

familiari possono non voler iniziare dei trattamenti invasivi o dolorosi o associati ad altri effetti collaterali. Allo stesso modo, alcune condizioni, come un comune raffreddore, limitano la persona e si risolvono nel tempo senza trattamento. In questi casi, spesso i pazienti rinunciano al trattamento, specialmente se è costoso e produce degli spiacevoli effetti collaterali.

Gli infermieri, nei vari contesti, possono trovarsi ad affrontare dei quesiti sulla prognosi. Quindi, è importante per loro capire come valutare ed interpretare le evidenze relative alla prognosi delle malattie. Questa guida per l'utilizzatore si focalizzerà sull'approccio critico agli studi di prognosi. I quesiti specifici che guideranno questa valutazione, inizialmente delineati da Laupacis e al., sono riassunti qui sotto..

### *QUESITI PER AIUTARE L'APPROCCIO CRITICO AGLI STUDI DI PROGNOSI*

#### **I risultati sono validi?**

- 1) C'è un campione rappresentativo e ben definito di pazienti, colti nello stesso punto del decorso della malattia?
- 2) Il follow-up è stato sufficientemente lungo e completo?
- 3) Sono stati utilizzati dei criteri oggettivi e privi di bias?
- 4) L'analisi è stata modificata rispetto ai fattori prognostici importanti?

#### **Quali sono i risultati?**

- 1) Quante probabilità ci sono che l'esito(i) si presenti in un determinato periodo di tempo?
- 2) Quanto è precisa la stima della probabilità?

#### **I risultati mi aiuteranno nell'assistenza ai miei pazienti?**

- 1) I pazienti nello studio sono simili ai miei?
- 2) I risultati conducono direttamente a scegliere o scartare una terapia?
- 3) I risultati sono utili per assicurare o consigliare i pazienti?

### LA DEFINIZIONE DI PROGNOSI

La prognosi si riferisce agli esiti attesi di una malattia o condizione e alla probabilità con la

quale avverranno. Ampliando ulteriormente la definizione, la prognosi include gli effetti di una malattia o condizione nel tempo e le probabilità stimate di guarire o di incorrere in malattie associate, le quali vengono fornite da una serie di variabili chiamate fattori od indicatori prognostici.

I fattori prognostici sono delle variabili che forniscono una previsione sulle probabilità che un paziente possa migliorare o peggiorare nel tempo. Per esempio, il Perth Community Stroke Study ha esaminato i fattori che permettono di effettuare una previsione a 5 anni, sui pazienti che hanno avuto un primo ictus, che sono sopravvissuti i primi 30 giorni, rispetto all'invalidità ed alla mortalità. I pazienti sono stati valutati sulla base di 26 variabili. A 5 anni, il 45% dei pazienti era deceduto ed il 36% aveva subito nuove invalidità. I fattori che fornivano una previsione rispetto al decesso o all'invalidità (cioè i fattori prognostici) includevano l'età, l'emiparesi moderata o grave e le invalidità di base. Più in specifico, i pazienti che avevano una moderata emiparesi di base, avevano quasi 3 probabilità in più di morire o di rimanere invalidi entro 5 anni, mentre quelli con un'emiparesi grave avevano oltre 4 probabilità in più. Quindi, i fattori prognostici possono aiutarci a prevedere quali pazienti hanno più probabilità o meno di presentare un determinato esito.

#### I DISEGNI DI STUDI PER I QUESITI SULLA PROGNOSI

I quesiti sulla prognosi possono essere risolti da studi caso-controllo o di coorte. Anche gli RCT, implicitamente, rispondono a quesiti sulla prognosi, in quanto ogni ramo di un trial (trattamento e controllo) può essere visto come uno studio di coorte.

Consideriamo i seguenti quesiti: quali pazienti hanno maggiori probabilità di morire a 30 giorni, dopo un primo infarto miocardico acuto (IMA). Un disegno di studio caso-controllo potrebbe svolgersi mediante l'identificazione di un gruppo di pazienti con un primo IMA deceduti (i casi) ed un gruppo di sopravvissuti (i controlli), e quindi identificare le caratteristiche (i fattori prognostici) che li distinguono (per esempio

l'età o il sesso). I limiti degli studi caso-controllo comprendono il rischio che la selezione dei casi e dei controlli possa essere sottoposta a bias, come quello che i gruppi differiscano tra loro sistematicamente, in modo sconosciuto. Inoltre, la raccolta retrospettiva dei dati sui fattori prognostici è in rapporto all'accuratezza della memoria delle persone o delle registrazioni mediche. Tali limitazioni diminuiscono la forza delle evidenze per guidare le decisioni cliniche. I quesiti prognostici vengono risolti in modo migliore utilizzando gli studi di coorte, i quali non sono soggetti agli stessi problemi degli studi caso-controllo. Nel nostro esempio, uno studio di coorte potrebbe identificare un gruppo di pazienti (coorte) al momento del loro primo IMA, raccogliere i dati di base sulle varie caratteristiche che potrebbero essere associate all'esito (mortalità) e quindi seguire la coorte nel tempo, per vedere quali pazienti muoiono e quali sopravvivono. Gli studi di coorte possono includere anche un gruppo di controllo. Nel nostro esempio, il gruppo di controllo potrebbe includere le persone che non hanno avuto un ictus e che sono seguite nello stesso periodo di tempo.

#### SCENARIO CLINICO

Lavorate in un servizio di assistenza primaria pediatrico. Il vostro primo paziente della giornata è una bambina di 8 mesi, Amy, che è stata recentemente dimessa dall'ospedale dopo un episodio di meningite. Adesso Amy è pervenuta alla vostra clinica per i controlli. I suoi genitori sono preoccupati delle probabilità che Amy possa sviluppare problemi od invalidità legati alla meningite. Non sapete dare una risposta, ma vi offrite di cercarla.

Iniziate formulando un quesito come base della vostra ricerca: i bambini piccoli che hanno avuto la meningite hanno delle probabilità di sviluppare delle sequele neurologiche, cognitive, comportamentali e nello sviluppo? Per guadagnare tempo, decidete di cercare su EBN online, in quanto il contenuto comprende solo studi e revisioni che rispondono a specifici criteri metodologici. Iniziate la ricerca digitando i termini "meningitis" e "prognosis" nel campo

“Word(s) Anywhere in Article” e trovate un abstract di uno studio di Bedford e al. sui bambini in Inghilterra ed in Galles, che hanno avuto la meningite e sono stati seguiti per 5 anni. All’inizio della lettura dell’articolo, utilizzate i quesiti riassunti nella tabella precedente e valutate la qualità dello studio e la rilevanza dei risultati per il vostro quesito.

**I RISULTATI DELLO STUDIO SONO VALIDI?**

**C’è un campione rappresentativo e ben definito di pazienti, colti nello stesso punto del decorso della malattia?**

È importante vi sia un campione rappresentativo di pazienti per minimizzare i bias. I bias si riferiscono alle differenze sistematiche dalla verità. In uno studio sulla prognosi, i bias possono portare ad una sovrastima o sottostima sistematica della probabilità di presentazione dell’esito specifico. Per esempio, se i pazienti sono stati reclutati in centri di assistenza terziari, i quali si occupano tipicamente di pazienti con condizioni rare o gravi, il campione non sarebbe rappresentativo dei pazienti presenti nel contesto dell’assistenza primaria. Gli autori dovrebbero indicare chiaramente come è stato selezionato il campione ed i criteri utilizzati per diagnosticare la condizione.

È importante anche che i pazienti inclusi in uno studio sulla prognosi abbiano tutti un medesimo rischio prognostico, così che possano essere tratte delle conclusioni significative sugli esiti attesi. I campioni degli studi sulla prognosi dovrebbero comprendere una coorte iniziale di pazienti che si trovano in un punto simile del processo patologico e che viene descritto chiaramente. Le coorti iniziali spesso includono pazienti con una prima presentazione della malattia o della condizione (per esempio un primo IMA) o quelli a cui è stata diagnosticata recentemente. Lo stadio di una malattia influenzerà chiaramente l’esito. Per esempio, gli studi a 5 anni sulla percentuale di mortalità nelle donne con il cancro della mammella, potrebbero includere le donne che hanno ricevuto la diagnosi a differenti stadi del cancro. Possiamo aspettarci un indice di mortalità più alto per le donne che sono state diagnosticate

ad uno stadio avanzato del cancro, rispetto a quelle che hanno ricevuto la diagnosi ad uno stadio precoce. Quando non è possibile ottenere un campione omogeneo (cioè i partecipanti si collocano in punti diversi nel decorso della loro malattia), gli autori dovrebbero riportare i dati che riguardano lo stadio della malattia o alcuni altri indicatori di gravità (cioè il punteggio Apache II).

Torniamo al nostro esempio clinico e consideriamo lo studio di Bedford e al. sul follow-up di 5 anni dei bambini con la meningite. Il campione comprendeva 1717 bambini (bambini schedati), sopravvissuti ad un episodio di meningite acuta durante il loro primo anno di vita, e 1485 controlli, suddivisi in modo simile per età e sesso, identificati dai medici curanti di ogni bambino schedato. Un report iniziale descriveva l’identificazione e la selezione del campione. Sono state spedite mensilmente a 566 primari di pediatria delle richieste per sapere se avevano avuto un qualsiasi caso di meningite acuta infantile durante il mese precedente. Sono state raccolte informazioni cliniche e laboratoristiche su schede standardizzate ed inviate ai pediatri ed ai primari di microbiologia coinvolti nella gestione del caso. Sono stati ottenuti dall’Office of Population Census and Survey i certificati di morte di tutti i bambini che erano stati registrati come deceduti per meningite. Il criterio iniziale di inclusione nello studio era “l’intenzione a trattare” del pediatra. Sono stati inclusi i bambini che avevano batteri o virus vitali o antigeni individuabili nel liquido cerebro spinale o una conta di globuli bianchi nel liquido cerebro spinale  $> 20 \times 10^6/l$ . Sono stati inclusi anche i bambini che avevano una condizione clinica altamente suggestiva per meningite, ma erano troppo deboli per una puntura lombare. Sono stati esclusi i bambini con spina bifida ed infezioni dello shunt ventricolare.

Quindi, il campione originario includeva bambini con meningite confermata (definita da criteri oggettivi), eccetto quelli troppo malati per la puntura lombare. I bambini sono stati inizialmente identificati dai pediatri che li avevano in cura e seguiti attraverso i loro medici curanti. I bambini del gruppo di

controllo, equilibrati per età e sesso, sono stati selezionati dai medici curanti dei bambini schedati. Questo ci indica che tale campione è rappresentativo dei bambini in un contesto di medicina generale. Sebbene non fosse esplicitamente dichiarato che dovessero essere inclusi solo bambini che avevano contratto la meningite per la prima volta (coorte iniziale), probabilmente ciò è avvenuto in quanto tutti i bambini avevano contratto la malattia entro il primo anno di vita.

### **Il follow-up è stato sufficientemente lungo e completo?**

Il periodo di follow-up dovrebbe essere abbastanza lungo da evidenziare l'esito di interesse. Cioè, la lunghezza appropriata del follow-up dipende dall'esito che si vuole esaminare. Per esempio, per determinare il rischio di invalidità gravi nei pazienti con l'artrite reumatoide, un periodo di follow-up di 10 anni condurrebbe a risultati più significativi, rispetto ad un periodo di 6 mesi. Invece, la gravità di un'infezione del Nilo occidentale, dovuta alla puntura di una zanzara infetta, sarà evidente entro pochi giorni. In aggiunta alla lunghezza del follow-up, i lettori degli studi di prognosi hanno bisogno di esaminare la sua completezza. Se un'ampia percentuale di pazienti del campione originario non sono disponibili per il follow-up, può aumentare la probabilità della presenza di bias. Cioè, i partecipanti che non sono disponibili al follow-up possono avere un rischio sistematicamente più alto o più basso per un particolare esito, rispetto a quelli che sono disponibili. I partecipanti allo studio possono non essere più disponibili durante il follow-up a causa di un trasferimento in un'altra località geografica, di una perdita di interesse alla partecipazione allo studio o del loro decesso. Gli autori dello studio devono considerare tutti i pazienti inclusi nel campione originario e fornire informazioni sulle caratteristiche dei pazienti che sono stati perduti al follow-up, i pazienti deceduti devono essere identificati mediante il certificato di morte o i database sanitari. L'esclusione dei pazienti deceduti o perduti al follow-up per altre ragioni, potrebbe portare

ad una sottostima degli esiti positivi o negativi della malattia.

Applicando questi criteri allo studio di Bedford e al., vediamo che i bambini che hanno avuto la meningite nel loro primo anno di vita sono stati seguiti fino a 5 anni di età. Gli esiti di interesse, le invalidità cognitive o comportamentali, sono diagnosticati più frequentemente nel periodo, in particolare con l'inizio della scolarizzazione. In verità, Bedford e al. hanno incluso informazioni sul tipo di scolarizzazione, per determinare il grado di invalidità. Il campione iniziale includeva 1880 bambini con meningite, di cui 163 deceduti, e 1485 bambini nel gruppo di controllo. I dati disponibili dopo 5 anni di follow-up riguardavano 1584 dei 1717 bambini sopravvissuti (92%) che avevano avuto la meningite e 1391 dei 1485 bambini del gruppo di controllo (94%). Gli autori hanno considerato tutti i bambini inclusi nel campione originale, specificando le ragioni per la perdita dei dati in entrambi i gruppi di bambini, quelli schedati e i controlli. Le ragioni comprendevano l'emigrazione, la perdita al follow-up e la mancanza di risposta sia da parte dei genitori, sia del medico curante. L'alto indice di follow-up, 92% e 94%, aiuta a minimizzare la possibilità di incorrere in bias risultanti da un ampio numero di partecipanti che non sono stati inclusi nell'analisi (tra parentesi, EBN considera solo studi di prognosi che includono  $\geq 80$  al follow-up, per minimizzare la possibilità di bias).

### **Sono stati utilizzati dei criteri oggettivi e privi di bias?**

Gli esiti dovrebbero essere definiti all'inizio di uno studio sulla prognosi e, quando possibile, dovrebbero essere utilizzate delle misure oggettive. L'oggettività degli esiti può essere descritta lungo un continuum di giudizio. Alcuni esiti, come la morte, sono oggettivi, sono facilmente misurabili e non richiedono un criterio, una persona è viva o morta. Altri esiti, come l'invalidità o la qualità di vita, sono più difficili da quantificare e la loro misurazione può essere soggetta ad un libero giudizio di coloro che valutano l'esito. La valutazione di questi esiti,

più soggettivi, potrebbe essere influenzata dalle conoscenze su quali fattori prognostici sono presenti alla base. Per esempio, una persona che valuta l'invalidità nei pazienti con artrite reumatoide può essere influenzata dalla conoscenza del livello precedente di attività del paziente, credendo che coloro che erano meno attivi abbiano più probabilità di sviluppare una grave invalidità. Per minimizzare la possibilità di bias è particolarmente importante che coloro che valutano degli esiti più soggettivi ignorino gli indicatori prognostici dei pazienti o che vengano utilizzati dei questionari a cui rispondono i pazienti autonomamente. La "cecità" dei valutatori dell'esito può non essere necessaria quando gli esiti sono oggettivi o inequivocabili (cioè la morte).

Tornando allo studio di Bedford e al., abbiamo notato che l'esito principale di interesse era l'invalidità. I dati sono stati raccolti utilizzando questionari compilati dal medico curante e dai familiari dei partecipanti. Ai medici curanti sono state richieste informazioni sullo sviluppo neuromotorio del bambino, sull'apprendimento, sulla vista, sull'udito, sulla parola ed il linguaggio, sul comportamento e i disordini legati agli accessi. Ai genitori venivano richieste notizie sulla salute del loro bambino, sullo sviluppo e sulla scolarizzazione. I questionari sono stati sviluppati specificatamente per questo studio e non sono fornite informazioni sulla determinazione della validità o affidabilità dei questionari.

Ovviamente, i medici curanti ed i genitori erano a conoscenza del fatto che il bambino aveva avuto un episodio di meningite e della presenza di specifici fattori prognostici e questa conoscenza potrebbe aver influenzato le loro risposte ai quesiti riguardanti gli esiti sicuri. Gli autori hanno utilizzato dei dati provenienti sia dai questionari dei medici curanti, sia da quelli dei genitori, per assegnare ogni bambino ad una categoria di invalidità da 1 a 4, basata su un modello esistente: nessuna invalidità (nessun problema di sviluppo); invalidità lieve (malattia dell'orecchio medio, strabismo, convulsioni febbrili e problemi comportamentali);

invalidità moderata (lieve invalidità neuromotoria, deterioramento intellettivo, moderata perdita sensoneuronale dell'udito, danneggiamento visivo da lieve a moderato, epilessia controllata dal trattamento ed idrocefalo non complicato) e invalidità grave (grave danneggiamento neuro motorio ed intellettivo, gravi disordini legati agli accessi, ed indebolimento grave uditivo e visivo). Gli autori non hanno riportato se le persone responsabili dell'assegnazione dei livelli di severità sapevano se il bambino avesse avuto la meningite o se erano presenti dei fattori prognostici specifici. Ancora, qualsiasi conoscenza avrebbe potuto influenzare le decisioni sull'assegnazione del livello di gravità, specialmente nelle aree dove era necessaria una dose considerevole di discernimento per interpretare le risposte ai questionari.

Quindi, esiste una possibilità che i bias possano aver influenzato la relazione dei medici curanti e dei genitori e la determinazione dei livelli di invalidità da parte del personale dello studio.

### **L'analisi è stata modificata rispetto ai fattori prognostici importanti?**

Come definito precedentemente, generalmente gli studi sulla prognosi raccolgono i dati su diversi fattori prognostici che si pensa possano influenzare l'esito di interesse. Le scelte di quali fattori prognostici sono maggiormente rilevanti, sono generalmente basate sull'esperienza clinica e sulla conoscenza della biologia della malattia. Quando si analizzano i risultati di uno studio sulla prognosi, gli autori generalmente identificano differenti gruppi di pazienti, sulla base di questi fattori prognostici, e modificano le analisi rispetto a loro. Questa modificazione è importante per identificare quale fattore sia in grado di fornire una migliore previsione dell'esito. Per esempio, Camfield e al. hanno seguito una coorte iniziale di 692 bambini con l'epilessia, fino a 22 anni, per identificare i fattori associati a tutte le cause di mortalità. L'indice di mortalità è stato del 6% dopo 20 anni dalle prime manifestazioni, rispetto ad un indice dello 0,88% nella popolazione generale.

Inizialmente le analisi sembravano indicare che i bambini che avevano avuto gli esordi alla nascita e quelli che avevano un'epilessia generalizzata secondaria avevano maggiori probabilità di morire dopo 20 anni. Tuttavia, queste differenze sono sparite quando le analisi sono state modificate rispetto alla presenza di gravi disordini neurologici. Cioè, i bambini con epilessia, che avevano gravi deficit neurologici, avevano un sostanziale incremento del rischio di morte, dopo 20 anni (un aumento del 210%), rispetto alla popolazione generale; i bambini con epilessia, che non avevano deficit neurologici, avevano un rischio di morte simile a quello della popolazione generale. Infatti, l'esordio alla nascita e la tipologia di epilessia non erano associate con indici differenti di mortalità. Senza l'inclusione dei "disordini neurologici" come fattore prognostico nell'analisi, si sarebbe potuto presumere, erroneamente, che i bambini che sviluppano l'epilessia alla nascita e quelli che hanno un'epilessia secondaria generalizzata abbiano un rischio aumentato di mortalità.

Anche i trattamenti somministrati ai pazienti possono modificare gli esiti, e ciò può essere considerato quando si procede alle modificazioni, rispetto agli indicatori prognostici. Sebbene gli interventi non sono considerati dei fattori prognostici di per sé, le differenze nell'applicazione o assunzione dei trattamenti nei pazienti può influenzare gli esiti.

Nella loro analisi, Bedford e al. hanno incluso l'età di esordio dell'infezione (periodo neonatale o successivo), il microrganismo causa dell'infezione, il peso alla nascita e l'età gestazionale.

## QUALI SONO I RISULTATI?

I risultati di uno studio sulla prognosi hanno a che fare con la quantificazione del numero di eventi che accadono in un periodo di tempo. Questo risultato può essere espresso in modi differenti, come sono descritti più sotto

**Quante probabilità ci sono che l'esito(i) si presenti in un determinato periodo di tempo?**

Il modo più semplice per esprimere l'esito di uno studio prognostico è utilizzare una percentuale. Per esempio, uno studio su bambini nati con l'infezione da HIV ha trovato che ad un follow-up medio di 5,8 anni, il 26% di loro era deceduto. Cioè, si sapeva che un bambino nato con l'infezione da HIV aveva una probabilità del 26% di morire a 5,8 anni.

Sappiamo, tuttavia, che il rischio di un esito particolare può variare nei pazienti con differenti fattori prognostici. Le stime del rischio nei pazienti con differenti fattori prognostici sono presentate spesso come rischio relativo (RR) o odds ratio (OR). Il rischio relativo è il rischio dei pazienti, che sperimentano l'esito, avendo uno specifico fattore prognostico, diviso il rischio dei pazienti, che sperimentano l'esito, ma non hanno lo specifico fattore. (Un RR può anche essere usato per rappresentare il rischio dei pazienti, con la malattia, che sperimentano l'esito, diviso il rischio dei pazienti senza malattia [gruppo di controllo] che sperimentano l'esito). Se il rischio che si presenti l'esito è il medesimo nei pazienti con o senza il fattore prognostico, l'RR sarà di 1,0. Se l'RR è  $<1,0$ , il rischio dell'esito si riduce nei pazienti con il fattore prognostico specifico, quando sono confrontati coi pazienti senza il fattore prognostico. Se l'RR è  $>1,0$ , il rischio dell'esito è aumentato nei pazienti con il fattore prognostico, quando si confronta con quello di coloro che non hanno il fattore prognostico. Quanto più l'RR si allontana dall'uno, maggiore sarà la forza tra il fattore prognostico e l'esito. Per varie ragioni statistiche, alcuni studi esprimono l'esito come la probabilità dell'evento, piuttosto che il rischio dell'evento. L'odds ratio (OR) è la probabilità che si presenti l'esito nei pazienti con uno specifico fattore prognostico diviso la probabilità che si presenti l'esito nei pazienti senza il fattore prognostico. L'interpretazione dell'OR = 1,  $<1$  e  $>1$  è simile a quella per l'RR.

A volte siamo interessati a determinare se il rischio che si presenti un particolare esito cambia nel tempo. Per esempio, sappiamo che il rischio di morte, dopo un infarto del miocardio, è più alto immediatamente dopo

l'evento e diminuisce successivamente. Per valutare i cambiamenti del rischio che si presenti un particolare esito nel tempo, gli autori spesso utilizzano l'analisi di sopravvivenza e rappresentano il risultato come una curva di sopravvivenza o curva di Kaplan Meier. Una curva di sopravvivenza è un grafico del numero di eventi (o di libertà dagli eventi) nel tempo.

Nello studio di Bedford e al., troviamo che 247 bambini (16%), che hanno avuto la meningite, hanno delle invalidità gravi e moderate a 5 anni di età, mentre solo 21 bambini nel gruppo di controllo (1,5%) hanno tali invalidità. L'RR di 10,33 significa che i bambini che hanno la meningite nel loro primo anno di età, hanno una probabilità 10 volte maggiore di avere un'invalidità moderata o gravi all'età di 5 anni rispetto ai bambini che non hanno la meningite. Ricordiamo che gli autori considerano l'età in cui è stata contratta l'infezione, il tipo di microrganismo, il peso alla nascita e l'età gestazionale, come fattori prognostici. Bedford e al. hanno trovato che i bambini che hanno avuto la meningite, entro il loro primo mese di vita, hanno maggiori probabilità di avere delle invalidità moderate a 5 anni di quelli che hanno avuto la meningite dopo il primo mese; la percentuale dei bambini con invalidità grave non differisce rispetto all'età di presentazione. Così come l'indice di invalidità gravi o moderate cambia rispetto al tipo di microrganismo infettante. Dopo il controllo del peso alla nascita e dell'età gestazionale, i bambini che hanno avuto la meningite hanno ancora un aumento del rischio di invalidità gravi o moderate di 7 volte (RR ponderato di 7,11 e 7,64 rispettivamente).

### **Quanto è precisa la stima della probabilità?**

Gli studi possono fornire solo la stima del reale rischio di un esito. Cioè, è importante determinare la precisione della stima del rischio. Un RR fornisce una stima del rischio di un dato esito nel campione dello studio. I lettori, tuttavia, hanno bisogno di essere abbastanza sicuri che l'RR stimato sia vicino all'RR della popolazione reale. Gli intervalli

di confidenza (IC) sono il mezzo più accurato mostrare tale precisione. L'IC del 95% è l'intervallo di rischio all'interno del quale possiamo essere sicuri, al 95%, che si trovi il reale valore dell'intera popolazione.

Tornando allo studio di Bedford e al., vediamo che l'RR di 10,33 per invalidità grave o moderata a 5 anni, ha un IC del 95% da 6,60 a 16,0. Questo significa che possiamo essere sicuri al 95 % che l'RR reale della popolazione sia compreso tra 6,6% e 16%. L'RR ponderato e l'IC del 95% per l'invalidità grave e moderata, dopo il controllo del peso alla nascita e dell'età gestazionale, è di 7,11 (da 4,30 a 11,7) e di 7,64 (da 4,56 a 12,79), rispettivamente. Cioè, vediamo che gli RR sono associati con un grado moderato di precisione.

### **I RISULTATI MI AIUTERANNO NELL'ASSISTENZA AI MIEI PAZIENTI?**

#### **I pazienti nello studio sono simili ai miei?**

La generalizzabilità dei risultati è uno dei problemi principali per i ricercatori e gli utilizzatori delle evidenze. In un report di uno studio, il campione deve essere descritto in modo sufficientemente dettagliato per permettere ai clinici di comparare il campione ai loro pazienti. Per ogni ricerca, più il campione è simile ai pazienti del clinico, maggiori certezze avrà sull'applicazione dei risultati nelle proprie decisioni cliniche.

Basandoci sul report dello studio di Bedford e al., non conosciamo molto sulle caratteristiche demografiche del campione. Le informazioni relative all'età, il sesso e, forse, al substrato economico del campione, avrebbero potuto aiutare i lettori nel tentativo di valutare le somiglianze e le differenze con i loro pazienti. Sappiamo, tuttavia, che si è trattato di uno studio nazionale, fatto in Inghilterra e Galles. I lettori di altri paesi dovrebbero considerare se le differenze nei loro contesti potrebbero alterare in modo sostanziale i risultati (per esempio, differenze nell'assistenza sanitaria o negli indici di malattia). Sappiamo anche che i bambini con la meningite e quelli del gruppo di controllo sono stati seguiti mediante i loro medici curanti, un contesto simile a quello

dell'assistenza primaria in cui avete visto Amy come paziente.

### **I risultati conducono direttamente a selezionare o scartare una terapia?**

Lo studio di Bedford e al. ha trovato che i bambini con la meningite presentano una probabilità maggiore di 10 volte di presentare un'invalidità grave o moderata a 5 anni di età, rispetto ai bambini che non hanno la meningite. Abbiamo saputo anche che i fattori prognostici come l'età di insorgenza, il peso alla nascita e l'età gestazionale, creano una differenza reale tra i bambini che hanno più probabilità o meno di sviluppare queste invalidità. Anche la tipologia di microrganismo infettante è stata associata con la probabilità di invalidità gravi o moderate. Ovviamente, nessuna di queste informazioni fornirà a voi o ad i genitori di Amy una risposta definitiva su cosa fare. Avrete bisogno di decidere insieme come trattare l'aumento del rischio di invalidità. Le decisioni possono essere in relazione alla valutazione, cioè, quali tipologie di valutazioni possono aiutarci ad identificare le invalidità e quando (e con quale frequenza) dovrebbero essere effettuate tali valutazioni. Probabilmente avrete bisogno di raccogliere maggiori informazioni sulle specifiche tipologie di invalidità che possono presentarsi e se qualche trattamento sia efficace nel prevenire, rimandare o superare queste invalidità.

### **I risultati sono utili per assicurare o consigliare i pazienti?**

Come suggerito prima, trattare un paziente non è sempre l'obiettivo desiderato. Qualche volta, le evidenze provenienti da uno studio prognostico possono assistere gli operatori o i familiari nel definire se gli interventi dovrebbero essere iniziati, specialmente se la probabilità di esiti avversi è alta. Allo stesso modo, alcune patologie hanno una prognosi buona e i pazienti ed i familiari possono decidere di rinunciare al trattamento, in quanto è probabile un esito positivo. I pazienti ed i familiari dovrebbero essere coinvolti nelle decisioni cliniche e fornire il loro punto di vista sui rischi ed i benefici di qualsiasi

valutazione o trattamento, vista la probabilità dell'esito di interesse.

La vostra interpretazione dei risultati dello studio di Bedford e al. Vi suggerisce che il rischio di invalidità, anche se aumenta, non preclude di considerare valutazioni successive o altri interventi. Con questo in mente, vi confrontate con i genitori di Amy sull'utilità di valutarla ancora per i prossimi 2 anni o di non fare nulla.

### **RISOLUZIONE DELLO SCENARIO CLINICO**

Incontrate i genitori di Amy e parlate con loro di ciò che avete appreso dallo studio di Bedford e al. Sottolineate che non sapete molto sulla situazione demografica del campione dello studio o su come sia stata trattata la meningite. Notate anche che gli autori hanno seguito oltre il 90% dei bambini fino ai 5 anni di età, e ciò aumenta la vostra sicurezza sui risultati. È chiaro che circa 1 bambino su 6, che hanno avuto la meningite nel primo anno di vita (cioè, il 16%), svilupperanno delle invalidità moderate o gravi entro i 5 anni di età. Il rischio è superiore di circa 10 volte a quello dei bambini in generale, ma cambia a seconda dell'agente infettivo. Nel caso di Amy, l'agente infettivo era la Neisseria meningitidis, associata ad un rischio del 9,4% di invalidità gravi o moderate. Questo rischio è circa 6 volte più alto di quello dei bambini in generale. Se Amy avesse avuto un'infezione da streptococco di gruppo B, un agente infettivo piuttosto raro, avrebbe avuto un rischio del 30% di invalidità gravi o moderate, che è superiore di 20 volte a quello dei bambini in generale.

Sulla base di queste informazioni, voi ed i genitori di Amy iniziate a discutere sui suoi probabili bisogni.

### **SOMMARIO**

Gli studi sulla prognosi possono fornire ai clinici delle informazioni utili sugli esiti, che ci si deve attendere, di una malattia o condizione e sulla probabilità con la quale accadono. La valutazione dei fattori prognostici rilevanti può aiutare ad identificare quali pazienti hanno più o meno

probabilità di presentare un dato esito e può servire come base per le decisioni cliniche sul trattamento. Alcune considerazioni importanti sulla valutazione degli studi di prognosi include il campione (una coorte iniziale, dove i pazienti hanno un rischio prognostico simile), l'inclusione di fattori prognostici rilevanti nella raccolta e nell'analisi dei dati, un follow-up sufficientemente lungo rispetto all'esito di interesse, la percentuale dei pazienti sottoposti a follow-up (una percentuale più alta aiuta a minimizzare i bias) e l'oggettività degli esiti (la maggior

oggettività degli esiti e la cecità dei suoi valutatori aiuta a minimizzare i bias).

Bibliografia: vedi lavoro originale

ELLEN, FINEOUT-OVERHOLT, RN PhD  
BERNADETTE MAZUREK MELYNK, RN,  
PhD, CPNP, FAAN  
*Center for Nursing Research and Evidence-  
Based Practice  
University of Rochester School of Nursing  
Rochester, New York, USA*



Settembre 2004