

COMMISSIONE EVIDENCE BASED CLINICAL PRACTICE (EBCP)

Coordinatori:

RUSSI Dr Elvio, PELLEGRINO Dr Angelo

Componenti:

BARILI Dr Fabio, BERTOLACCINI Dr Luca, GOLA Dr Lorenzo,
LAUDANI Dr Elio, MELCHIO Dr Remo, NUMICO Dr Gianmauro, POMERO Dr Fulvio,
PUGLISI Dr.ssa Maria Teresa, TORCHIO Dr Pierfederico

Consiglieri Referenti:

BALESTRINO Dr Elsio, BLENGINI Dr Claudio

Esempio di analisi critica EBM condotta sullo studio “Eccesso d mortalità da COVID-19” pubblicato su The Lancet

Ci viene chiesto di esprimere un commento metodologico EBP sul paper “Wang H, Paulson KR, Pease SA, Watson S, Comfort H, Zheng P, et al. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21. The Lancet. 2022 Apr 16;399(10334):1513–36.”

L’articolo ([https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02796-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02796-3/fulltext)) proposto, indipendentemente dai contenuti, considerato dal punto di vista metodologico, potrebbe forse presentare, per una platea ampia di discipline cliniche, alcune difficoltà di analisi dal punto di vista epidemiologico.

Pertanto, leggendo questo corposo studio e non volendo fare alcun commento ad esso, si è pensato di utilizzarlo come base per alcuni suggerimenti, fornendo alcune prime “pillole tematiche” di evidence based medicine nell’approccio alla valutazione di un paper, attraverso alcuni interrogativi:

- si tratta di un paper di ricerca primaria o secondaria?
- qual è l’obiettivo dello studio e come potremmo tradurlo utilizzando l’acronimo “P.I.C.O.” (Popolazione di studio, Intervento in studio, Confronto con lo standard di riferimento e Outcome dello studio)?
- qual è l’Outcome dello studio e può essere considerato come un outcome primario o secondario?
- qual è la differenza tra metodologia EBM e la metodologia statistica come rilevabile da questo studio?

Cominciamo con il primo quesito: si tratta di un paper di ricerca primaria o secondaria?

Ricordiamo prima, molto sinteticamente, la differenza tra i due tipi di ricerca:

- gli studi primari sono singole ricerche che hanno per “protagonisti dello studio” i soggetti esaminati (studi sperimentali/studi osservazionali);
- gli studi secondari sono quelli che riassumono e traggono le conclusioni da quelli primari. Nell’ambito degli studi secondari, si individuano: le revisioni (non sistematiche/sistematiche/metanalisi) e le linee guida.

Questo studio non si può definire primario, perché non acquisisce direttamente i dati, ma è uno studio più simile ad uno studio secondario che interroga altri database che raccolgono dati, ognuno con dei propri bias.

Infatti, per la natura dello studio che ricerca in un'ampia e diffusa popolazione misurazioni di indicatori sanitari, è noto che questi sono raramente disponibili per ogni popolazione e periodo di interesse ed i dati disponibili potrebbero non essere comparabili.

Così gli Autori adottano “Le linee guida per un reporting accurato e trasparente delle stime sanitarie (GATHER)” al fine di ispirarsi ad uno strumento che li aiuta ad utilizzare le migliori pratiche di reporting per gli studi che calcolano le stime sulla salute per più popolazioni (nel tempo o nello spazio) utilizzando più fonti di informazioni¹.

Dove si trova questa informazione? *Nei metodi*, ma meglio esplicitata *nell'appendice* del paper (sect. 1 overview).

Le appendici spesso vengono trascurate nella lettura iniziale, ma sono essenziali per comprendere meglio elementi non riportabili nell'estensione dell'articolo stesso.

Inoltre, nel titolo l'affermazione “analisi sistematica” richiama all'utilizzo di un metodo di analisi di dati acquisiti.

Infine, il lavoro è classificato da Lancet come una meta-analisi.

Relativamente al secondo quesito: qual è l'obiettivo dello studio?

Questo obiettivo lo ritroviamo descritto nell'introduzione dopo la giustificazione della necessità dello studio: “Our objective in this study was to estimate, globally and for each of the 191 countries and territories (and 252 subnational units for a subset of nations) included in our analysis (**questa è la popolazione in studio o “P”**), excess deaths due to the pandemic from Jan 1, 2020, to Dec 31, 2021 (**questo è l'obiettivo dello studio o “O”**).

Per meglio individuare gli altri elementi del quesito definibile dall'acronimo P.I.C.O. ci vengono incontro altre parti del paper, ma in particolare sempre l'appendice (sect. 1 overview) ove si specifica: “The aim of this paper is to use *a novel method (Intervento utilizzato dai ricercatori sui dati o “I” dell'acronimo)* to estimate total excess deaths attributable to the COVID-19 pandemic from (a) weekly and monthly all-cause death counts for before and during the pandemic, and (b) official reported counts of COVID-19 deaths.”

Manca il termine “C” (Comparatore o Confronto); infatti, i ricercatori non si propongono un confronto con altri metodi, anche perché la ricerca di questo “Outcome Covid-relato” è recente e ci sono studi recenti non ancora maturi (da considerarsi standard di riferimento) che hanno valutato l'effetto della pandemia di COVID-19 sulla mortalità per tutte le cause durante le diverse fasi della pandemia, utilizzando una varietà di modelli per stimare la mortalità attesa durante la pandemia sulla base dei tassi passati e delle tendenze della mortalità per tutte le cause.

The Economist, il cui modello di stima che utilizza l'intelligenza artificiale non è stato sottoposto a revisione paritaria e produce l'unico altro insieme di stime di mortalità in eccesso correlata a COVID-19 per un periodo di tempo uniforme per un totale di 187 paesi inclusi nella loro analisi, indipendentemente dalla disponibilità dei dati di registrazione vitale.

Relativamente al terzo punto: qual è l'Outcome dello studio e può essere considerato come un outcome primario o secondario?

¹ 1. Stevens GA, Alkema L, Black RE, Boerma JT, Collins GS, Ezzati M, et al. Guidelines for Accurate and Transparent Health Estimates Reporting: the GATHER statement. The Lancet. 2016 Dec 10;388(10062): e19–23.

Ci può aiutare l'introduzione del paper in cui viene riportato il perché della scelta di questo Outcome - "l'eccesso di mortalità dovuto alla pandemia di COVID-19" - al posto di altri outcomes più primari (come ad es. "cumulative infections with SARS-CoV-19" ovvero "le morti confermate da COVID-19").

Infatti, l'outcome scelto dagli autori è definito come *"la differenza netta tra il numero di decessi durante la pandemia (misurato in base alla mortalità per tutte le cause osservata o stimata) e il numero di decessi che ci si aspetterebbe sulla base delle tendenze passate nella mortalità per tutte le cause"*.

I vantaggi per gli Autori di questo outcome, che è più da valutare come secondario che primario (come ad es. le morti confermate da COVID-19), sono determinati dal fatto che questo endpoint è da considerarsi una misura cruciale del vero bilancio della pandemia da COVID-19 ed attenua alcuni bias che nascono nel caso di altri indicatori più diretti.

Per fare alcuni esempi:

- 1) i sistemi di segnalazione sanitaria generalmente non elencano COVID-19 come causa di morte senza un test SARS-CoV-2 positivo, e quindi i decessi dovuti a COVID-19 non saranno rilevati nei conteggi ufficiali in luoghi con bassa capacità di test;
- 2) i sistemi nazionali per la registrazione dei decessi variano nella loro qualità e completezza, nonché nelle definizioni utilizzate per il conteggio dei decessi COVID-19;
- 3) nella comunità medica globale, non esiste un accordo universale su quando la morte di una persona infetta da SARS-CoV-2 debba essere segnalata come morte dovuta a COVID-19;
- 4) altri fattori, comprese le considerazioni politiche, sembrano aver impedito un'accurata segnalazione dei decessi in alcune località;
- 5) l'entità e la distribuzione di molte altre cause di morte potrebbero essere cambiate a causa delle risposte sociali, economiche e comportamentali alla pandemia, compresi la severità dei lockdown: ad es. obblighi di distanziamento sociale ed altre restrizioni pandemiche potrebbero aver ridotto i decessi per incidenti stradali ed averne aumentate altri, come i decessi per malattie croniche e acute influenzate dalla assistenza differita in sistemi sanitari sovraccarichi.

In queste condizioni, l'eccesso di mortalità può fornire una valutazione più accurata e globale dell'impatto sulla mortalità totale della pandemia da COVID-19 rispetto ai decessi segnalati per COVID-19; infatti, differenziare quanta mortalità in eccesso è dovuta all'infezione da SARS-CoV-19 e quanta è dovuta ad altri cambiamenti sociali, economici o comportamentali associati alla pandemia è impegnativo, soprattutto senza dati dettagliati sulle cause di morte specifiche in molti Paesi.

Infine, l'ultimo punto: qual è la differenza tra metodologia EBM e la metodologia statistica e cosa prevale in questo studio?

Volutamente non si è affrontata la metodologia statistica utilizzata dagli Autori per non confonderla con gli aspetti metodologici di valutazione di un paper riportati per esempio.

Solo per chiarire viene riportata la frase dell'abstract che sintetizza la metodologia statistica usata dagli autori *"we built a statistical model that predicted the excess mortality rate for locations and periods where all-cause mortality data were not available. We used least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression as a variable selection mechanism and selected 15 covariates..."*

Sicuramente la metodologia statistica fa parte della metodologia di valutazione di una evidenza scientifica (anzi ne è cruciale) ma anche senza avere elementi approfonditi di statistica (e rinviando agli specialisti la loro valutazione) è possibile sia comprendere come un paper si colloca

nell'ambito delle evidenze disponibili sia valutare la consistenza di questo paper nell'ambito della letteratura scientifica esistente sull'argomento^{2 3 4}

Altri aspetti rilevanti per valutare un paper vanno ricercati nella discussione; sono i limiti dello studio analizzati e riportati dagli stessi Autori (si veda pag. 21 del paper stesso).

Dato il carattere sperimentale della metodologia statistica utilizzata, le limitazioni riportate nella discussione, il tipo di outcome utilizzato per analizzare la mortalità Covid-19 correlata, gli Autori non riportano conclusioni, ma delle "Interpretazioni" possibili dall'analisi dei dati raccolti.

Interpretazione che di seguito riportiamo per soddisfazione del Lettore attratto dal finale di una trama:

"Il pieno impatto della pandemia è stato molto maggiore di quanto indicato dai decessi segnalati a causa del solo COVID-19. Il rafforzamento dei sistemi di registrazione dei decessi in tutto il mondo, da tempo considerati cruciali per la strategia globale di salute pubblica, è necessario per un migliore monitoraggio di questa pandemia e delle future pandemie. Inoltre, sono necessarie ulteriori ricerche per aiutare a distinguere la percentuale di mortalità in eccesso che è stata direttamente causata dall'infezione da SARS-CoV-2 e dalle modificazioni delle cause di morte come conseguenza indiretta della pandemia."

Il Coordinatore
Dr. Elvio Russi

² Konstantinoudis G, Gómez-Rubio V, Cameletti M, Pirani M, Baio G, Blangiardo M. A framework for estimating and visualising excess mortality during the COVID-19 pandemic. ArXiv. 2022 Jan 17; arXiv:2201.06458v1.

³ Blangiardo M, Cameletti M, Pirani M, Corsetti G, Battaglini M, Baio G. Estimating weekly excess mortality at sub-national level in Italy during the COVID-19 pandemic. PLoS One. 2020;15(10): e0240286.

⁴ Banerjee A, Pasea L, Harris S, Gonzalez-Izquierdo A, Torralbo A, Shallcross L, et al. Estimating excess 1-year mortality associated with the COVID-19 pandemic according to underlying conditions and age: a population-based cohort study. Lancet. 2020 May 30;395(10238):1715–25.