ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

Ιωάννα Τζουλάκη
Κώστας Τσιλίδης

Ιωαννίδης: κεφάλαιο 2
Guyatt: κεφάλαιο 18

ΕΠΙςΤΗΜΟΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

- Επιστήμη (θεωρία)
- Πράξη (φροντίδα υγείας)

<u>Γνωστικό μέρος</u>

- Αιτιό-γνωση
- Διά-γνωση
- Πρό-γνωση

ΣΚΟΠΟΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

- Η πρόβλεψη (περιγραφή) της πιθανότητας εκβάσεων μετά τη διάγνωση της νόσου σε συνάρτηση με το κλινικό προφίλ του αρρώστου (συμπτώματα, σημεία, αποτελέσματα δοκιμασιών, τρόπος ζωής, γονίδια, κλπ.).

Σκοπός μαθήματος

- Τι είναι και ποιά η σημασία των προγνωστικών μοντέλων/ κανόνων κλινικής πρόβλεψης στην ιατρική;
- Ποιά είναι τα στάδια στην ανάπτυξη και επικύρωση των προγνωστικών μοντέλων;
- Ποία προγνωστικά μοντέλα μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην ιατρική πράξη;
- Πώς μπορώ να μετρήσω την προγνωστική ισχύ;

Ορισμοί

- **Πρόγνωση**: η πιθανότητα ενός ατόμου να εμφανίσει μια κατάσταση σε ένα χρονικό διάστημα με βάση το κλινικό ή μη-κλινικό του προφίλ
- Παράγοντες κινδύνου ή προγνωστικοί παράγοντες
- ***Πολυπαραγοντικά*** προγνωστικά μοντέλα (μεταβολή εκβάσεων για διάφορους παράγοντες κινδύνου) ή σκορ κινδύνου (risk scores) ή κανόνας κλινικής πρόβλεψης (clinical prediction rule)
- ***Σκοπός***: βελτιστοποίηση κλινικών αποφάσεων
- **Κλινική χρήση**
  - Πολλά μοντέλα, όχι συχνή χρήση
  - Θεραπεία ή όχι;
  - Διαλογή ή όχι;
  - Αλλά και:
    - Ομάδες κατάλληλες για περαιτέρω έρευνα
    - Αποτίμηση απόδοσης νοσοκομείων, κλινικών, κτλ

Γιατί;

- Κλινική εμπειρία μάς παρέχει μια διαίσθηση σχετικά με την εκτίμησης για την πιθανή εξέλιξη του ασθενούς
- Προγνωστικά συστήματα επιχειρούν να αυξήσουν την ακρίβεια των προγνωστικών εκτιμήσεων των ιατρών
- ***Παράγοντες πρόγνωσης***: οι μεταβλητές ή οι παράγοντες μπορούν να προβλέψουν ποιος ασθενής παρουσιάζει βελτίωση/ εμφάνιση νόσου και ποιος όχι

Extent and determinants of error in doctors' prognoses in terminally ill patients: prospective cohort study

Nicholas A Christakis, Elizabeth B Lamont

Objective To describe doctors' prognostic accuracy ir terminally ill patients and to evaluate the determinants of that accuracy.
Design Prospective cohort study.
Setting Five outpatient hospice programmes in Chicago.
Participants 343 doctors provided survival estimates for 468 terminally ill patients at the time of hospice referral.
Main outcome measures Patients' estimated and actual survival.
Results Median survival was 24 days. Only 20% (92/468) of predictions were accurate (within 33% of actual survival); 63% (295/468) were overoptimistic and 17% (81/468) were overpessimistic. Overall, doctors overestimated survival by a factor of 5.3. Few patient or doctor characteristics were associated with prognostic accuracy. Male patients were 58% less likely to have overpessimistic predictions. Non-oncology medical specialists were 326% more likely than general internists to make overpessimistic predictions. Doctors in the upper quartile of practice experience were the most accurate. As duration of doctor-patient relationship increased and time since last contact decreased, prognostic accuracy decreased
Conclusion Doctors are inaccurate in their prognose for terminally ill patients and the error is systematically optimistic. The inaccuracy is, in general not restricted to certain kinds of doctors or patients. These phenomena may be adversely affecting the quality of care given to patients near the end of life.

Γιατί;

- Μπορεί να βοηθήσει τους κλινικούς να λάβουν τις σωστές αποφάσεις για τη θεραπεία
- Μπορεί να βοηθήσει τους κλινικούς να λάβουν τις σωστές αποφάσεις για εξετάσεις/ διάγνωση
- Γνώση της αναμενόμενης μελλοντικής πορείας της ασθένειας ενός ασθενούς

Στην ιατρική βιβλιογραφία

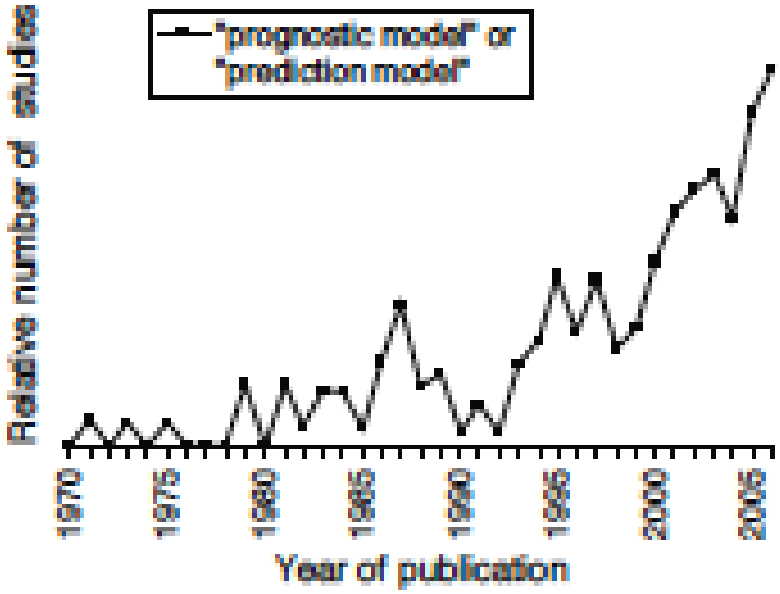


Fig. 1.1 Studies in PubMed with the terms "prognostic model" or "prediction model" in the title, published between 1970 and 2005, as a fraction of the total number of studies in PubMed (a total of 676,000 in 2005)

Παραδείγματα

- Υπέρηχος και τρισωμία 21 (σύνδρομο Down)
- MELD score (http://www.mdcalc.com/meld-score-model-for-end-stage-liver-disease-12-and-older)
- Framingham cardiovascular risk score (http://www.framinghamheartstudy.org/risk/index.html)
- APACHE II (*www.globalrph.com/**apacheii**.htm*)
- Gene chips (http://www.decodeme.com)

Παραδείγματα

Firefox

Inbox (10) - ktsilidis@gmail.com - G... | CEU Webmail | Αλληλογραφία :: INBOX | 10-year CVD Risk Calculator (Risk Ass...

cvdrisk.nhlbi.nih.gov/calculator.asp

U.S. Department of Health & Human Services | NIH National Institutes of Health | Contact Us | Get Email Alerts | Font Size

NIH National Heart, Lung, and Blood Institute

Accessible Search Form | Advanced Search | NHLBI Entire Site | SEARCH

Public | Health Professionals | Networks | Funding & Research | Clinical Trials | Training & Careers | Researchers | Educational Campaigns | News & Resources | About NHLBI

Home » Clinical Practice Guidelines » Cholesterol » CVD Risk Calculator

Monday, December 09, 2013

Information for Health Professionals

- Clinical Practice Guidelines
- Heart & Vascular Information
- Lung Information
- Blood Information
- Sleep Information
- Interactive Tools and Resources
- Education Campaigns
- National Education Programs
- Continuing Education Opportunities
- Health Observances

Risk Assessment Tool for Estimating Your 10-year Risk of Having a Heart Attack

The risk assessment tool below uses information from the Framingham Heart Study to predict a person's chance of having a heart attack in the next 10 years. This tool is designed for adults aged 20 and older who do not have heart disease or diabetes. To find your risk score, enter your information in the calculator below.

Age:	years
Gender:	Female Male
Total Cholesterol:	mg/dL
HDL Cholesterol:	mg/dL
Smoker:	No Yes
Systolic Blood Pressure:	mm/Hg
Are you currently on any medication to treat high blood pressure.	No Yes

Calculate Your 10-Year Risk

TOP

Total cholesterol - Total cholesterol is the sum of all the cholesterol in your blood. The higher your total cholesterol, the greater your risk for heart disease. Here are the total values that matter to you:

Less than 200 mg/dL 'Desirable' level that puts you at lower risk for heart disease. A cholesterol level of 200 mg/dL or greater increases your risk.

200 to 239 mg/dL 'Borderline-high.'

www.nhlbi.nih.gov/health/prof/sleep/index.htm

Slide 11 of 41 | Διαμέσος | Greek | 81%

EN | 3:37 μμ 9/12/2013

Προγνωστικό μοντέλο μετεγχειρητικής ναυτίας (24h)

- Σκορ = $-2.28 + 1.27\alpha + 0.65\beta + 0.72\gamma + 0.78\delta$

- Όπου

  α = θηλυκό φύλο

  β = Ηχ μετεγχειρητικής ναυτίας ή ναυτίας ταξιδιωτών

  γ = μη-κάπνισμα

  δ = χρήση μετεγχειρητικών οπιοειδών

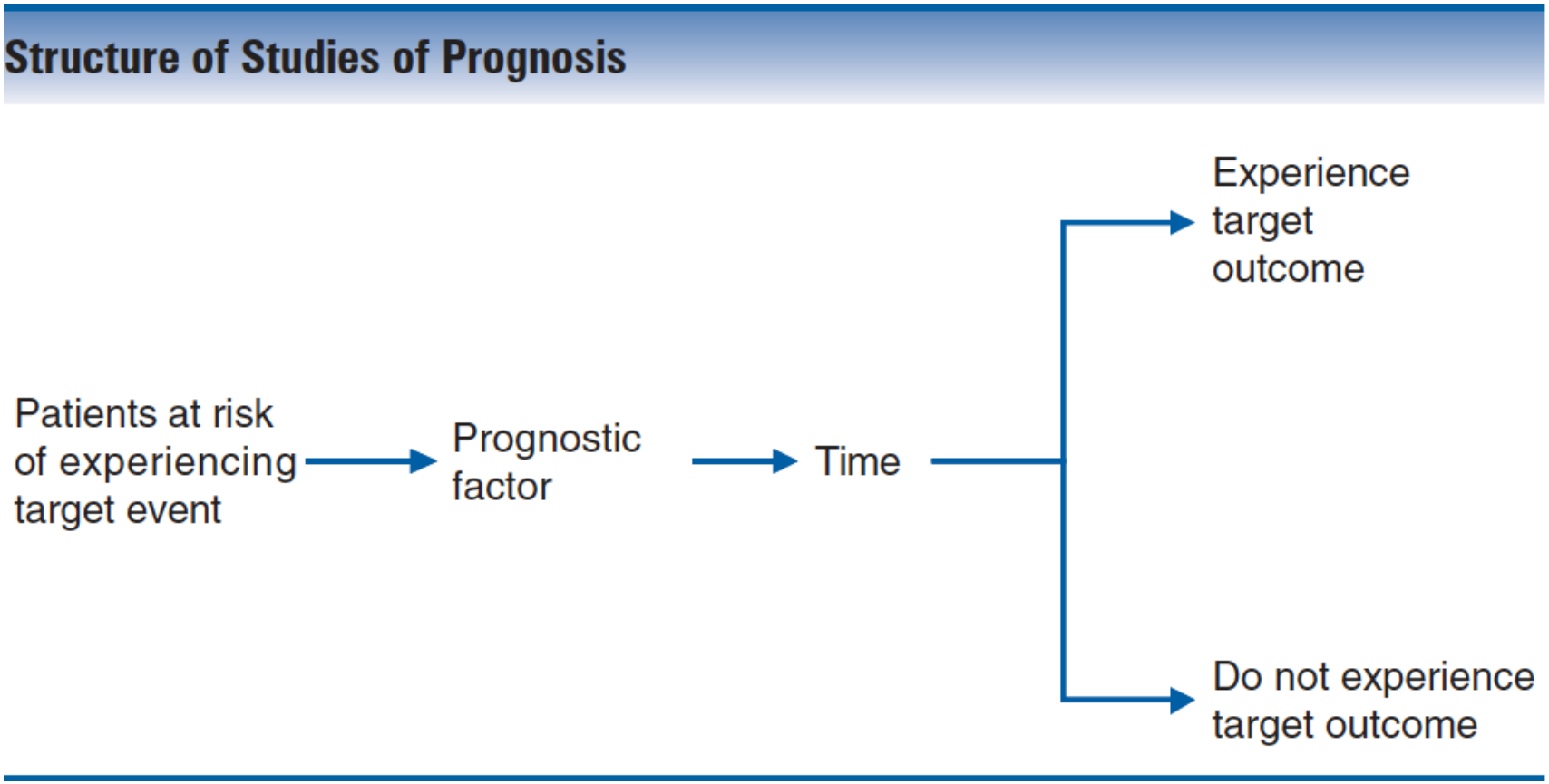
- Κίνδυνος=$1/(1+e^{-\text{risk score}})$

Anaesthesia 2005;60:323-31

Ανάπτυξη προγνωστικού μοντέλου

- Επιλογή παραγόντων
  - Βιολογική και κλινική αντίληψη
  - Αριθμός όχι δυσανάλογα μεγάλος με δείγμα
- Διερεύνηση μορφής σχέσης παραγόντων-έκβασης
- Ποιότητα στοιχείων/ αξιοπιστία

Σχεδιασμός προγνωστικής μελέτης



Τι θα πρέπει να έχει ένα μοντέλο;

- Κλινική λογική
- Ευκολία στη χρήση
- Έκβαση μπορεί να προληφθεί ή να θεραπευθεί
- Δυνατότητα γενίκευσης
- Κλινική αποτελεσματικότητα

Τι θα πρέπει να έχει ένα μοντέλο;

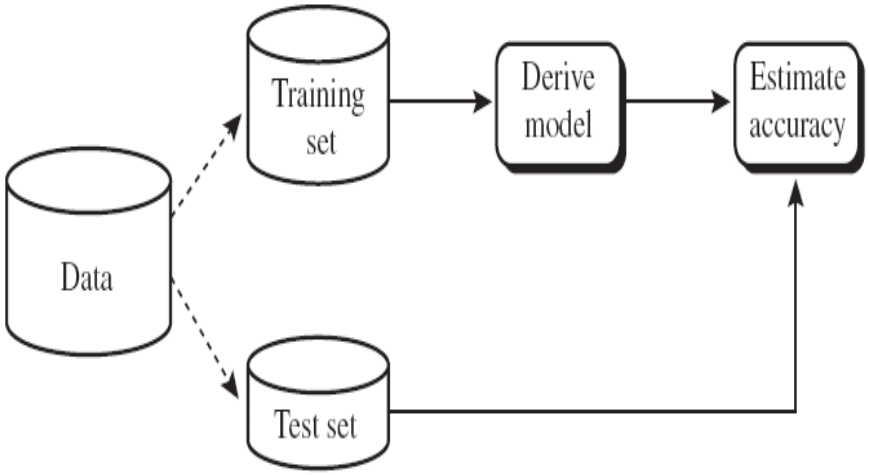
- Επικύρωση
- Υψηλή βαθμονόμηση και διακριτική ευχέρεια

3 στάδια προγνωστικών μοντέλων

- Ανάπτυξη
- Εκτίμηση της εγκυρότητας ➔ ***<u>επικύρωση (validation)</u>***
- Εκτίμηση του αποτελέσματος του μοντέλου στην κλινική πράξη (*Μελέτη αντίκτυπου/ impact studies)*

Επικύρωση

- Πόσο καλά δουλεύει το μοντέλο σε νέα δεδομένα σε σχέση με τα αρχικά δεδομένα.
  - Εσωτερική επικύρωση (internal validation)
    - Εφαρμογή του μοντέλου στον ίδιο πληθυσμό με τα ίδια χαρακτηριστικά
  - Εξωτερική επικύρωση (external validation)
    - Εφαρμογή του μοντέλου σε πολλαπλούς πληθυσμούς με διαφορετικά χαρακτηριστικά


Training set
Derive model
Estimate accuracy
Data
Test set

Επικύρωση

- Προγνωστικά μοντέλα που δεν έχουν επικυρωθεί δεν είναι κατάλληλα για κλινική εφαρμογή
- Η επικύρωση συνεπάγεται εφαρμογή του κανόνα προοπτικά σε έναν νέο πληθυσμό (με ανόμοιο επιπολασμό και φάσμα της ασθένειας από τον αρχικό πληθυσμό)

Βαθμονόμηση και διακριτική ευχέρεια

- Βαθμονόμηση (calibration)
  - Σύγκριση παρατηρηθέντων και προβλεφθέντων αποτελεσμάτων, πόσο καλά το μοντέλο ανταποκρίνεται στα υπάρχοντα δεδομένα
- Διακριτική ευχέρεια (discrimination)
  - Δυνατότητα διάκρισης μεταξύ αυτών που έχουν (πάθει) την έκβαση ή όχι

Παράδειγμα χαμηλής βαθμονόμησης

Table 1 | Predicted and observed mortality by EuroSCORE risk level for Australian patients having coronary artery bypass grafting[17]

EuroSCORE	No of deaths/ patients	Observed mortality (%) (95% CI)	Predicted mortality (%) (95% CI)
0-2 (low risk)	8/1955	0.41 (0.18 to 0.80)	1.03 (0.99 to 1.06)
3-5 (medium risk)	17/1996	0.85 (0.50 to 1.36)	3.90 (3.87 to 3.94)
≥6 (high risk)	87/1641	5.30 (4.27 to 6.50)	8.52 (8.39 to 8.65)
Total	112/5592	2.00 (1.65 to 2.40)	4.25 (4.16 to 4.34)

BMJ 2009;338:b605

Παράδειγμα χαμηλής διακριτικής ευχέρειας

Table 3 | Number (percentage) of preschool children developing complications after presenting to primary care with acute cough in relation to signs at presentation

Signs present	Initial cohort	Validation cohort
Neither sign	10/153 (6)	13/95 (14)
Chest signs only	6/33 (18)	4/29 (14)
Fever only	5/18 (28)	1/11 (9)
Both signs	2/5 (40)	0/8 (0)
Total	23/209 (11)	18/143 (13)

BMJ 2009;338:b605

Αποτίμηση Διακριτικής Ευχέρειας Μοντέλου

	PREDICTED CLASS		
ACTUAL CLASS		Class=Yes	Class=No
	Class=Yes	TP	FN
	Class=No	FP	TN

$$\mathrm{TPR} = \frac{TP}{TP + FN}$$

$$\mathrm{TNR} = \frac{TN}{TN + FP}$$

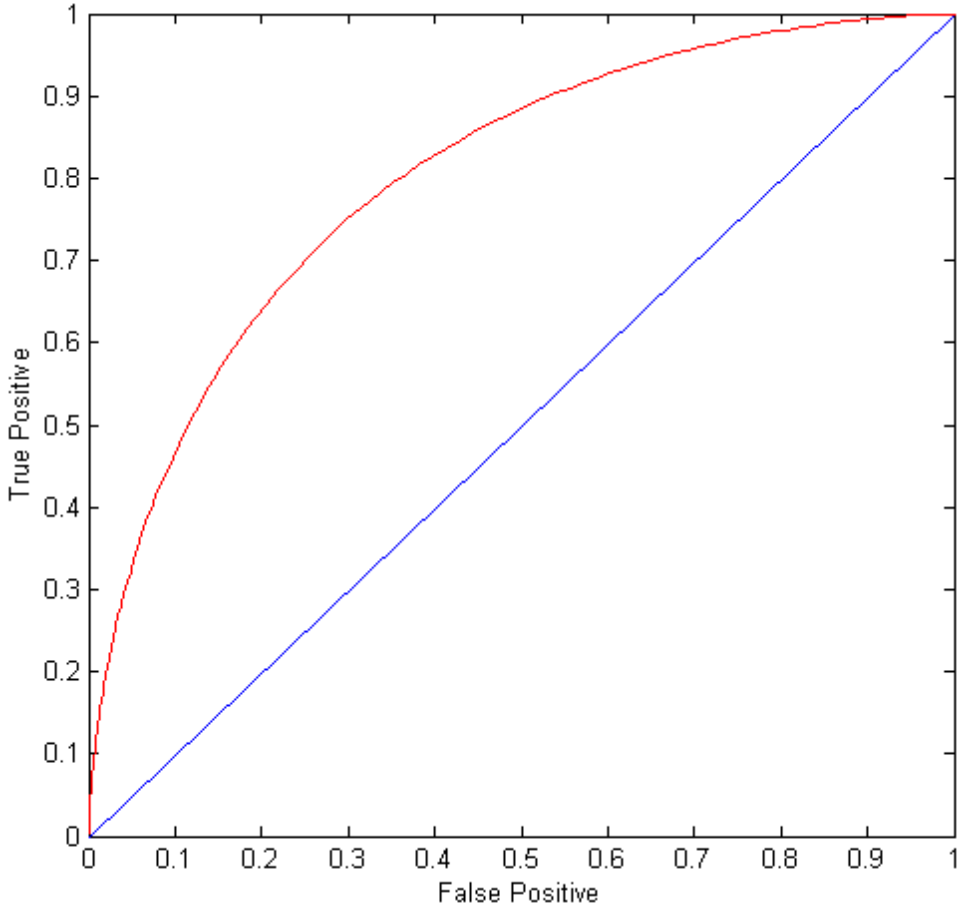
$$\mathrm{FPR} = \frac{FP}{TN + FP}$$

True positive rate or sensitivity: Το ποσοστό των θετικών παραδειγμάτων που ταξινομούνται σωστά

True negative rate or specificity: Το ποσοστό των αρνητικών παραδειγμάτων που ταξινομούνται σωστά

False positive rate: Το ποσοστό των αρνητικών παραδειγμάτων που ταξινομούνται λάθος (δηλαδή, ως θετικά)

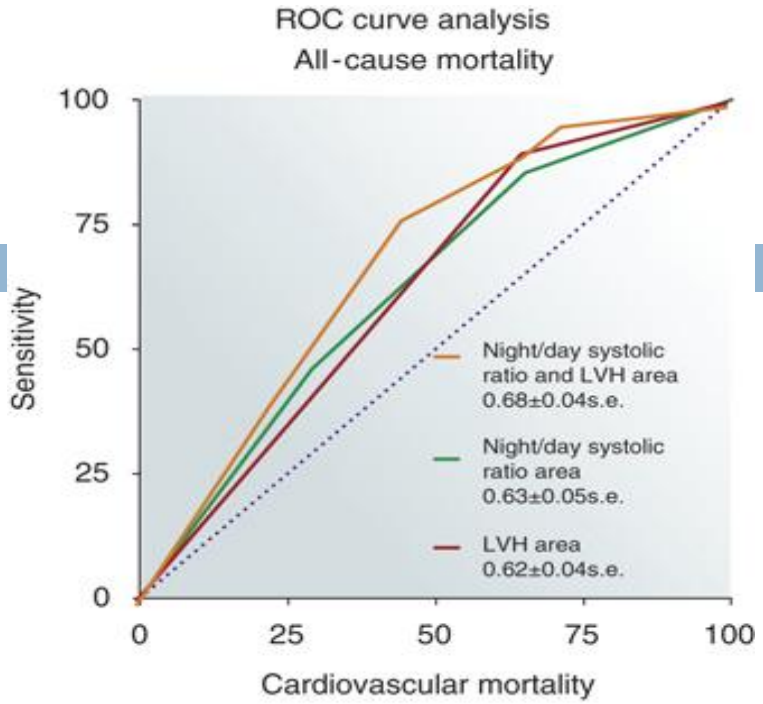
Αποτίμηση Διακριτικής Ευχέρειας Μοντέλου: ROC

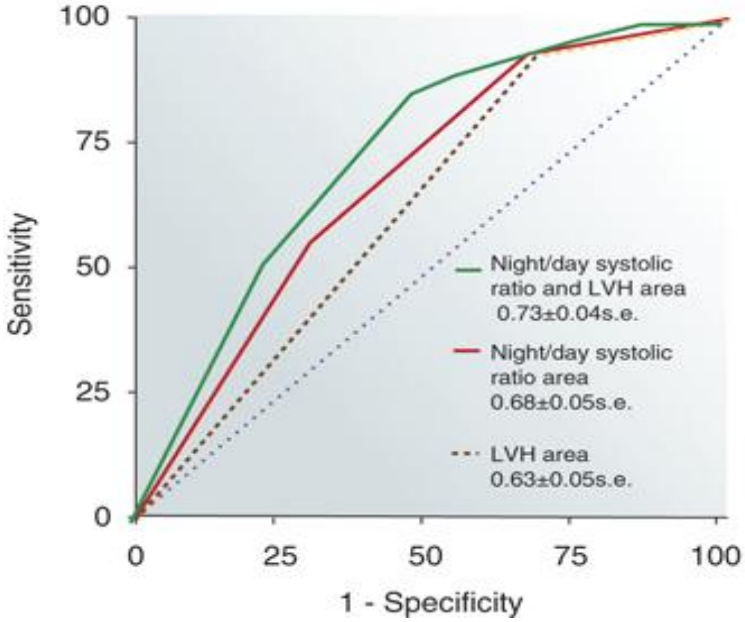


$$\mathrm{TPR} = \frac{TP}{TP + FN}$$

$$\mathrm{FPR} = \frac{FP}{TN + FP}$$

ROC (Receiver Operating Characteristic Curve)

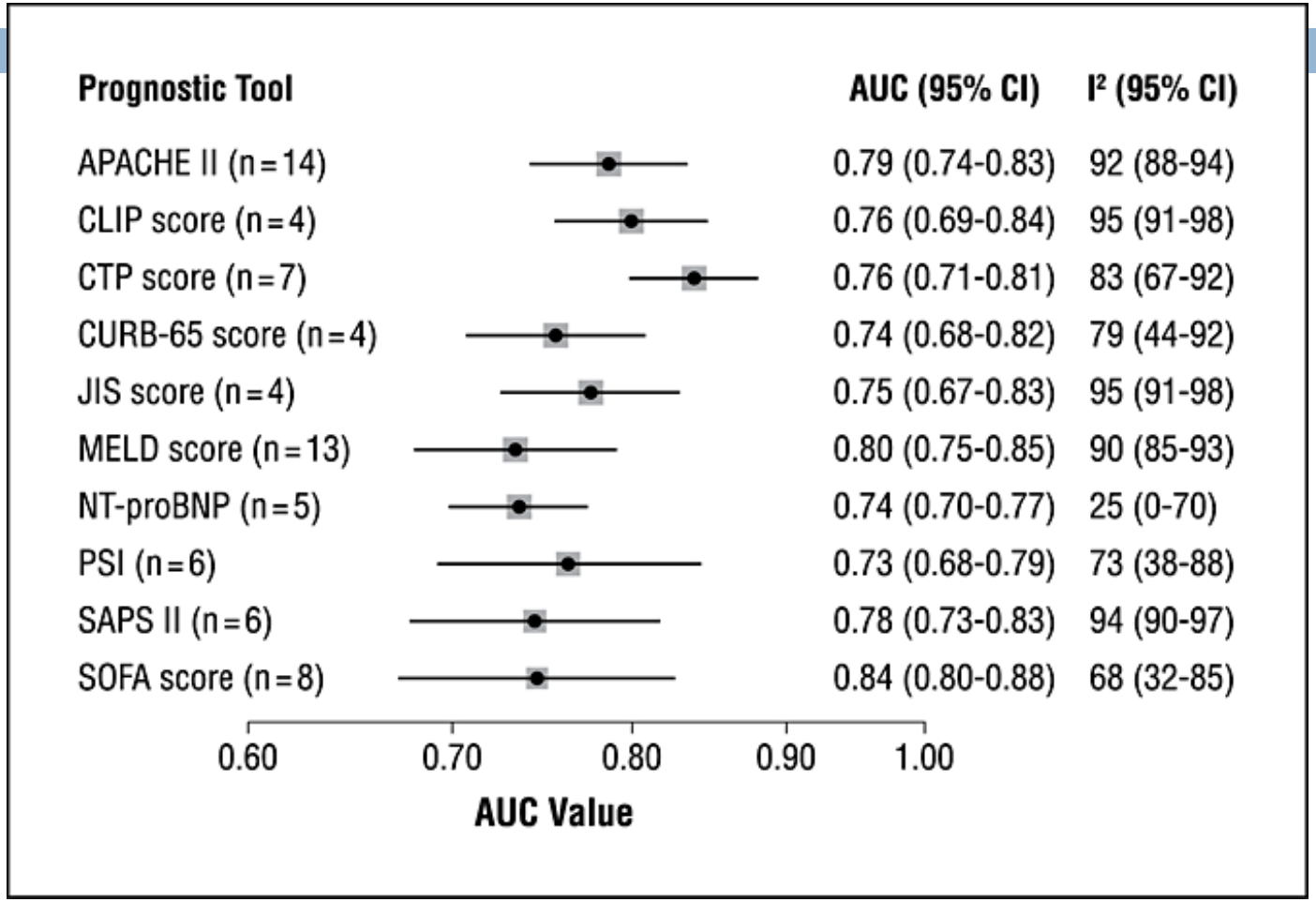

ROC curve analysis
All-cause mortality
Sensitivity
100
75
50
25
0
0
25
50
75
100
Cardiovascular mortality
Night/day systolic ratio and LVH area 0.68±0.04s.e.
Night/day systolic ratio area 0.63±0.05s.e.
LVH area 0.62±0.04s.e.


Sensitivity
100
75
50
25
0
0
25
50
75
100
1 - Specificity
Night/day systolic ratio and LVH area 0.73±0.04s.e.
Night/day systolic ratio area 0.68±0.05s.e.
LVH area 0.63±0.05s.e.

Γιατί τα μοντέλα δε δουλεύουν;

- Χαμηλή επικύρωση
  - Δευτεροβάθμια φροντίδα ➔ πρωτοβάθμια φροντίδα
  - Άλλοι πληθυσμοί
- Ασάφειες/λάθη στη μέτρηση
  - Ομόφωνοι ορισμοί προγνωστικών παραγόντων
  - Ομόφωνοι ορισμοί εκβάσεων
  - Ακριβείς μετρήσεις
- Αλλαγές στο χρόνο
  - Καλύτερες τεχνικές
  - Πιο σπάνια νοσήματα

Area under the receiver operating characteristic curve (AUC) values for predictive tools that were examined in 4 or more assessments (n = number of assessments) with 95% confidence intervals (CIs)



Siontis, G. C. M. et al. Arch Intern Med 2011;171:1721-1726.

Copyright restrictions may apply.

ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE

Ενημέρωση του μοντέλου

- Πιο συχνά γεννιούνται νέα μοντέλα παρά ανανεώνονται ήδη υπάρχοντα
  - 60 προγνωστικά μοντέλα για καρκίνο μαστού
- Προσπάθεια ενημέρωσης του μοντέλου με νέα δεδομένα

Μελέτες αντίκτυπου του μοντέλου

- Τεκμήρια ότι το μοντέλο οδηγεί σε αποφάσεις, οι οποίες μειώνουν τον κίνδυνο πέρα από ότι θα τον μείωναν κλινικές αποφάσεις χωρίς το μοντέλο

Μελέτες αντίκτυπου του μοντέλου

- Μελέτες που εξετάζουν την συνολική αποτελεσματικότητα του μοντέλου ως προς μεταβολές σε
  - συμπεριφορά,
  - κλινικές εκβάσεις,
  - παραμέτρους κόστους-αποτελεσματικότητας
- Ο καλύτερος σχεδιασμός για τη μελέτη του αντίκτυπου προγνωστικών μοντέλων είναι οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές

Μελέτες αντίκτυπου του μοντέλου

Comparison of characteristics of validation study and impact study for prognostic models

Characteristic	Validation study[7]	Impact study
Control group	No	Yes. Index group includes doctors exposed to or using the prognostic model; control group is usual care (without using the model)
Design	Prospective cohort (preferred); retrospective cohort	Cluster randomisation (preferred); before and after
Outcome	Usually occurrence of event (eg, death, complication, treatment response) after a certain time or follow-up period	(Change in) doctors' decisions or behaviour
		Patient outcome (eg, events, pain, quality of life)
		Cost effectiveness of care
Follow-up	Yes	No, if outcome is doctors' decisions or behaviour
		Yes, if outcome is patient outcome or cost effectiveness of care
Statistical analysis and reporting	Model's calibration and discrimination	Comparison of outcome between index and control group—eg, using relative risks, odds ratios, or difference in means
	Defining particular risk groups by introducing thresholds	
	Improving or updating a model (if needed)	

BMJ 2009;338:b606

Table 1. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK)

INTRODUCTION

1. State the marker examined, the study objectives, and any prespecified hypotheses.

MATERIALS AND METHODS

Patients

2. Describe the characteristics (e.g., disease stage or comorbidities) of the study patients, including their source and inclusion and exclusion criteria.
3. Describe treatments received and how chosen (e.g., randomized or rule-based).

Specimen characteristics

4. Describe type of biological material used (including control samples) and methods of preservation and storage.

Assay methods

5. Specify the assay method used and provide (or reference) a detailed protocol, including specific reagents or kits used, quality control procedures, reproducibility assessments, quantitation methods, and scoring and reporting protocols. Specify whether and how assays were performed blinded to the study endpoint.

Study design

6. State the method of case selection, including whether prospective or retrospective and whether stratification or matching (e.g., by stage of disease or age) was used. Specify the time period from which cases were taken, the end of the follow-up period, and the median follow-up time.
7. Precisely define all clinical endpoints examined.
8. List all candidate variables initially examined or considered for inclusion in models.
9. Give rationale for sample size; if the study was designed to detect a specified effect size, give the target power and effect size.

Statistical analysis methods

10. Specify all statistical methods, including details of any variable selection procedures and other model-building issues, how model assumptions were verified, and how missing data were handled.
11. Clarify how marker values were handled in the analyses; if relevant, describe methods used for cutpoint determination.

RESULTS

Data

12. Describe the flow of patients through the study, including the number of patients included in each stage of the analysis (a diagram may be helpful) and reasons for dropout. Specifically, both overall and for each subgroup extensively examined report the numbers of patients and the number of events.
13. Report distributions of basic demographic characteristics (at least age and sex), standard (disease-specific) prognostic variables, and tumor marker, including numbers of missing values.

Analysis and presentation

14. Show the relation of the marker to standard prognostic variables.
15. Present univariate analyses showing the relation between the marker and outcome, with the estimated effect (e.g., hazard ratio and survival probability). Preferably provide similar analyses for all other variables being analyzed. For the effect of a tumor marker on a time-to-event outcome, a Kaplan–Meier plot is recommended.
16. For key multivariable analyses, report estimated effects (e.g., hazard ratio) with confidence intervals for the marker and, at least for the final model, all other variables in the model.
17. Among reported results, provide estimated effects with confidence intervals from an analysis in which the marker and standard prognostic variables are included, regardless of their statistical significance.
18. If done, report results of further investigations, such as checking assumptions, sensitivity analyses, and internal validation.

DISCUSSION

19. Interpret the results in the context of the prespecified hypotheses and other relevant studies; include a discussion of limitations of the study.
20. Discuss implications for future research and clinical value.

Οδηγίες χρηστών

- Επίπεδο 4
  - Το μοντέλο δεν έχει επικυρωθεί ή έχει επικυρωθεί μόνο εσωτερικά
- Επίπεδο 3
  - Το μοντέλο έχει επικυρωθεί μόνο σε ένα προοπτικά συλλεγμένο δείγμα
- Επίπεδο 2
  - Το μοντέλο έχει επικυρωθεί πολλές φορές σε νέους πλυθησμούς με καλά αποτελέσματα ή σε μεγάλη προοπτική πολυκεντρική μελέτη
- Επίπεδο 1
  - Το μοντέλο έχει επικυρωθεί προοπτικά σε ένα διαφορετικό πληθυσμό και έχει πραγματοποιηθεί ανάλυση επίδρασης που δείχνει αλλαγή στην κλινική συμπεριφορά, βελτίωση εκβάσεων ασθενών

Οδηγίες χρηστών ΙΙ

- Ήταν τα αποτελέσματα έγκυρα
  - Ήταν το δείγμα των ασθενών αντιπροσωπευτικό;
  - Ήταν οι ασθενείς ομοιογενείς όσον αφορά στον προγνωστικό κίνδυνο;
  - Ήταν η παρακολούθηση επαρκώς ολοκληρωμένη;
  - Ήταν τα κριτήρια της έκβασης αντικειμενικά και αμερόληπτα;
- Ποιά είναι τα αποτελέσματα
  - Πόσο πιθανό είναι να συμβούν οι εκβάσεις στην διάρκεια του χρόνου;
  - Πόσο ακριβείς είναι οι εκτιμήσεις των πιθανοτήτων;

Take home message I

- Η αναγνώριση προγνωστικών παραγόντων δεν είναι ταυτόσημη με την αναγνώριση αιτιολογικών παραγόντων
- Τα προγνωστικά μοντέλα δεν πρέπει να είναι μονοπαραγοντικά.
- Η χρήση υπερβολικά πολλών προγνωστικών παραμέτρων είναι πιο δύσχρηστη κλινικά και εμπεριέχει τον κίνδυνο των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων ➔ 7-10 παρατηρήσεις/ παράγοντα κινδύνου
- Ο καλύτερος σχεδιασμός για δημιουργία και επικύρωση προγνωστικών παραγόντων είναι οι μελέτες κοόρτης.

Take home message II

- Η κλινική σημασία ενός προγνωστικού μοντέλου καθορίζεται από την δυνατότητα χρήσης του και σε άλλους πληθυσμούς (γενίκευση).
- Προγνωστικά μοντέλα χωρίς επικύρωση δεν έχουν θέση στην κλινική πράξη.
- Η επικύρωση θα πρέπει να είναι ανεξάρτητη (εξωτερική).
- Η απλότητα και η εγκυρότητα θα πρέπει να είναι βασικά χαρακτηριστικά ενός προγνωστικού μοντέλου.
- Ο καλύτερος σχεδιασμός για τη μελέτη του αντίκτυπου προγνωστικών μοντέλων είναι οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές.