

La Medicina Basata sulle Evidenze è davvero una moda? Sicuramente è di moda criticarla. Un commento metodologico del Centro Italiano per la Medicina Basata sulle Prove

Andrea A. Conti, Claudio Galanti*, Gian Franco Gensini

Istituto di Clinica Medica Generale e Cardiologia, Università degli Studi, Firenze,

**Azienda Ospedaliera Careggi, Centro Italiano per la Medicina Basata sulle Prove*

Key words:

Effective health care;
Evidence-Based Medicine;
Medical decision making;
Medical education.

Evidence Based Medicine (EBM) represents the methodological search for the best solution of a clinical problem, using the most relevant scientific acquisitions of biomedical research, collected and critically appraised in the light of the experience and expertise of physicians. This search is targeted to individual patient care, in the frame of risk/benefit and cost/effectiveness ratios. EBM approach constitutes a precious tool for applied clinical practice, and can also represent a useful methodological instrument for the complete management of patients.

The impetus given to outcome studies, to effectiveness studies, to careful attention for outpatients, to the individual data (of the patients of controlled trials) analysis is a major merit of EBM.

Many authors nowadays consider EBM just a fashion, and today denigrating EBM appears a fashion too. Medicine complexity is enormous, and EBM can provide a useful methodological approach to this same complexity. EBM is not the automatic solution for every clinical problem, but is a logical tool for the critical evaluation of the relevance of biomedical research results and for the judgment of their applicability into daily clinical practice.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (9): 1192-1195)

Ricevuto il 17 luglio
2000; accettato l'1 agosto
2000.

Per la corrispondenza:

Prof. Gian Franco Gensini
*Istituto di Clinica Medica
Generale e Cardiologia
Università degli Studi
Viale Morgagni, 85
50134 Firenze
E-mail:
g.gensini@dfc.unifi.it*

Con viva soddisfazione abbiamo accolto l'invito di Pantaleo Giannuzzi a presentare il nostro punto di vista sulla Medicina Basata sulle Evidenze (*Evidence Based Medicine-EBM*), in particolare relativamente al contributo che tale approccio critico può offrire alla pratica clinica quotidiana.

L'articolo di Raffaele Terlizzi¹, comparso nel fascicolo di agosto della rivista, rappresenta uno stimolo di grande interesse per un commento di ordine metodologico sulle applicazioni ed i limiti dell'EBM, tema che ha avuto recentemente largo spazio sull'*Italian Heart Journal* come lo aveva avuto lo scorso anno sul *Giornale Italiano di Cardiologia*²⁻⁴.

Ci interessiamo attivamente all'EBM, che studiamo e coltiviamo in campo clinico, scientifico, editoriale e didattico. Dal 1997 curiamo l'edizione italiana della rivista inglese *Evidence-Based Medicine*, dallo stesso anno siamo membri della Cochrane Collaboration (Cochrane Heart Group), e con sempre maggiore frequenza ci è capitato di leggere commenti riguardanti i "problemi", i "confini", addirittura le "illusio-

ni" dell'EBM²⁻⁵. Nello spirito pragmatico e metodologico che privilegiamo, dunque, vorremmo offrire ai lettori della rivista alcune considerazioni sul metodo EBM, cercando di rifuggire da illusioni e speculazioni esclusivamente teoriche.

Nella nostra interpretazione critica, che riflette la posizione del Centro Italiano per la Medicina Basata sulle Prove che ha sede a Firenze, l'EBM rappresenta la metodologia di ricerca della migliore soluzione possibile di un problema clinico, tramite le prove di efficacia più salde emerse dalla letteratura biomedica, raccolte ed interpretate criticamente alla luce dell'esperienza e dell'abilità del medico. Questa ricerca è tesa all'assistenza mirata al singolo paziente incontrato quotidianamente, in un'ottica di rischio/beneficio e di costo/efficacia⁶. L'approccio dell'EBM può costituire uno strumento prezioso per la pratica clinica applicata, e può rappresentare un indirizzo metodologico utile nella gestione, sempre complessa ed articolata, del paziente in toto, e non semplicemente del "caso clinico", come suggerisce qualche autore^{6,7}.

Tra gli strumenti dell'armamentario dell'EBM sicuramente figurano gli studi clinici controllati e randomizzati, al cui sviluppo metodologico l'EBM stessa ha dato una spinta notevole, le rassegne sistematiche quantitative della letteratura, così come disegnate dalla Cochrane Collaboration, le metanalisi. Ma questi non sono, altrettanto sicuramente, gli unici mezzi che l'EBM promuove e propone⁸. Un'interpretazione così restrittiva, che non abbiamo mai condivisa, ci appare fuori luogo quando pensiamo alla complessità della Medicina clinica.

Inoltre, è un fatto che in molti campi medici, le evidenze (o prove di efficacia) disponibili sono tuttora molto scarse, frammentarie, se non addirittura inesistenti. Il medico è comunque e sempre chiamato a prendere decisioni anche in tali circostanze di carenza di evidenze, e spesso in questi casi gli unici dati presenti in letteratura derivano da *case reports*, da serie di casi, o da studi osservazionali molto deboli sotto il profilo metodologico (vedasi riquadro).

In effetti spesso abbiamo riscontrato che “le cose in Medicina” sono notevolmente più complesse di quello che ci vogliono fare credere i detrattori cronici, come pure i sostenitori dell'ultima ora dell'EBM. Solo per tornare all'esempio del ragionamento diagnostico in clinica, basti riflettere su quanto poco spesso venga applicato l'utile strumento fornito dal teorema di Bayes, una procedura di pregio per aggiornare la probabilità di un evento alla luce di nuove evidenze. Allo stesso tempo il sistema permette di esprimere in modo quantitativo – oggi, nel 2000, ci sembra un imperativo farlo – i livelli di probabilità e di incertezza delle nostre ipotesi diagnostiche⁷. Proprio i risvolti applicativi in clinica del metodo bayesiano sono uno dei portati più interessanti, e molto spesso colpevolmente dimenticati dagli oppositori del metodo dell'EBM, che non si alimenta solo di trial controllati e randomizzati⁹.

Molti autori si rammaricano per la mancanza nei grandi studi (clinici) della conoscenza dei dettagli clinici e strumentali dei singoli pazienti, la cui conseguenza è l'incapacità – sostengono – di prendere deci-

sioni nel singolo paziente sulla base del solo risultato del trial⁴. Non abbiamo mai pensato, neanche come didatti del metodo dell'EBM, che il risultato di un trial clinico isolato potesse, da solo, permetterci di prendere decisioni cliniche nel contesto della complessità dell'uomo-paziente. La realtà clinica quotidiana sovente è molto diversa dalla realtà sperimentale dello studio clinico, un *setting* fortemente controllato dal ricercatore¹⁰. Precisato questo, riteniamo che al momento il disegno del trial clinico rimanga il modello migliore per fare ricerca clinica, con tutti i suoi limiti applicativi, limiti che peraltro l'EBM, un approccio flessibile e dinamico, cerca quantomeno di superare seguendo anche altre strade metodologiche.

La promozione degli studi di *outcome*, degli studi di *effectiveness*, dell'attenzione scrupolosa per il follow-up, dell'“osservazione controllata” e puntuale dei pazienti ambulatoriali, dell'analisi dei dati individuali (dei numerosi pazienti arruolati in un trial), che oggi sempre più spesso riscontriamo nella ricerca clinica, è stata proprio favorita dall'EBM, nel cui scenario metodologico, ci piace ripeterlo, il trial clinico controllato e randomizzato si pone come uno strumento tra tanti altri⁶.

Altri autori (quali Mario Timio e Dario Antiseri) offrono su questo stesso giornale altri spunti per la discussione aperta sul tema “Medicina Basata sulle Evidenze”, citando le “critiche interne ed esterne allo strumento culturale dell'EBM”². Ma critica per definizione significa “esame a cui la ragione sottopone fatti e teorie per determinare in modo rigoroso certe loro caratteristiche”, e quindi tale accezione ben si presta ad una sua visione propositiva. Le critiche esterne riportate si concentrano massicciamente sulla metanalisi, che come abbiamo sottolineato in precedenza rappresenta solo uno dei vari strumenti proposti dall'EBM, modello di sintesi quantitativa dei dati di cui vengono riportati alcuni degli esempi più controversi, tralasciandone altri che hanno concretamente gettato luce su argomenti medici molto dibattuti¹¹. Per quanto riguarda le critiche interne citate, non reputiamo che il fatto che gli studi negativi abbiano minori possibilità di essere pubblicati di quelli positivi sia l'ennesimo difetto del metodo EBM,

È vero, come scrive Terlizzi¹, che la Medicina Basata sulle Evidenze (EBM) distingue i livelli di forza delle evidenze anche sulla base del tipo di studio da cui derivano, ma non dimentica certo il contributo delle informazioni che dai *case reports* possono emergere. Quella che viene oggi definita “letteratura aneddotica”, forse con termine poco felice, non rappresenta il “male” dal punto di vista metodologico. L'EBM ci aiuta a capire ed a pesare il valore delle informazioni ricavabili, senza condannare, mettendo semplicemente in evidenza, in molti casi, che il ragionamento diagnostico seguito nei casi clinici (anche quelli pubblicati) non è necessariamente il più corretto ed efficace⁷. A questo proposito non possiamo condividere, se non nel suo intento di stimolo alla discussione, l'affermazione di Terlizzi quando scrive che “È molto più facile falsificare un'ipotesi ottenuta dall'elaborazione di molti dati, che negare una diagnosi fondata sulla raccolta di elementi non sempre misurabili dal punto di vista numerico, ma comunque certi e incontrovertibili”. Non la condividiamo non tanto e non solo perché non concordiamo sulla prima parte dell'enunciato, ma soprattutto perché riteniamo che nessuno sia in grado di ricordare, se la sua capacità di autocritica e di autovalutazione è ragionevolmente buona, quale è stata l'ultima volta, nella sua pratica clinica quotidiana, in cui si è imbattuto in elementi diagnostici “comunque certi e incontrovertibili”. Infatti, sia alla luce degli insegnamenti della Clinica Medica classica, che nell'ottica del rigore scientifico dell'EBM (peraltro le due hanno aree di sovrapposizione molto più ampie di quanto non si pensi), abbiamo imparato a rifuggire dalle (apparenti) certezze in Medicina, una scienza probabilistica che come tale ci sembra offrire, al più, livelli di ragionevole sicurezza.

che, al contrario, per quanto ci risulta, insieme alla Cochrane Collaboration, è stato proprio uno dei recenti promotori dell'attenzione e della considerazione per la ricerca clinica di buona qualità esitante in risultati (cosiddetti) negativi.

Anche il tema delle risorse sanitarie e del loro recente ridimensionamento merita un commento in quanto, nella nostra visione critica, come pure in quella di molti autori che hanno affrontato l'EBM prima di noi, quest'ultima non rappresenta un sistema "scientifico" per contenere i costi, ma semmai uno strumento per allocare le risorse con maggiore criterio epidemiologico e clinico^{3,6}.

"Ciò che è evidente non è sempre vero", come ci ricordano Terlizzi et al. nelle loro riflessioni epistemologiche⁴. Concordiamo perfettamente, ricordando al contempo che anche "Ciò che è vero non è sempre evidente", come purtroppo dimostrato spesso dal divario tra le acquisizioni della ricerca clinica e la loro applicazione nella pratica clinica. L'esempio dell'efficacia della terapia trombolitica nel trattamento dell'infarto miocardico, in cui non sono stati sufficienti 10 anni di evidenze scientifiche per avere un'implementazione pratica tempestiva nella realtà medica quotidiana è paradigmatico al proposito e rappresenta proprio il caso in cui il rilievo clinico del trial controllato e randomizzato era palmare, ma la mancanza del metodo EBM ha impedito il trasferimento nel mondo reale dei benefici dimostrati nella sperimentazione, privandone moltissimi pazienti¹².

Un altro esempio al riguardo può essere tratto dalla valutazione di altri interventi terapeutici di notevole impatto sociale. Per quanto sia stata ormai largamente dimostrata l'efficacia della terapia anticoagulante orale nei pazienti con fibrillazione atriale, anche in aree che gravitano intorno ai centri di riferimento della Mayo Clinic e della Duke University negli Stati Uniti è stato calcolato che la quota di implementazione della terapia anticoagulante orale in questo ambito clinico si aggira intorno al 35% circa dei pazienti che hanno una reale indicazione alla terapia. Inoltre, soltanto circa il 43% dei trattati è sottoposto a questo regime terapeutico in modo corretto ed appropriato, con il risultato netto che non più del 15% circa dei pazienti con indicazione alla terapia anticoagulante orale esegue in modo davvero corretto il trattamento^{13,14}.

Ancora, vorremmo fare presente che i limiti dell'EBM, che abbiamo estesamente discusso nel passato, non coincidono con quelli della statistica, semplicemente perché l'EBM non è la statistica¹⁵. Di certo la significatività statistica non costituisce di per sé un sistema corretto per prendere decisioni cliniche; la rilevanza clinica e la plausibilità biologica devono sempre guidare l'interpretazione dei risultati della ricerca, per quanto l'EBM ci rammenti, con la sua attenzione alla complessità dei fenomeni biologici e delle loro espressioni cliniche, che non sempre la causalità biologica è già nota a chi interpreta i dati della ricerca, che quindi

non ri-conosce la causalità stessa semplicemente perché ancora non la conosce^{16,17}.

Ci rendiamo pienamente conto che per molti autori, e lo scriviamo con profondo rammarico, l'EBM rappresenta oggi una moda, e come per ogni moda, va di moda criticarla. Il nostro contributo, e ringraziamo ancora il Co-Editor dell'*Italian Heart Journal* per averci invitato a presentarlo, aveva alcuni obiettivi, il primo dei quali era il richiamo al fatto che la complessità in Medicina è enorme, e l'EBM può offrire in tale complessità un utile indirizzo metodologico, non la soluzione automatica di tutti gli interrogativi. Nelle nostre intenzioni c'era anche quella di presentare alla comunità scientifica nazionale la posizione del Centro Italiano per la Medicina Basata sulle Prove e di lasciare alla riflessione dei colleghi un'interpretazione, la nostra, del ruolo che l'EBM può giocare sul campo clinico quotidiano. Lungi dall'essere la panacea per ogni problema clinico, l'EBM è un utile strumento logico per valutare criticamente il rilievo dei risultati della letteratura biomedica e la loro quota di trasferibilità alla pratica clinica giornaliera.

Riassunto

La Medicina Basata sulle Evidenze (EBM) rappresenta la ricerca metodologica della migliore soluzione possibile di un problema clinico, tramite le prove di efficacia più salde emerse dalla letteratura biomedica, raccolte ed interpretate criticamente alla luce dell'esperienza e dell'abilità del medico. Tale ricerca è tesa all'assistenza mirata al singolo paziente incontrato quotidianamente, in un'ottica di rischio/beneficio e di costo/efficacia. L'approccio dell'EBM costituisce uno strumento prezioso per la pratica clinica applicata, e può rappresentare un indirizzo metodologico utile nella gestione globale del paziente.

Tra le conseguenze favorevoli dell'EBM si segnala la promozione degli studi di *outcome*, degli studi di *effectiveness*, dell'attenzione scrupolosa per i pazienti ambulatoriali, dell'analisi dei dati individuali (dei pazienti arruolati in un trial clinico).

Purtroppo oggi per molti autori l'EBM rappresenta una moda, e come per ogni moda, va di moda criticarla. In realtà la complessità in Medicina è enorme, e, nella visione del Centro Italiano per la Medicina Basata sulle Prove illustrata nell'articolo, l'EBM può offrire in tale complessità un utile indirizzo. Infatti, lungi dall'essere la panacea per ogni problema clinico, l'EBM è un utile strumento logico per valutare criticamente il rilievo dei risultati della letteratura biomedica e la loro quota di trasferibilità alla pratica clinica giornaliera.

Parole chiave: Assistenza sanitaria efficiente; Medicina Basata sulle Evidenze, Processo decisionale medico; Formazione medica.

Bibliografia

1. Terlizzi R. Casi clinici, trial ed il problema delle calze colorate. Ovvero il problema dell'induzione in medicina. *Ital Heart J Suppl* 2000; 1: 1052-4.
2. Timio M, Antiseri D. La medicina basata sulle evidenze: realtà ed illusioni. Estensione delle riflessioni epistemologiche. *Ital Heart J Suppl* 2000; 1: 411-4.
3. Vecchio C. La evidence-based medicine e il problema della libertà. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 1038-40.
4. Terlizzi R, Canel F, Desideri A, Suzzi G, Celegon L. Ciò che è evidente non è sempre vero. Riflessioni epistemologiche sull'evidence-based medicine. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 1041-3.
5. Liberati A. Evidence based medicine e illusioni. *24 Ore Medicine* 1999; Ottobre: 5.
6. Gensini GF, Galanti G, Conti AA. EBM: applicazioni e confini. In: *Atti XCIX Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina Interna. Vol II. Roma: Edizioni Luigi Pozzi, 1998: 315-34.*
7. Gensini GF, Conti AA. Il ragionamento bayesiano alla luce della Medicina Basata sulle Evidenze: implicazioni in clinica. *Evidence-Based Medicine (edizione italiana)* 2000; 4: 35-6.
8. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM.* London: Churchill Livingstone, 1997.
9. Rosenberg W, Donald A. Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. *BMJ* 1995; 310: 1122-6.
10. Gensini GF, Conti AA. EBM e pratica clinica: quanto è simile il paziente dello studio clinico al paziente della realtà quotidiana? *Evidence-Based Medicine (edizione italiana)* 1999; 3: 3-4.
11. Pogue J, Yusuf S. Overcoming the limitations of current meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 1998; 251: 47-52.
12. Van Weel C, Knottnerus JA. Evidence-based interventions and comprehensive treatment. *Lancet* 1999; 353: 916-8.
13. Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation. Results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med* 2000; 160: 967-73.
14. Haines A, Donald A. *Getting research findings into practice.* Plymouth: BMJ Publishing Group, 1998.
15. Klersy C. Biostatistica ed epidemiologia clinica. L'analisi dei dati quantitativi: confronto tra gruppi. *G Ital Cardiol* 1995; 25: 527-36.
16. Muir Gray JA. *Evidence-based healthcare: how to make health policy and management decisions.* London: Churchill Livingstone, 1997.
17. Balas EA, Boren SA, Hicks LL, Chonko AM, Stephenson K. Effect of linking practice data to published evidence. A randomized controlled trial of clinical direct reports. *Med Care* 1998; 36: 79-87.