

**Manuale 3**

**MEDICINA BASATA SULLE EVIDENZE**

*Roberto Iovine e Pierluigi Morosini*

*Quarta edizione, Roma aprile 2005*

## INDICE

Pag.

### 3.1 L'APPLICAZIONE DELLA EBM NELLA PRATICA QUOTIDIANA: UNO STUDIO DI CASO

- 3.1.1 Lo scenario o problema
- 3.1.2. Vecchio paradigma o modello
- 3.1.3 Nuovo paradigma
- 3.1.4 Formulare bene il quesito
- 3.1.5 Ricerca della letteratura e sua valutazione critica

### 3.2 IL MOVIMENTO DELLA MEDICINA BASATA SULLE EVIDENZE E LA COCHRANE COLLABORATION

### 3.3 I PRINCIPI DELLA VALUTAZIONE DI EFFICACIA

- 3.3.1 Fonti di errore
- 3.3.2 Disegni degli studi di efficacia
- 3.3.3 Livelli di evidenze e grado di forza delle raccomandazioni

### 3.4 CHE COSA HA INSEGNATO L'EBM

### 3.5 FONTI DI INFORMAZIONI DI SINTESI EBM

- 3.5.1 Rassegne sistematiche
- 3.5.2 Riviste di letteratura secondaria
- 3.5.3 Bandolier e Effective Health Care Bulletin
- 3.5.4 Clinical Evidence
- 3.5.5 Evidence-Based Practice Program
- 3.5.6 Siti di domande e risposte EBM - CAT
- 3.5.7 Linee guida
- 3.5.8 Indicatori
- 3.5.9 CIAP
- 3.5.10 Meta-database

### 3.6 FONTI DI INFORMAZIONI SUGLI ARTICOLI PRIMARI

### 3.7 SUGGERIMENTI PER LA RICERCA BIBLIOGRAFICA

### 3.8 EBM E QUALITÀ PROFESSIONALE

- 3.8.1 Introduzione
- 3.8.2 Applicazione di interventi efficaci secondo l'EBM
- 3.8.3 EBM, esperienza clinica, preferenze ed empowerment del paziente

### 3.8.4 EBM e percorsi assistenziali

### 3.8.5 Ostacoli alla applicazione della EBM

### 3.8 CONCLUSIONI

### BIBLIOGRAFIA

SITI INTERNET CONSIGLIATI (da inserire tra i preferiti)

Nota introduttiva. Si può accedere ad un glossario dei principali termini della epidemiologia clinica e della medicina basata sulle evidenze da Epiinfo (manuale 5), dalla home page del sito [www.epiinfo.it](http://www.epiinfo.it). Si clicca prima su governo clinico e poi su glossario.

### **3.1 L'APPLICAZIONE DELLA EBM NELLA PRATICA QUOTIDIANA: STUDIO DI UN CASO**

#### **3.1.1 Lo scenario o problema**

Come componente della direzione sanitaria, partecipi ad una riunione con il Direttore Generale, indetta, tanto per cambiare, per ridurre le spese del tuo ospedale. All'ordine del giorno c'è il trattamento dell'ictus. I pazienti con ictus acuto, dopo il passaggio per il pronto soccorso e la medicina d'urgenza, vengono inviati ai reparti medici o geriatrici dell'ospedale. Da lì alcuni pazienti sono trasferiti nel reparto di riabilitazione intensiva, la maggior parte in centri esterni (residenze sanitarie assistenziali, case di riposo o protette, ospedali di zona, reparti di riabilitazione estensiva ecc.), alcuni infine rientrano al loro domicilio con dimissioni protette. Nessuno è soddisfatto di quello che succede, soprattutto per i lunghi tempi di degenza e perché i pazienti vengono dispersi per tutto l'ospedale. Ti chiedi se vi sia un modello organizzativo diverso in grado di poter migliorare gli esiti e l'efficienza ed in particolare se sia utile istituire un reparto specializzato per il trattamento medico e riabilitativo di questi casi, quello che in inglese si chiama *stroke unit*.

#### **3.1.2 Vecchio modello o paradigma**

Dato che non hai le idee molto chiare, ti consulti con alcuni colleghi che hanno una esperienza diretta di questa patologia e ricevi suggerimenti interessanti, ma generici e scontati, che vanno dalla miglioramento della formazione del personale del pronto soccorso, al potenziamento delle attività riabilitative, alla opportunità di stipulare convenzioni con i privati per il trasferimento dei pazienti quando non hanno più bisogno della degenza ospedaliera.

Non sei soddisfatto di quello che potrebbe essere il tuo intervento alla riunione.

#### **3.1.3. Nuovo paradigma**

Esiste un modo per affrontare la situazione più utile per i pazienti e più soddisfacente per i professionisti? Sì. E' quello rappresentato dall'applicazione dei principi della Medicina basata sulle evidenze scientifiche relative all'efficacia dei vari interventi (*Evidence-Based Medicine* o EBM)

Vediamo come i principi della EBM si possono applicare nella pratica clinica o manageriale quotidiana. Questa applicazione dell'EBM comprende di solito quattro tappe (Rosenberg e Donald, 1995)

1. formulazione corretta del quesito;
2. ricerca in letteratura delle migliori evidenze disponibili;
3. valutazione critica della letteratura recuperata; ci si può fare da soli la propria ricerca, ma occorre avere fiducia nella propria capacità di valutare criticamente i singoli articoli; è meglio di solito fidarsi delle sintesi fatte da altri (rassegne, linee guida), purché siano fatte secondo rigorosi espliciti e rigorosi criteri.
4. integrazione delle evidenze fornite dalla letteratura con le esperienze professionali;
5. messa in atto delle decisioni.

Proviamo ora ad applicare il paradigma della EBM al problema precedente.

#### **3.1.4 Formulare bene il quesito**

Fin dai primi anni di scuola, ciascuno si rende conto che la probabilità di rispondere in modo soddisfacente a una domanda dipende dalla chiarezza e precisione della domanda. La EBM propone il cosiddetto quesito in 3 parti (*three part question*), che comporta la divisione in 3 parti del problema. Le tre parti dovrebbero riguardare:

- 1) le caratteristiche del paziente;
- 2a e 2b) il tipo di trattamento in esame e gli altri trattamenti possibili;
- 3) l'esito e gli esiti che si vogliono ottenere.

Nel nostro caso, le parti del quesito potrebbero essere:

1	2	2 bis	3
---	---	-------	---

<b>Paziente</b>	<b>Trattamento in esame</b>	<b>Trattamento a confronto</b>	<b>Esito clinico di interesse</b>
Pazienti affetti da ictus arrivati in Pronto Soccorso	Trasferimento in un reparto specializzato ("stroke unit")	Trasferimento in un normale reparto di degenza	Sopravvivenza e qualità della vita

Nella figura 3.1 è riportato il modulo che David Sackett, il padre della EBM, utilizzava alla McMaster University di Hamilton (Ontario) per insegnare ai suoi studenti l'applicazione della EBM al trattamento dei singoli pazienti.

Figura 3.1. – Modulo usato da Sackett per applicare l'approccio EBM nel suo reparto. Lo aveva denominato “Ricetta formativa” (*educational prescription*) e la faceva compilare ai suoi allievi di fronte ad un problema clinico nato durante la visita.

# R<sub>x</sub> Educational Prescription

Data |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Sede \_\_\_\_\_

Paziente: \_\_\_\_\_

**Intervento considerato**

---

---

---

**Altri possibili interventi**

---

---

---

---

**Esito/i presi in esame** (le cui diverse probabilità a seconda degli interventi si vogliono stimare):

---

---

---

**Lo studente:** \_\_\_\_\_

*Ricordati che devi essere preparato a rispondere alle seguenti domande.*

Come hai trovato le prove, le evidenze? Che evidenze hai trovato? Quanto sono valide e applicabili (valutazione critica)? A che cambiamenti nella gestione di questi pazienti portano? Come valuti la tua prestazione nel compilare questa ricetta formativa?

### 3.1.5 Ricerca della letteratura e sua valutazione critica

Per rispondere al quesito della sezione precedente conviene chiedersi innanzitutto se esiste una rassegna sistematica sulla *Cochrane Library*, un database elettronico che raccoglie le rassegne sistematiche prodotte dalla *Cochrane Collaboration* (vedi 3.2).

Dal quesito in tre parti:

- si derivano tre parole chiave da utilizzare nel motore di ricerca della Cochrane Library; *stroke*, *inpatient* o *in-patient* (paziente ricoverato) e *outcome* (esito);
- si legano nella ricerca con il booleano AND; l'AND tra una parola e l'altra in questo caso è necessario, altrimenti il motore di ricerca della Cochrane Library cerca solo una unica espressione con le parole vicine;
- si ottiene così l'elenco dei titoli di 24 rassegne sistematiche, di cui una ci interessa. Ha per titolo *Organised inpatient (stroke unit) care for stroke* (Stroke Unit Trialists' Collaboration, 2001).

La rassegna prende in esame le *stroke units* in cui il paziente emiplegico riceve un trattamento multidisciplinare fin dall'esordio della malattia (neurologo, fisiatra, fisioterapista, intensivologo, ecc.) e le confronta con i reparti di medicina generale.

I risultati della rassegna sono sintetizzati in Tabella 3.1.5 in termini di odds ratio e di NNT (*Number Needed to Treat* o numero di pazienti da trattare per avere un evento sfavorevole in meno, vedi qui in fondo l'Appendice A.3.2); il NNT è considerata attualmente la misura migliore per sintetizzare l'efficacia relativa di due interventi, nonostante vi siano alcune perplessità sulla applicabilità del calcolo dell'NNT nelle rassegne sistematiche (Cates, 2003).

**Tabella 3.1.5. Sintesi dell'efficacia delle stroke unit rispetto ai reparti di medicina generale ad 1 anno dall'ictus**

	Odds Ratio ( 95% CI)	NNT ( 95% CI)
Morte	0.82 (0.71 – 0.94)	33 (20-100)
Morte o istituzionalizzazione	0.75 (0.65 - 0.87)	20 (12-50)
Morte o grave disabilità	0.78 (0.68 - 0.89)	20 (12-50)

Il NNT di 33 significa che è necessario che 32 pazienti vengano curati in una stroke unit piuttosto che in un reparto di medicina generale per avere un paziente vivo in più ad 1 anno dall'ictus.

La conclusione degli autori della rassegna è che i pazienti emiplegici che ricevono un trattamento specializzato durante la degenza in una unità specializzata hanno maggiori probabilità di essere vivi e indipendenti e di rientrare al proprio domicilio ad un anno dall'evento; non vi sono invece differenze nella durata della degenza.

A questo punto alla riunione della Direzione proponi un percorso assistenziale modellato sulle *stroke unit*, che dovrebbe portare ad un aumento della sopravvivenza e della qualità della vita dei pazienti, anche se non ad una riduzione della durata della degenza. Resta il problema di passare dalla teoria alla pratica e quindi innanzitutto di investigare se e come il progetto è realizzabile nella tua realtà.

### 3.2 IL MOVIMENTO DELLA MEDICINA BASATA SULLE EVIDENZE E LA COCHRANE COLLABORATION

Il movimento *Evidence-Based Medicine* o EBM, in Italia Medicina basata sulle prove di efficacia o Medicina basata sulle evidenze (termine che preferiamo, vedi scelte terminologiche all'inizio di questo corso), nasce nel 1992 (Evidence-Based Medicine Working Group, 1992), sulla base di un movimento precedente detto *Critical appraisal of clinical evidence* (valutazione critica delle evidenze cliniche), come un nuovo approccio all'insegnamento e alla pratica della medicina, in contrapposizione alla Medicina basata sulle opinioni (Opinion Based Medicine o OBM). La Medicina basata sulle evidenze "è il coscienzioso, esplicito e accorto uso delle migliori evidenze disponibili per decidere l'assistenza sanitaria da fornire. La pratica della EBM implica l'integrazione dell'esperienza clinica individuale con le migliori evidenze disponibili ricercate in modo sistematico" (glossario del centro *Evidence-Based Medicine* di Oxford, vedi alla fine di questo manuale "Siti internet consigliati"). Si può aggiungere che dovrebbe tenere conto anche delle aspettative e dei desideri degli utenti/pazienti. La pratica medica basata sull'EBM **richiede quindi l'integrazione delle evidenze scientifiche con l'esperienza clinica e con le preferenze del paziente.**

L'EBM non rappresenta niente di concettualmente nuovo. Ad esempio il grande clinico italiano Augusto Murri nel 1908 scriveva: "Dunque la mira di un buon insegnamento dovrebbe essere innanzitutto di diffondere il retto uso del noto". Ma l'EBM dà strumenti e sistematicità ad un atteggiamento già presente nei migliori professionisti e indubbiamente diminuisce l'importanza delle convinzioni personali, della tradizione, dell'autorità dei singoli (e anche dei gruppi di esperti) e dei presupposti fisiologici, nel decidere quali esami diagnostici fare e quale terapia applicare. Per quanto riguarda l'ultimo punto, si accenna che nella logica EBM non basta che un trattamento sia plausibile sulla base dei dati di laboratorio e fisiologici, ma occorre dimostrare che è efficace nel modificare in senso positivo gli esiti, intesi come risultati che stanno a cuore al paziente.

Vale la pena di ribadire che l'applicazione della EBM richiede esplicitamente l'integrazione di due componenti:

1. la considerazione delle migliori evidenze scientifiche disponibili al momento; l'esperienza clinica del singolo professionista, cioè le abilità e capacità critiche, che il professionista acquisisce col tempo, nel fare diagnosi, nel decidere la terapia e nel coinvolgere il paziente e che lo portano a decidere se le evidenze fornite dalla letteratura possono essere applicate a quel particolare paziente. L'integrazione delle due componenti è necessaria, in quanto senza la prima la pratica clinica diviene una meccanica applicazione di evidenze non sempre pertinenti al singolo paziente; senza la seconda la pratica clinica è troppo soggettiva e variabile e diventa rapidamente obsoleta.

Va detto che l'approccio si è esteso a tutte le professioni sanitarie ed anche alla prevenzione e alla gestione dei servizi sanitari, tanto che sarebbe più corretto parlare di Assistenza sanitaria basata sulle evidenze (*Evidence-Based Health Care* - EBHC) (Muir Gray, 1998).

Si è visto come i principi della EBM si possono applicare anche per rispondere rapidamente a quesiti specifici, anche della pratica quotidiana (a questo proposito considerare anche la sezione 3.5.6 "Siti di domande e risposte EBM), ma il loro principale campo di applicazione è quello dei progetti di valutazione e miglioramento della qualità professionale, e tra questi di quelli costituiti dalla elaborazione e dalla applicazione di percorsi assistenziali, oggetto principale di questi manuali.

Il movimento della EBM riconosce come suo padre il clinico ed epidemiologo David Sackett e come principale precursore l'epidemiologo inglese Archibald (Archie) Cochrane, che già nel 1976 scrisse un libro di piacevole lettura intitolato "Efficacia ed efficienza: riflessioni randomizzate sul servizio sanitario" (il titolo riflette lo spiccato umorismo autoironico di Cochrane), in cui sosteneva che bisognava diffondere gli studi controllati randomizzati (i cosiddetti trial o RCT) per valutare l'efficacia di ogni intervento sanitario e bisognava trovare il modo di sintetizzare i risultati di questi studi per il professionista sanitario impegnato sul campo.

In accordo con questa esigenza, l'EBM si differenzia dalla movimento immediatamente precedente, quello del *Critical appraisal of clinical evidence*, basato sulla diffusione della metodologia dell'epidemiologia clinica, per la predisposizione di materiali informativi per così dire predigeriti, nella convinzione che i

singoli professionisti, anche se imparassero, il che è dubbio, a leggere criticamente i lavori originari, non ne avrebbero comunque il tempo.

La *Cochrane Collaboration* è nata principalmente per promuovere la elaborazione e la diffusione delle sintesi auspicate da Cochrane sotto forma di rassegne sistematiche (vedi 3.5.1).

La struttura principale della *Cochrane Collaboration* è costituita dai *Collaborative Review Groups* (CRG) e cioè da gruppi di esperti che si uniscono per elaborare rassegne sistematiche su un tema comune. Vi sono attualmente (giugno 2004) 53 CRG dedicati a particolari condizioni o gruppi di condizioni simili, ad esempio lo “*Stroke*”, il “*Musculoskeletal*”, il “*Breast Cancer*”, il “*Diabetes*”, il “*Depression, Anxiety and Neurosis*”, ecc. Vi sono anche 9 *fields* (campi), che rappresentano ambiti di interesse vasti, come promozione della salute o assistenza primaria o i vaccini e 10 aree metodologiche, tra cui metodi statistici e qualità di vita. L’elenco dei CRC e i relativi collegamenti si trovano nel sito [www.Cochrane.org](http://www.Cochrane.org), se si clicca nella home page su “*Learn more*”.

In pratica chiunque voglia collaborare ad una rassegna su un argomento che lo interessa, può prendere contatto con uno dei gruppi e fare la sua proposta. I gruppi mettono in contatto persone con interessi comuni (anche per evitare inutili doppioni) e forniscono la letteratura necessaria per iniziare il lavoro di rassegna sotto la guida di un esperto responsabile della metodologia. Viene quindi pubblicato sulla *Cochrane Library* (vedi oltre) un protocollo (qui inteso come progetto esecutivo), che comunica ai lettori l’iniziativa e riporta sinteticamente gli scopi e il metodo della rassegna. La rassegna completata viene poi sottoposta ad alcuni pareri di esperti che ne esaminano la qualità metodologica, la completezza della ricerca della letteratura, la coerenza delle conclusioni. Se supera l’esame, viene pubblicata sulla *Cochrane Library*. Ci sono anche accordi con varie riviste internazionali (BMJ, JAMA, ecc.) per la pubblicazione anche su carta di un estratto della rassegna. Attualmente le rassegne sistematiche Cochrane sono considerate il riferimento aureo per le conoscenze su un determinato argomento; a questo proposito vedi però quanto detto nella sezione 3.5.1.

Il gruppo non termina il lavoro con la pubblicazione della rassegna, perché ha anche l’incarico di aggiornarla man mano che su quell’argomento compaiono nuovi studi.

Il prodotto principale della *Cochrane Collaboration* è la *Cochrane Library* (vedi l’indirizzo web alla fine di questo manuale nell’elenco dei siti consigliati), un *database* consultabile via Internet ma disponibile anche su CD-ROM. Si tratta del primo data base da consultare per informarsi sull’efficacia di un trattamento. Contiene, tra l’altro (Issue 4, 2003):

- 1837 rassegne sistematiche della *Cochrane Collaboration* sull’efficacia degli interventi sanitari e 1344 protocolli (progetti dettagliati) di revisioni in corso;
- nella banca dati DARE (database of abstracts of reviews of effectiveness) 4284 sintesi critiche di altre rassegne non prodotte da gruppi Cochrane (vedi oltre);
- nel *Cochrane Controlled Trials Register* 378.160 riferimenti bibliografici di altrettanti singoli studi clinici controllati pubblicati dal 1948 in poi. Circa un terzo di questi riferimenti sono stati identificati grazie al lavoro di ricerca manuale su riviste non indicizzate nelle principali banche dati bibliografici o in atti di congressi;
- un manuale, un glossario e 4246 lavori sulla metodologia delle rassegne sistematiche;
- rinvii a siti Internet relativi all’efficacia degli interventi sanitari.

Si possono consultare gratuitamente gli *abstract* delle rassegne, ma per vedere le rassegne integrali è necessario abbonarsi alla *Cochrane Library*. Poiché la *Cochrane Collaboration* è una associazione senza scopi di profitto, il costo è abbastanza contenuto, identico sia per la versione *on line* che per quella su CD-ROM (4 numeri l’anno) ed è attualmente di circa 200 euro l’anno. Dal 2004 però la *Cochrane Library* ha un nuovo editore, Wiley Interscience.

Il limite principale della *Cochrane Library* è che riguarda solo i trattamenti e non gli interventi diagnostici.

La *Cochrane Collaboration* è attiva in molti Paesi, ed anche in Italia esiste un Centro Cochrane molto attivo e tra i più apprezzati ([www.Cochrane.it](http://www.Cochrane.it)), diretto da Alessandro Liberati e collegato all’Associazione di ricerca AREAS ([www.areas.it](http://www.areas.it)). Sono attivi alcuni gruppi di revisione della letteratura, particolarmente nel campo delle tossicodipendenze e della neurologia. E’ in corso anche un progetto triennale di empowerment dei cittadini che prevede lo sviluppo di iniziative di formazione e ricerca dirette a facilitare la partecipazione informata delle associazioni di pazienti e di familiari alle scelte in sanità, ad esempio nei comitati etici e nei gruppi di elaborazione e adattamento di linee guida e di percorsi assistenziali.

In Italia è anche attivo un gruppo che cerca di promuovere in sanità pubblica la prevenzione basata sulle evidenze, gruppo che fa capo alla Agenzia Sanitaria della Regione Toscana. Sul sito del programma nazionale linee guida (vedi qui 3.5.7) sono riportate le conclusioni della apposita Task Force americana sulla raccomandabilità degli interventi di prevenzione secondaria alla luce dei criteri EBM.

La *Campbell Collaboration* è l'equivalente per gli interventi sociali ed educativi di quello che la Cochrane Collaboration è per gli interventi sanitari (Davies P, Boruch R. The Campbell Collaboration. *BJM* 2001;323:295-296); cerca cioè di aiutare a prendere decisioni informate dalla ricerca mediante l'elaborazione e la diffusione di rassegne sistematiche sull'efficacia degli interventi nel campo dell'istruzione primaria e della formazione continua, della prevenzione e del controllo dei reati civili e penali e degli interventi di welfare sociale (ad esempio diretti a migliorare l'occupazione, i trasporti, l'abitare, o a ridurre l'abuso dei bambini o a diminuire l'emarginazione delle minoranze). La Campbell Collaboration è giovane, è stata fondata solo nel 1999. Il sito internet è [www.campbellcollaboration.org](http://www.campbellcollaboration.org). Anche la Campbell Collaboration si basa per prima cosa sugli studi controllati randomizzati e in secondo luogo su quelli quasi sperimentali ed osservazionali, ma non trascura neppure gli studi qualitativi.

Va detto che il movimento EBM è stato enormemente facilitato dalla diffusione di internet, come si vedrà dalla discussione delle fonti di informazioni.

### 3.3 I PRINCIPI DELLA VALUTAZIONE DI EFFICACIA

#### 3.3.1 Fonti di errore

In questo testo diamo per scontato che i gruppi di lavoro che si occupano della formulazione dei percorsi assistenziali non abbiano il tempo né spesso le competenze per reperire e prendere in esame i singoli articoli scientifici "primari" sull'argomento di interesse e si debbano avvalere delle sintesi descritte in 3.5.

Tuttavia pensiamo che sia utile trattare brevemente i principi della valutazione della qualità metodologia degli articoli primari le cui evidenze sono poi combinate e sintetizzate dai gruppi di lavoro attivi nel movimento EBM.

Può essere utile premettere che il principale scopo della metodologia scientifica è la difesa dall'errore nei giudizi di fatto (in contrapposizione ai giudizi di valore). L'applicazione del metodo scientifico agli interventi sanitari va considerato come uno strumento di difesa dei professionisti sanitari ma soprattutto dei loro pazienti dall'errore legato all'umana tendenza ad arrivare a conclusioni frettolose, superficiali, superstiziose e soprattutto congruenti con i propri desideri, la propria vanità e il proprio tornaconto.

Le principali cause metodologiche di errore sono:

- le distorsioni (*bias*), che portano ad ottenere un quadro della realtà non corrispondente al reale. Le principali distorsioni sono:
  - la distorsione da selezione, che porta a includere nello studio pazienti non rappresentativi o a confrontare gruppi costituiti da pazienti con caratteristiche diverse o a studiare gli esiti solo nei pazienti che si è riusciti a seguire, senza considerare i persi di vista. Una particolare distorsione da selezione, che incontrano coloro che fanno rassegne sistematiche, è quella cosiddetta "da pubblicazione", legata al fatto che gli studi negativi tendono a essere pubblicati meno o ad essere pubblicati su riviste o libri meno accessibili;
  - la distorsione da rilevazione, che porta ad avere dati sbagliati, non riproducibili e non accurati (questo argomento è trattato nel manuale 2 sugli indicatori). Per ridurre le distorsioni degli esiti legati alle aspettative dei curanti e dei pazienti, negli studi di efficacia si ricorre al doppio cieco (vedi oltre) o alla rilevazioni degli esiti da parte di osservatori indipendenti;
- la variabilità casuale, che soprattutto nel confronto su piccoli campioni può portare a mettere in luce differenze che sono in realtà dovute al caso; ci si difende da essa mediante la valutazione della sua entità con i test di significatività statistica e la costruzione di intervalli di confidenza (vedi il manuale 2 sugli indicatori e soprattutto il manuale 5 sull'uso di Epiinfo);
- il confondimento, che porta a conclusioni errate pur in presenza di un quadro della realtà corretto. Per confondimento si intende in gergo epidemiologico il fatto di ignorare l'effetto del vero fattore causale e quindi di considerare causa di un fenomeno un fattore che è solo associato al fattore causale. Ad esempio

si può attribuire il successo di una psicoterapia alla tecnica utilizzata, mentre è dovuta alla personalità del terapeuta, o il miglioramento riscontrato in un centro negli esiti di una malattia ad un nuovo trattamento, mentre è dovuto ad una maggiore attenzione assistenziale o al cambiamento del tipo di pazienti che accedono a quel centro.

Nel valutare gli studi di efficacia si considera la **validità interna**, ossia proprio l'attenzione ad evitare tutte le fonti di errore suddette, e la **validità esterna** o **generalizzabilità** o **applicabilità**, che dipende da quanto i campioni studiati e il contesto in cui si è svolto lo studio sono rappresentativi dei soggetti e dei contesti in cui il trattamento in esame dovrebbe essere applicato.

### 3.3.2 Disegni degli studi di efficacia

Per quanto riguarda gli studi sull'efficacia degli interventi sanitari, il disegno a validità interna maggiore è lo **studio controllato randomizzato**, detto anche **sperimentazione controllata randomizzata** o anche **trial** (dall'inglese *randomised controlled trial* o RCT). Gli esiti di due o più trattamenti vengono confrontati in soggetti (pazienti) assegnati in modo casuale (*random* in inglese significa casuale) ai trattamenti in esame. E' considerato il disegno più valido per i seguenti motivi:

- perché è presente un confronto; va detto che questo confronto dovrebbe essere con il miglior trattamento alternativo disponibile praticato correttamente (ad esempio il farmaco di confronto dovrebbe essere somministrato a dosaggio ottimale);
- perché la randomizzazione facilita una distribuzione bilanciata tra i gruppi anche dei fattori di confondimento rappresentati dalle caratteristiche di significato prognostico (che cioè potrebbero influire sugli esiti) ed in particolare da quelle non note o non facilmente misurabili, per le quali non si può controllare in altro modo;
- perché la randomizzazione può talora permettere la **doppia cecità**, cioè l'accorgimento per cui né il curante né il paziente sanno quale dei due trattamenti viene somministrato, il che chiaramente riduce le distorsioni da rilevazione degli esiti legate alle aspettative.

Nel 2001 il gruppo CONSORT (*CONSORT. Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. Lancet 2001; 357:1191-942001*) ha elaborato una guida per la pubblicazione degli studi controllati randomizzati che contiene 22 criteri. Particolare importanza viene data:

- alle modalità di randomizzazione e al "mascheramento" delle stesse (impossibilità di influire sull'assegnazione e/o di indovinarla da parte di chi somministra il trattamento o decide l'eleggibilità dei soggetti o valuta gli esiti);
- al flusso dei soggetti attraverso lo studio (numero di soggetti che sono stati reclutati e inclusi, che hanno ricevuto il trattamento, che lo hanno completato, che sono stati inclusi nell'analisi statistica finale relativa agli esiti più importanti);
- alla distinzione tra analisi statistiche pianificate e analisi decise successivamente;
- alla generalizzabilità dei risultati. E' questo uno dei punti deboli degli studi controllati randomizzati, perché di solito le casistiche studiate sono selezionate, con esclusione ad esempio dei portatori di patologie concomitanti o dei pazienti troppo anziani o di quelli che si sospetta non applicheranno il trattamento o di quelli già trattati in precedenza, e perché i centri in cui si svolgono gli studi sono di solito centri dotati di risorse superiori alla media in cui, almeno durante gli studi controllati randomizzati, viene posta particolare attenzione anche alla qualità degli altri interventi (ad esempio dell'assistenza infermieristica, se si indaga l'efficacia di un trattamento medico) e si riesce ad ottenere una buona collaborazione ed adesione al trattamento da parte dei pazienti. In effetti, contrariamente a quanto si crede, i pazienti inseriti in uno studio di questo tipo (che qualcuno potrebbe considerare "cavie") vengono trattati di solito meglio da un punto di vista umano e assistenziale, tanto che anche i pazienti dei gruppi di controllo hanno di solito esiti migliori dei pazienti trattati in modo analogo ma non inseriti in una ricerca. Da queste considerazioni deriva l'opportunità di affiancare agli studi di efficacia sperimentale gli studi di efficacia nella pratica (ad esempio in percorsi assistenziali) che accertino fino a che punto gli esiti osservati nella routine, con i pazienti, i colleghi e le risorse con cui si trova a che fare, sono simili a quelli osservati negli studi controllati

E' utile sottolineare che il disegno dello studio controllato randomizzato è stato applicato per confrontare non solo farmaci, ma anche altri trattamenti, quali psicoterapie o interventi di educazione sanitaria, e inoltre modalità diverse di organizzazione dei servizi o interventi complessi (pacchetti di interventi), ad esempio lo stesso trattamento eseguito in regime di ricovero ordinario o in day hospital, oppure il trattamento a

domicilio verso il trattamento ospedaliero, oppure l'intervento della unità di valutazione geriatrica verso l'assistenza consueta.

Se gli studi controllati randomizzati sono il metodo migliore per valutare l'efficacia degli interventi, sono meno adatti per altre esigenze conoscitive, ad esempio per accertare gli effetti collaterali rari. Inoltre in alcuni campi può essere difficile realizzarli, per motivi etici ed organizzativi. Recentemente si è diventati più flessibile nel selezionare il tipo di studi e si comincia a tenere conto delle evidenze fornite anche da studi diversi da quelli controllati randomizzati, anche **osservazionali**, relativi all'efficacia nella pratica. Lo studio controllato randomizzato è invece uno studio **sperimentale**, in cui fanno parte della ricerca la definizione e la somministrazione dei trattamenti in esame.

I disegni degli studi osservazionali di efficacia sono del tutto simili a quelli utilizzati in epidemiologia eziologica per indagare i fattori di rischio e i determinanti delle malattie e del benessere. Come fattore eziologico però viene considerato non l'esposizione a particolari condizioni ambientali o l'aver particolari abitudini di vita, ma l'aver o meno ricevuto particolari trattamenti sanitari, preventivi (vaccini, educazione alla salute e terapeutica, screening), diagnostici, terapeutici o riabilitativi.

### 3.3.3 Livelli di evidenze e grado di forza delle raccomandazioni

Nel mondo della Cochrane Collaboration il grado di credibilità della valutazione finale sull'efficacia di un certo intervento viene classificato secondo il cosiddetto **livello di evidenze**, che si riferisce alla qualità delle evidenze scientifiche disponibili, e secondo la **forza delle raccomandazioni**, che integra il giudizio sul livello di evidenze con considerazioni relative all'applicabilità della raccomandazione (somiglianza dei pazienti reali rispetto a quelli studiati, dei costi dell'intervento, accettabilità culturale e sociale) oltre che dell'entità del suo probabile impatto sulla salute dei destinatari e del fatto che per alcune condizioni può essere più difficile effettuare studi randomizzati ed è quindi più facile accettare evidenze prodotte da studi di rigore metodologico inferiore.

Per quanto riguarda il livello di evidenze, vi sono in circolazione più di 10 diverse classificazioni. La classificazione riportata sul sito del centro EBM di Oxford (vedi alla fine di questo manuale "Siti internet consigliati") per le terapie è la seguente:

- 1: 1a) Interventi la cui efficacia è provata da rassegne sistematiche con metanalisi (vedi 3.5.1) con omogeneità tra i vari studi, ossia senza preoccupanti variazioni nella direzione e nel grado degli effetti, e che mostrino vantaggi clinicamente importanti oltre che statisticamente significativi; 1b) singoli studi controllati randomizzati di grosse dimensioni (con intervalli di confidenza stretti) che mostrino risultati analoghi; 1c) studi tutto o nulla, ossia in cui prima tutti morivano e con il nuovo trattamento qualcuno sopravvive o prima qualcuno moriva e col nuovo trattamento non muore nessuno
- 2: 2a) Rassegne sistematiche di studi controllati randomizzati di scarsa qualità o con mancanza di omogeneità dei risultati; 2b) rassegne sistematiche di studi osservazionali di coorte o sperimentali controllati non randomizzati, con omogeneità tra i vari studi; 2c) studi "ecologici" ossia senza dati su singoli soggetti ma solo sul complesso di zone geografiche o gruppi particolari di popolazione;
- 3: 3a) Singoli studi controllati randomizzati di scarsa qualità; 3b) revisioni di studi caso-controllo con omogeneità tra i vari studi; 3c) singoli studi sperimentali controllati non randomizzati o di coorte di buona qualità con controlli contemporanei; 3d) singoli studi caso-controllo di buona qualità
- 4: 4a) Studi di coorte con controlli storici (cioè trattati in un periodo precedente) o di scarsa qualità; 4b) studi caso controllo di scarsa qualità; 4c) studi di casistica
- 5: 5a) Opinioni di gruppi di esperti rappresentativi non basate su evidenze o solo su dati di laboratorio o su principi generali; 5b) opinioni di singoli esperti basate su buone ricerche di laboratorio o su validi principi fisiologici; 5c) opinioni di singoli esperti non basate sui presupposti precedenti o solo su rapporti di singoli casi di tipo aneddótico.

La scala suggerita dal Progetto Nazionale Linea Guida (vedi 3.5.6) è la seguente:

- 1: Evidenze ottenute da più studi controllati randomizzati e/o da rassegne sistematiche di studi randomizzati
- 2: Evidenze ottenute da un solo studio controllato randomizzato di buona qualità metodologica
- 3: Evidenze ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli contemporanei o storici e /o loro metanalisi
- 4: Evidenze ottenute da studi retrospettivi caso-controllo e/o loro metanalisi
- 5: Evidenze ottenute da studi di casistica (serie di casi) senza gruppo di controllo
- 6: Raccomandazione basata sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti o del gruppo di lavoro, in assenza delle evidenze suddette.

Se si vuole una descrizione sintetica dei vari tipi di studio ed dei loro vantaggi e svantaggi, si può consultare Morosini e Perraro, 2001.

Per la forza delle raccomandazioni, dati i criteri che la guidano si ha inevitabilmente un certo grado di soggettività nella valutazione, che però è sempre soggettività di gruppi multiprofessionali e multidisciplinari, non di singoli. Il Programma Nazionale Linee Guida adotta la seguente classificazione:

**A** L'esecuzione dell'intervento è fortemente raccomandata. L'interno è potenzialmente molto utile, rilevante per pazienti reali e le prove scientifiche a sostegno sono di buona qualità o accettabili;

**B** Vi sono dubbi sul fatto che la raccomandazione debba essere applicata sempre, ma si ritiene che la sua applicazione debba essere considerata sempre con attenzione;

**C** Vi è una sostanziale incertezza a favore o contro;

**D** L'esecuzione dell'intervento non è raccomandata;

**E** L'esecuzione dell'intervento è fortemente sconsigliata.

Vi possono quindi essere raccomandazioni di forza A ed E che in assenza di livelli di evidenze di tipo 1. Ad esempio la raccomandazione che "Nei bambini al di sotto dei dodici anni è controindicato l'acido acetilsalicilico" ha forza E, ma livello di evidenze solo 3.

Recentemente (giugno 2004) il GRADE Working Group (2004) ha proposto una diversa scala del livello di evidenza: alto, discreto, basso e molto basso; "alto" ad esempio significa che "è molto improbabile che future ricerche possano modificare la stima dell'effetto o la nostra fiducia in essa". Nel giudizio si dà grande importanza alla coerenza dei risultati dei diversi studi e alla rilevanza degli esiti considerati. In quanto alla forza delle raccomandazioni, si dà grande peso alla considerazione dei rapporti tra benefici e danni potenziali e alla "directness" o applicabilità ai pazienti reali. Non sembra che le classificazioni proposte nella formulazione attuale possano migliorare la riproducibilità dei giudizi.

Sono state elaborate griglie o elenchi di criteri (*checklist*) per valutare la qualità, oltre che degli studi sull'efficacia degli interventi, anche degli studi sulla diagnosi, la prognosi, le rassegne sistematiche, le linee guida (vedi oltre), l'appropriatezza degli interventi e le analisi economiche.

Sono consultabili al sito internet del centro EBM di Oxford, oltre che riportate nello stupendo *Evidence-based Medicine: How to practice and teach EBM* di Sackett et al (2000); in *Users' Guide to the medical literature*, un supplemento a JAMA edizione italiana, vol. 10, n.4 del 1998 (raccolta parziale tradotta in italiana, purtroppo in modo pessimo, di 25 buoni articoli pubblicati su JAMA da 1993 al 2000 ed ora accolte in volume disponibile anche in CD-Rom (Guyatt e Rennie, 2002); in una serie di contributi curati da Antonino Cartabellotta su *Il Sole 24ore Sanità Management*, 2001 e 2002 e su *Recenti Progressi in Medicina*, 1998 e 1999; in una serie di contributi curati da Marco Bobbio sul *Giornale Italiano di Cardiologia* del 1995 e in Morosini (2000).

I due migliori libri di epidemiologia clinica sono di Sackett et al, 1991 e di Fletcher et al, 1998.

Gli aspetti di diagnosi medici sono bene discussi in Magliaro et al. (2005), che fanno riferimento alla serie *the Rational Clinical Examination* dedicata alla valutazione dell'accuratezza e riproducibilità dei dati clinici, pubblicata su JAMA a partire dal 1992. (Sackett, 1992, Booth et al, 2004), e al testo di Black et al (2002) che fa anche parte insieme all'*ACP Journal Club* e ad *Evidence-based Medicine* dei testi elettronici *Best Evidence*.

Per una chiara divulgazione dei principi che guidano la valutazione efficace di un intervento sanitario e una breve storia di come la medicina, dopo e attraverso errori enormi, sia arrivata alla sicurezza di disporre di interventi efficaci, si può vedere il lavoro "Le 10 C" (Morosini, 2004)

### 3.4 CHE COSA CI HA INSEGNATO L'EBM

L'analizzare sistematica della letteratura sanitaria ha portato a concludere che la sua qualità è inferiore a quanto ci si sarebbe potuto aspettare perché (Magrini et al, 2005):

- i pazienti sono molto selezionati;
- vi può essere una scelta di comodo dei trattamenti di controllo (ad esempio nel caso dei nuovi antipsicotici la loro minor incidenza di effetti collaterali rispetto agli antipsicotici tradizionali sarebbe stata esagerata dall'uso di dosi troppo elevate di antipsicotici tradizionali nei controlli (Brambilla et al, 2002) oppure il dosaggio di un farmaco cambia a seconda che venga utilizzato come trattamento sperimentale o

come controllo rispetto ad altri farmaci (Barbui et al, 2002); si è visto che gli studi sponsorizzati dalle industrie farmaceutiche danno più spesso risultati favorevoli di quelli indipendenti e che lo stesso farmaco ottiene risultati migliori se è usato come trattamento sperimentale rispetto a quando è usato come controllo (Pagliaro et al, 2005; Magrini et al, 2005)

- gli studi negativi sono meno pubblicati di quelli positivi e sono pubblicati su riviste meno accessibili, ad esempio non in inglese;
- gli stessi risultati sono pubblicati in più lavori (“affettamento” dei risultati, con pubblicazioni ripetute soprattutto degli studi con esiti più favorevoli, ad esempio per gli studi nello studio statunitense - canadese del risperidone (Huston e Moher, 1996) e gli studi sull’ondasetron per la terapia della nausea (Tramer et al, 1997);
- i campioni possono essere troppo piccoli;
- le misure di esito possono essere di dubbia rilevanza clinica (detto meglio, non importanti per il paziente);
- spesso si confonde la significativà statistica con il significato clinico (non si tiene conto di entità degli effetti davvero importanti per il paziente).

Per quanto riguarda il contenuto, ci si è resi conto meglio che i temi scelti sono molti influenzati dalla disponibilità di finanziamenti, che in particolare le ricerche sugli interventi che non interessano alle case produttrici di farmaci o di dispositivi sanitari sono meno frequenti e meno pubblicate e che sono evidentemente pochi o assenti gli studi in aree importanti, soprattutto per quanto riguarda valutazioni diagnostiche, prevenzione, riabilitazione, sostegno sociale, “pacchetti di interventi” o modalità di organizzazione dei servizi. Si tratta di aree in cui sarebbero necessari investimenti pubblici ben più rilevanti (Liberati, 2005).

L’EBM ci ha anche insegnato che non è EBM rincorrere i risultati dell’ultimo studio pubblicato.

Va notato che si tratta di lacune della produzione scientifica, non dell’EBM che le ha messe in luce, anche se è irritante che ci siano stati dei “talebani” dell’applicazione dell’EBM che sembravano non esserne consapevoli. Anzi l’EBM ci ha anche messo in guardia contro le suddette distorsioni, come fanno sarcasticamente Sackett e Oxman (2003) in un articolo in cui propongono una metodologia sempre valida per dimostrare la validità di qualunque intervento scegliendo opportunamente il disegno dello studio, adottando come intervento di controllo un intervento inefficace o fatto male, manipolando i dati, dimostrando come minimo la non inferiorità del nuovo intervento e realizzando una piano di marketing irresistibile.

I difetti dell’EBM, da cui si sta liberando, sono stati:

- il dare da una parte eccessiva importanza agli studi controllati randomizzati (RCT, trial), anche per quesiti dove altri disegni dello studio, sperimentali (ad esempio pre-post multicentrici ad inizio diverso nei vari centri) od anche osservazionali potevano essere accettabili o gli unici fattibili;
- il prestare dall’altra poca attenzione al contesto delle conoscenze disponibili e il non aver tenuto conto che gli interventi di non provata efficacia non vanno messi tutti sullo stesso piano.

Va ricordato a favore dell’EBM che essa ha sottolineato l’esigenza di valutare criticamente le proprie convinzioni, di diffidare delle autorità e di non basarsi esclusivamente sui presupposti fisiopatologici. Per quest’ultimo punto, basti pensare alla orrenda storia del salasso, la cui effettuazione indiscriminata era basata sulla teoria galenica degli umori, e alle recenti delusioni sull’uso dei farmaci antiaritmici nell’infarto miocardico e sull’impiego della terapia ormonale sostitutiva per la prevenzione degli eventi cardiovascolari in menopausa.

Va anche sottolineato che l’EBM non è, come già detto, indifferente alle preferenze del paziente, anzi che il medico che illustra dati al paziente lo mette in grado davvero di esprimere una scelta informata (realizza la possibilità di empowerment) (Patterson, 2002); la diffusione della mentalità EBM è anche una delle difese dal dilagare del consumismo medico (Domenighetti e Satolli, 2005). Vedi qui anche la sezione 3.8.3.

L’alternativa all’EBM sarebbe il ritorno agli approcci spiritosamente descritti da Isaacs e Fitzgerald (1999):

- medicina basata sull’eminenza
- medicina basata sulla veemenza
- medicina basata sull’eloquenza
- medicina basata sulla provvidenza
- medicina basata sullo scetticismo
- medicina basata sulla diffidenza medico legale
- medicina basata sulla confidenza in se stessi (tipica dei chirurghi);

a cui si potrebbe aggiungere:

- medicina basata sulle scelte disinformate e male indirizzate dei pazienti.

I tentativi di applicazione dei risultati della EBM (Evidence-Based Health Care) ci hanno insegnato che la semplice diffusione di informazioni, anche se di buona qualità, non è sufficiente per modificare la pratica e che sono necessari investimenti e accorgimenti particolari, come descritto ampiamente nel manuale 1 di questo manuale.

### 3.5 FONTI DI INFORMAZIONI EBM

Le fonti di evidenze EBM si possono classificare in:

1. primarie, costituite dai singoli articoli originari, a cui non consigliamo di rivolgersi per la elaborazione dei percorsi assistenziali;
2. secondarie, costituite dalle rassegne sistematiche e dalle riviste di letteratura secondaria;
3. terziarie, costituite dalle linee guida, da clinical evidence, da siti di CAT, e in parte anche dalle banche dati di indicatori validati.

Per la ricerca delle fonti secondarie e terziarie il sito Internet sviluppato dal Gruppo Italiano di Medicina Basata sulle Evidenze o GIMBE (appendice A3.1) alla pagina: <http://www.gimbe.org> costituisce una utilissima base di partenza, in quanto contiene i collegamenti (*link*) con le sorgenti più importanti.

Il sito Gimbe contiene anche l'elenco delle riviste biomediche e per ogni rivista permette di accertare se la rivista o l'articolo sono gratuiti e quali sono le biblioteche che hanno la rivista (informazione utile solo se la propria azienda non ha gli auspicabili abbonamenti elettronici).

Le principali fonti di evidenze in certo senso predigerite sono illustrate qui di seguito.

#### 3.5.1 Rassegne sistematiche

Da tempo la letteratura sanitaria riporta rassegne in cui esperti commentano i lavori usciti sull'argomento e fanno così il punto su quanto si sa in un determinato campo. La necessità delle rassegne (e recentemente delle riviste di letteratura secondaria – vedi oltre) è stata imposta dalla tumultuosa crescita della letteratura biomedica, che ormai rende praticamente impossibile ai singoli professionisti mantenersi aggiornati in base ai singoli articoli originari. In effetti la ricerca delle informazioni si fa sempre più difficile:

- per l'enorme numero di articoli scientifici pubblicati ogni anno;
- per la difficoltà di rintracciare gli articoli pertinenti, nonostante i database elettronici come MEDLINE;
- per il fatto che gli studi abbastanza spesso hanno risultati contrastanti, che cioè qualche studio sia a favore e qualcuno a sfavore di un determinato intervento;
- perché gli studi sono di diversa qualità metodologica e di diversa rilevanza clinica e generalizzabilità.

Inoltre è vero che nessuno studio, neanche il migliore metodologicamente, se preso isolatamente è convincente. Le evidenze più forti nascono dal confronto tra studi effettuati in tempi e luoghi diversi, con pregi e difetti metodologici diversi. Clarke e Chalmers (1998), in una parafrasi del poeta John Donne, scrivono: "No trial is an island, entire in itself; every trial (2000) is a piece of the continent, a part of the main". (Nessuno studio controllato è un'isola, sufficiente se stessa; ogni studio controllato è un pezzo del continente, una parte di un paese più vasto)

Bisogna quindi procedere ad un attento lavoro di valutazione critica e di sintesi degli articoli, il che, come già accennato, è quasi impossibile per professionisti impegnati nell'assistenza.

Non ci si può però accontentare delle rassegne spontanee, fatte da singoli esperti del ramo. Ci si è presto accorti infatti che le rassegne di esperti diversi sullo stesso argomento portavano spesso a conclusioni diverse, a seconda delle simpatie e delle antipatie verso le terapie in esame e dell'atteggiamento più o meno parsimonioso o "consumistico" dell'autore della rassegna. È stata messa in luce anche l'influenza delle affiliazioni degli autori (presenza di conflitti di interesse), ad esempio per le rassegne sul fumo passivo (Barnes e Bero, 1998) e per gli articoli sulla sicurezza dei calciatori (Stelfox et al, 1998). La necessità di rivedere il processo di elaborazione delle rassegne ha portato, come già detto, alla Cochrane Collaboration e alle rassegne o revisioni cosiddette **sistematiche**, che si differenziano da quelle spontanee per l'importanza che danno alla metodologia. Una rassegna viene cioè considerata anch'essa un lavoro scientifico, in cui l'autore deve spiegare dettagliatamente che metodi ha seguito per reperire le informazioni e giungere alle conclusioni. In particolare una rassegna sistematica dovrebbe specificare:

- la metodologia seguita per rintracciare tutti gli studi pertinenti; vanno interrogate in modo approfondito per lo meno le banche dati di letteratura scientifica e in particolare MEDLINE, MBASE, i data base specializzati (vedi oltre) e la Cochrane Library (archivi delle rassegne sistematiche ed archivio degli studi controllati randomizzati);
- l'inclusione solo di studi pubblicati o anche di altri, ad esempio presentati solo come tesi di specialità o in comunicazioni a congressi;
- le eventuali limitazioni per lingua di pubblicazione;
- i criteri utilizzati per includere o escludere i lavori (ad esempio se solo studi controllati randomizzati con cecità dei rilevatori degli esiti rispetto ai trattamenti in gioco e analisi condotte secondo l'*intention to treat*);
- i criteri utilizzati per valutare la qualità metodologica degli studi; come si è visto, per gli studi randomizzati, i criteri dovrebbero includere il "mascheramento" della randomizzazione;
- le modalità di valutazione della riproducibilità dei criteri di valutazione della qualità metodologica (in altri termini, se è stato stimato quanto valutatori diversi differiscano nella valutazione della qualità degli stessi studi);
- gli esiti considerati (se sono importanti per gli utenti e omogenei nei vari studi considerati);
- i metodi utilizzati per combinare (sintetizzare) i risultati, ad esempio se sono stati utilizzati i metodi quantitativi della metanalisi (vedi oltre);
- i metodi utilizzati per valutare l'omogeneità dei risultati degli studi inclusi nella rassegna e per tenere conto di eventuali incoerenze dei risultati;
- la rilevanza clinica e la generalizzabilità delle conclusioni.

In conclusione le descrizioni della metodologia dovrebbero essere così dettagliate ed esplicite da obbligare altri revisori capaci ma con pregiudizi diversi sulla efficacia dei vari interventi di arrivare alle stesse conclusioni.

Per **metanalisi** si intende una particolare rassegna sistematica o meglio quella parte di una rassegna sistematica in cui i risultati dei vari lavori considerati vengono combinati con metodi statistici quantitativi e per ciascuno degli esiti si calcola così una stima complessiva quantitativa dell'effetto del trattamento in esame.

Come accennato, le rassegne sistematiche prodotte dalla Cochrane Library sono riviste con rigore da parte di comitati editoriali (Guyatt et al, 1995) e sono periodicamente aggiornate dagli autori; sono quindi considerate tra le fonti più attendibili. Va detto però che una recente revisione delle rassegne sistematiche condotta proprio dal Centro Cochrane Italiano ha constatato che i metodi di valutazione della qualità degli studi originali sono stati notevolmente diversi e comunque in circa metà delle rassegne sistematiche esaminate poi non se ne tiene conto nella interpretazione dei risultati (Centro Cochrane Italiano, 2003). E' comunque sempre possibile verificare la bontà metodologica delle rassegne sistematiche mediante strumenti di valutazione specificamente ideati per questo (ad esempio Dixon et al, 1999; Morosini, 2000).

### 3.5.2 Riviste di letteratura secondaria

Sono in pratica delle antologie di quanto di meglio viene pubblicato sulle riviste biomediche. I criteri di scelta degli articoli possono essere diversi nelle diverse riviste, anche se si cerca sempre di selezionare articoli validi sia per qualità metodologica, sia per rilevanza dei risultati per la pratica. Sono riviste a pagamento, ma l'indice degli articoli discussi in ciascun numero è consultabile gratuitamente. Le riviste capostipite sono *ACP Journal Club* ed *Evidence-Based Medicine*. La prima, nata come supplemento degli *Annals of Internal Medicine* è prodotta dall'*American College of Physicians*. La seconda è invece una "costola" del *British Medical Journal*. Entrambe, assieme al libro di Black et al (1999) sui metodi diagnostici basati sulle evidenze, sono presenti nel testo elettronico Best Evidence. Vi è anche una edizione italiana, curata dal Centro Italiano per la Medicina basata sulle evidenze della I clinica medica dell'Università di Firenze a Careggi (Gensini e Conti, 2000), che però non esce regolarmente. A ciascun articolo è in genere dedicata una pagina che contiene, oltre ad un abstract ragionato dell'articolo originale, anche un commento critico firmato, molto utile perché mette in luce gli aspetti positivi, ma anche gli eventuali difetti dell'articolo e ne commenta la possibile influenza sulla pratica clinica. Nelle riviste di letteratura secondaria nel titolo dei lavori c'è la domanda principale a cui l'articolo cerca di rispondere e spesso la sintesi delle conclusioni.

Le riviste di letteratura secondaria sono un formidabile ausilio per la ricerca rapida di lavori interessanti e utili. Nelle due riviste suddette non si trovano normalmente articoli di "nicchia", su argomenti molto ristretti. Sono però uscite anche molte riviste specialistiche: *Evidence-Based Cardiovascular Medicine*, *Evidence-*

*Based Eye Care; Evidence-Based Gastroenterology; Evidence-Based Healthcare; Evidence-Based Mental Health, , Evidence-Based Nursing; Evidence-Based Obstetrics and Gynecology; Evidence-Based Dentistry; Evidence-Based Dental Practice.* Per un elenco aggiornato delle riviste di letteratura secondaria, si può consultare il sito [www.gimbe.org](http://www.gimbe.org), descritto nell'appendice A3.1.

### **3.5.3 Bandolier e Effective Health Care Bulletin**

*Bandolier* è inclusa nel sito dal GIMBE tra le *newsletter*, ma è molto di più: contiene sintesi condensate, per così dire “terziarie”, delle evidenze per la pratica clinica. E' prodotto dal *Pain Research*, un gruppo con sede presso la *Oxford University*, che cura particolarmente le pagine che riguardano il trattamento del dolore acuto e cronico, comprese le tecniche analgesiche non farmacologiche. I siti sono:

<http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier>, e, per quanto riguarda la pagina sulla cefalee,

<http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/booths/migraine.html>

*Effective Health Care Bulletin* (EHC) è una rivista, finanziata fino al 2003 dal servizio sanitario nazionale inglese, prodotta dal *Centre for Review and Dissemination* (CRD) dell'Università di York (UK), che pubblica rassegne sistematiche sull'efficacia e sulle implicazioni economiche e organizzative di interventi sanitari controversi.

L'edizione italiana di EHC, iniziata nel 1997, è realizzata in collaborazione tra il Centro Cochrane italiano ([www.areas.it](http://www.areas.it)) e l'Editore Zadig. Almeno 3 volte l'anno il numero di EHC in italiano contiene inserti monografici relativi alla Medicina delle Evidenze in Italia. I numeri in italiano sono disponibili on line solo un anno dopo la loro pubblicazione mentre quelli più recenti devono essere richiesti all'Editore Zadig.

Tutti i numeri in lingua inglese sono disponibili in file PDF sul sito [www.york.ac.uk/inst/crd](http://www.york.ac.uk/inst/crd)

I titoli degli ultimi due numeri (volume 7 e 8 del 2002 e 2003) sono:

- 1) inalatori per la gestione dell'asma e della BPCO;
- 2) trattamento della enuresi notturna nei bambini;
- 3) efficacia dei lassativi negli adulti ;
- 4) agopuntura;
- 5) omeopatia;
- 6) gestione della sindrome da fatica cronica;
- 7) miglioramento del riconoscimento e della gestione della depressione nell'assistenza primaria;
- 8) prevenzione e trattamento della obesità infantile.

### **3.5.4 Clinical Evidence**

E' una raccolta sintetica, curata dal *British Medical Journal*, delle evidenze sull'efficacia dei trattamenti in più di 20 discipline. In inglese esce una edizione ogni sei mesi. La sesta e settima edizione sono state tradotte, su incarico del Ministero della Salute, dal Centro Cochrane Italiano, pubblicate da Zadig e largamente distribuite ai medici. Nella decima edizione inglese sono presi in esame 1861 trattamenti, di cui 270 sono giudicati certamente benefici, 392 probabilmente benefici, in 139 va considerato nel singolo paziente l'equilibrio tra benefici e danni, mentre 94 sono giudicati probabilmente non benefici; 88 probabilmente inefficaci o dannosi; ben 886, il 47%, sono classificati come di efficacia ignota. Queste cifre sono un segno delle incertezze di molte decisioni cliniche e “ci dicono che il mondo della ricerca ha ancora davanti a sé un lungo cammino”.

Secondo Richard Smith, editor del *British Medical Journal*, *Clinical Evidence* in questo momento tratta solo poco più di un terzo delle coppie patologie/trattamenti degne di nota.

Il Ministero della Salute ha deciso di proseguire l'iniziativa con futuri aggiornamenti e con un progetto di formazione continua a distanza detto ECCE (Educazione Continua Clinical Evidence) che verrà attuato nei primi mesi del 2004 (vedi sito del Centro Cochrane Italiano).

### **3.5.5 Evidence-Based Practice Program**

Si tratta di un programma della americana Agency for Healthcare Research and Quality ([www.ahrq.gov/clinic](http://www.ahrq.gov/clinic)) che ha prodotto, al gennaio 2004, 86 *Evidence reports* sugli argomenti clinici più vari. Lo scopo di questo programma è sia di produrre sintesi delle evidenze, sia di studiare l'efficacia dei progetti rivolti a migliorarne l'applicazione, ad esempio mediante la realizzazione di percorsi assistenziali. Riportiamo qui come esempio le 10 pratiche dirette alla sicurezza dei pazienti che si sono dimostrate più evidence-based (in ordine discendente di evidenze):

1. usare in modo appropriato la profilassi tromboembolica nei pazienti a rischio;

2. usare beta-bloccanti nel periodo perioperatorio in specifiche situazioni a rischio;
3. usare barriere sterili nel posizionamento dei cateteri venosi centrali;
4. usare una appropriata profilassi antibiotica nei pazienti chirurgici
5. chiedere che i pazienti ripetano quello che hanno capito durante la richiesta di consenso informato;
6. aspirare in modo continuo le secrezioni subglottiche nella ventilazione assistita, per prevenire la polmonite;
7. usare materassi o letti appositi contro le ulcere da decubito;
8. inserire in modo ecoguidata le linee centrali;
9. insegnare ai pazienti l'autogestione dell'assunzione di warfarin, in modo che siano in grado di mantenere una corretta riduzione della coagulazione a domicilio;
10. nutrire precocemente in modo enterale i pazienti critici.

Tra le altre misure di dimostrata efficacia l'adozione di posizione semisollevata nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica, l'uso di protettori dell'anca negli anziani, la valutazione geriatrica per la prevenzione del declino funzionale nel paziente anziano.

### 3.5.6 Siti di domande e risposte EBM - CAT

Tra i siti di "domande e risposte" che forniscono CAT o Critically Appraised Topics (risposte a domande in tre parti, vedi la sezione 1), il più simpatico è ATTRACT (Brassey et al, 2001) voluto e organizzato dalle autorità sanitarie di Gwent, South Wales (UK) nel 1997, per aiutare alcuni medici generali che volevano praticare una medicina basata sulle evidenze, ma avevano ovvie difficoltà a ricercare e valutare le informazioni. E' stato quindi organizzato un servizio che fornisce le risposte di un gruppo di esperti in modo sintetico (ogni risposta al massimo su un foglio formato A4) e rapido (entro 6 ore dall'inoltro della domanda). Recentemente le autorità gallesi hanno deciso di rendere pubblico lo scambio di domande e risposte, in modo che ne possano fruire anche altri professionisti sanitari. Il sito è ricco e ed interessante; per ogni risposta, come vuole lo stile EBM, viene specificato il livello di evidenze su cui si fonda (Gordon et al, 1995).

Vi sono numerosi siti come questo che danno risposte concise, sulla base di revisioni rapide EBM, a domande "in tre parti", relative a una condizione patologica, un trattamento, uno o più esiti, come quella dell'inizio di questo manuale 3. Le risposte riportano in modo sintetico le conclusioni e un breve commento sui lavori consultati. Ci si può costruire un archivio dei propri CAT elaborati per interesse diretto o su sollecitazione di colleghi e a questo proposito si può scaricare un software ad hoc detto Catmaker dal sito del Centre for Clinical Evidence di Oxford ([www.cebm.net](http://www.cebm.net)). Per trovare le banche dati di CAT, di può andare su Google e cercare CAT bank o cercare su Gimbe sotto "Solving clinical questions". Ricordiamo oltre a ATTRACT i seguenti centri:

1. <http://www.bham.ac.uk/arif/index.html>, gestito da ARIF, un gruppo di sei entusiasti del EBM dell'Università di Birmingham;
2. <http://www.med.unc.edu/medicine/edursrc!/catlist.htm>;
3. [www.minervation.com/cebm2/docs/catbank.html](http://www.minervation.com/cebm2/docs/catbank.html)

Le conclusioni CAT vanno considerate meno valide di quelle della Cochrane Library, perché date rapidamente e anche in presenza di pochi studi di scarsa qualità, ma sono interessanti, addirittura affascinanti per il clinico curioso che sa porsi i dovuti dubbi.

### 3.5.7 Linee guida

Le linee guida professionali sono procedure (vedi all'inizio le pagine sulle scelte terminologiche) relative a comportamenti professionali non vincolanti, cioè che non limitano rigidamente la libertà del professionista. In altri termini si riconosce che la variabilità delle condizioni cliniche e delle situazioni psicologiche e sociali degli utenti è tale che può essere lecito o addirittura doveroso scostarsi da quanto suggerito da una linea guida professionale. In questo caso però bisognerebbe specificare i motivi dello scostamento. La definizione più accettata è quella dell'Institute of Medicine americano, secondo la quale le linee guida cliniche sono **raccomandazioni** di comportamento clinico, elaborate mediante un **processo sistematico** (cioè secondo una metodologia definita), con lo scopo di assistere medici e pazienti nel decidere quali siano le modalità assistenziali più appropriate in **specifiche** situazioni cliniche.

Può essere utile richiamare il rapporto tra linee guida e livelli essenziali di assistenza: interventi che non vengono riconosciuti come appropriati nelle linee guida non dovrebbero rientrare nelle prestazioni essenziali (Grilli, comunicazione personale condivisa).

Le raccomandazioni delle linee guida dovrebbero essere chiare, brevi, non ambigue ed in genere precedute da una affermazione che le giustifica o le colloca nel giusto contesto, ad esempio: “L’incidenza della disfagia nella fase acuta dell’ictus ischemico è di circa il 30% nelle lesioni emisferiche e del 50% nelle lesioni del tronco encefalico – Raccomandazione: è necessario valutare la disfagia in tutti i pazienti con ictus in fase acuta”.

Ogni raccomandazione dovrebbe essere accompagnata dal suo livello di evidenza e/o dal grado di forza della raccomandazione (vedi sopra, 3.3.3).

Comunque una linea guida non è un trattato in cui sono elencate tutte le opzioni terapeutiche accompagnate da consigli sfumati. Chi scrive una linea guida deve avere il coraggio di essere breve e di dare raccomandazioni chiare e riproducibili, cioè applicabili nello stesso modo da tutti quelli che le vogliono applicare. La discussione delle fonti delle conclusioni va in allegato.

Sono ormai migliaia le linee guida sviluppate con qualche riferimento alla EBM, di qualità variabile e spesso con raccomandazioni contrastanti. Non basta certo che una linea guida contenga generici richiami ai principi EBM per accettarla.

Pochi anni fa Grilli et al. (2000) hanno analizzato 431 linee guida sviluppate da società di specialisti alla luce di tre criteri:

- 1- presenza di professionisti di altre discipline, oltre a quella prevalente, o di rappresentanti dei pazienti;
- 2- ricerca sistematica degli studi pubblicati;
- 3- definizione della qualità delle evidenze scientifiche a sostegno di ogni raccomandazione (vedi livello di evidenze in 3.3,e).

Sono giunti a conclusioni abbastanza negative: solo il 28% delle linee guida rispettava il criterio 1, il 13% quello 2 e il 27%, ma solo nell’ultimo periodo, quello 3. Nell’insieme solo il 5% rispettava tutti i tre criteri e ben il 54% non ne soddisfaceva nessuno. Gli autori hanno per fortuna notato però un certo miglioramento nel tempo.

Per ricapitolare e sintetizzare, i criteri fondamentali per valutare una linea guida (linea guida sulle linee guida) sono (Nonino e Liberati, 2004):

- partecipazione di tutte le professioni e discipline interessate al loro sviluppo o adattamento (diffidare delle linee guida prodotte o adattate da un specialisti di una sola disciplina);
- definizione della strategia utilizzata per reperire tutti gli studi scientifici pertinenti;
- precisazione della metodologia usata per valutare le evidenze;
- chiarezza e riproducibilità delle raccomandazioni, tanto da portare ad interpretazioni ed applicazioni omogenee;
- raccomandazioni accompagnate dal livello di evidenze o, meglio, dal grado di forza che si attribuisce loro (vedi qui 3.3);
- indicazioni di strategie per favorire l’applicazione della linea guida, in particolare di indicatori di verifica dell’applicazione e di esito, come quelli adottati nei percorsi assistenziali.

Altri criteri da tenere presenti sono:

- specificazione dei benefici che ci si può attendere nel complesso dall’adozione delle linee guida;
- documentazione della metodologia seguita anche per scegliere gli esperti coinvolti;
- uso di un metodo strutturato per raggiungere il consenso tra esperti sui temi in cui manchino evidenze scientifiche convincenti.
- partecipazione alla formulazione di esperti di metodologia, non necessariamente competenti nella patologia trattata;
- previsione di aggiornamento e revisione, di solito ogni 3 o, adesso si tende a pensare, ogni 5 anni;
- partecipazione di rappresentanti dei fruitori (pazienti) e considerazione del punto di vista del paziente (delle sue preferenze, dei fastidi per lui dell’applicazione della linea guida);
- considerazione dei costi e delle conseguenze organizzative dell’applicazione; si tratta ovviamente di un punto collegato a quelli precedenti;
- dichiarazione esplicita di eventuali conflitti di interessi dei membri del gruppo di lavoro.

Come si vede, le differenze metodologiche tra linee guida e rassegne sistematiche da una parte e tra linee guida e percorsi assistenziali dall’altro attualmente non sono nette.

La griglia più accreditata a livello internazionale per valutare la qualità di una linea guida è quella nota come AGREE (tradotta dall’Agenzia sanitaria regionale della Regione Emilia-Romagna, dal cui sito [www.regione.emilia-romagna.it/agenziasan/colldoss](http://www.regione.emilia-romagna.it/agenziasan/colldoss) è scaricabile). AGREE contiene 23 criteri suddivisi in

sei aree: obiettivi e motivazione (3 criteri); partecipazione delle parti in causa (4 criteri); rigore del metodo di elaborazione (7 criteri); chiarezza della presentazione (4 criteri); applicabilità (3 criteri); indipendenza degli estensori, assenza di conflitti di interesse (2 criteri).

Più recentemente la Conference on Guidelines Standardisation (COGS) ha elaborato un elenco di 18 criteri di valutazione, molto simili ai precedenti. L'elenco è consultabile nel sito del Programma Nazionale Linee guida ([www.pnlg.it](http://www.pnlg.it)) che l'Istituto Superiore di Sanità conduce in collaborazione con l'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali, col CeVEAS di Modena e con l'agenzia giornalistica sanitaria Zadig (Grilli, 2000).

Il programma ha prodotto un manuale metodologico dal titolo "Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica", linee guida sulla sindrome influenzale e sulla tonsillectomia ed ha "adottato" altre linee guida e documenti di indirizzo italiani, ad esempio sulla vaccinazione contro l'Epatite A, sulla diagnosi tempestiva dei tumori, sull'uso di dei profili di rischio cardiovascolare, sulle indicazioni per la rivascolarizzazione coronarica, sulle malattie tiroidee. Il sito contiene anche un buon glossario ed il confronto della qualità delle linee guida disponibili internazionalmente su alcuni temi rilevanti, tra cui angina pectoris, asma, day surgery, diabete mellito, ipertensione; esami preoperatori, ecografia nella gravidanza fisiologica, ipercolesterolemia, ulcere da decubito. Il programma si propone di fare corsi di formazione per associazioni di pazienti e di familiari e di tutela della salute sui principi della Medicina basata sulle evidenze. Come già detto, sul sito sono riportate le conclusioni della apposita Task Force americana sulla raccomandabilità degli interventi di prevenzione secondaria all'luce dei criteri EBM

Il sito [www.pnlg.it](http://www.pnlg.it) contiene anche i link ai siti delle agenzie internazionali più utili. Si tratta in particolare di:

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), scozzese
- la National Guidelines Clearinghouse (NGC) della Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), statunitense, che dà la possibilità di comparare tra loro più linee guida concernenti lo stesso argomento e che è consultabile sia per patologia, sia per trattamento
- il National Institute for Clinical Excellence (NICE), inglese
- il New Zealand Guidelines Group (NZGG)
- la Canadian Medical Association (CMA)
- per quanto riguarda gli interventi di prevenzione secondaria, la Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC)

ed inoltre

- The Medical Journal of Australia (MJA)
- l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) e RMO (Références médicales opposables (RMO), francesi: Le RMO sono un elenco del cose da non fare
- The National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) presso i National Institutes of Health, statunitense

Sull'esempio dell'*Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) americana si diffonde l'abitudine di preparare anche una versione delle linee guida in linguaggio non tecnico per gli utenti (pazienti, familiari, associazioni di volontariato). A questo proposito, può essere utile accennare che le associazioni di rappresentanza e di difesa degli utenti possono avere un ruolo importante, in un senso e nell'altro, nel contrasto tra medicina razionale, cioè basata il più possibile sulle evidenze, e medicina consumistica e soggettiva basata sul mercato o su opinioni prive di riscontro.

Sono in un certo senso assimilabili alle linee guida anche i rapporti di Valutazione delle tecnologie, come quale pubblicate su *Effective Healthcare Bulletin* (vedi sopra 3.5.3), solo che riguardano particolari interventi e non gli tutti gli interventi per particolari patologie. I collegamenti con le principali agenzie di Health Technology Assessment sono riportati nel sito del GIMBE ([www.gimbe.org](http://www.gimbe.org)) ed anche in quello del NHS Centre for Reviews and Disseminations, dell'università di York, già citato in 3.5.3 (vedi anche siti consigliati alla fine di questo manuale).

**Per la stragrande maggioranza dei professionisti sanitari, è inutile o addirittura dannoso cercare di produrre linee guida.** Si tratta invece di scegliere le migliori tra le linee guida presenti e di adattarle alla propria realtà. Nell'adattare una linea guida, si possono cambiare con una certa facilità le raccomandazioni basate su evidenze deboli, ma bisognerebbe riflettere a lungo prima di modificare le raccomandazioni basate su evidenze forti (vedi 3.3.3).

### **3.5.8 Indicatori**

Qualche volta può essere utile consultare le banche dati di indicatori riportate alla fine del manuale 2 di questo corso, soprattutto per quanto riguarda gli indicatori di processo professionale, in quanto le agenzie che li hanno selezionati hanno cercato ovviamente di individuare comportamenti professionali di nota efficacia o di probabile danno alla luce dei principi della EBM.

### **3.5.9 CIAP**

Uno straordinario laboratorio per capire che cosa facciano i medici di tutte le informazioni EBM una volta che le abbiano a disposizione è il CIAP, o Clinical Information Access Program ([www.clininfo.health.nsw.gov.au](http://www.clininfo.health.nsw.gov.au)) che contiene centinaia di riviste medico-scientifiche on line full-text e le principali banche dati mediche (Medline, Embase, Psycinfo, Micromedex, oltre a Cochrane Library e a Clinical Evidence) ed è disponibile gratuitamente a tutti i professionisti sanitari e ad altri operatori che lavorano per il sistema sanitario dello stato di New South Wales (capitale Sydney) in Australia. Si è visto che vi è una relazione tra numero di prestazioni delle organizzazioni sanitarie e numero di accessi al CIAP, il che fa pensare che l'informazione online è utilizzata anche per affrontare le decisioni cliniche (di Diodoro, 2005).

### **3.5.10 Meta-database**

Si tratta di motori di ricerca che sono in grado di effettuare la ricerca in più di un database contemporaneamente: ad esempio TRIP ricerca contemporaneamente MEDLINE, la Cochrane Library, le riviste secondarie, le banche dati di linee guida ecc. Sono molto utili e pratiche, ma purtroppo a pagamento. Me se la vostra biblioteca ha qualche soldo, l'investimento in Trip database ([www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com)) vale la pena.

## **3.6 FONTI DI INFORMAZIONI SUGLI ARTICOLI PRIMARI**

Gli articoli originali, primari (ed anche le rassegne) si possono reperire in MEDLINE, il più grande data base generale, della biblioteca nazionale di medicina americana, ad accesso gratuito, che ormai conta più di 11.000.000 di articoli. Fondamentale è anche EMBASE che riporta gli articoli di Excerpta Medica, e in cui sono censite molte riviste che ancora non sono state accettate in MEDLINE. Vi sono poi data base di letteratura specialisti, come CancerLit o CINHAL (lavori in campo infermieristico) o PsychLit (letteratura psicologica).

Purtroppo molte riviste italiane non sono censite da nessuno di questi siti, per cui è più difficile individuare i lavori italiani. D'altra parte si sa che le migliori ricerche vengono pubblicate anche o solo in inglese su riviste censite. Ma vedi alla sezione 3.1 la distorsione da pubblicazione.

Molto utile per saper che cosa è stato pubblicato su un tema è il sito del British Medical Journal, per il momento ancora gratuito ([www.bmj.com](http://www.bmj.com)), che consente la ricerca per temi nei numeri pubblicati a partire dal 1999 e dà accesso agli interi articoli (*full text*) con i riferimenti bibliografici. Per le altre riviste accessibili gratuitamente sul web, vedi il sito del GIMBE.

### 3.7 SUGGERIMENTI PER LA RICERCA BIBLIOGRAFICA

Non vi sono regole valide per tutti i quesiti, ma vi sono alcuni suggerimenti utili.

Il primo passo è la classificazione del quesito. Si tratta di decidere se si tratta di una domanda specifica (di primo piano, di *foreground*) o generale (di sfondo, di *background*)

Se infatti si tratta di una domanda specifica, ad esempio di una domanda in 3 parti, ci si dovrà chiedere se è una domanda sull'efficacia di un trattamento (sia terapeutico, sia preventivo). Se la risposta è sì, allora è opportuno iniziare la ricerca con la Cochrane Library (vedi). Se la domanda non riguarda l'efficacia di un trattamento o se non si è trovata la risposta cercata nella Cochrane Library, conviene esplorare le riviste secondarie (vedi 3.4.2) o le banche di CAT (vedi 3.4.8), come ad esempio ATTRACT. Il ricorso alle banche dati primarie, come MEDLINE è, per quanto riguarda la costruzione e l'adattamento locale di percorsi assistenziali, "l'ultima spiaggia", cui ricorrere se non si è soddisfatti delle fonti precedenti. Può capitare in caso di quesiti molto specifici o di grande attualità.

Se si tratta di una domanda generale (di *background*), la ricerca può essere orientata dalle seguenti domande:

- è una domanda che assomiglia che fa riferimento ad una intera patologia, ad esempio: "la classificazione delle aritmie cardiache", ovvero "la sclerosi multipla", ovvero "la sindrome da fatica cronica"? In questo caso conviene consultare Clinical Evidence o Evidence-Based Practice Program (vedi 3.5.4 e 3.4.5) o un libro di testo, possibilmente elettronico, dichiaratamente *evidence-based* e possibilmente gratuito. Emedicine ([www.emedicine.com](http://www.emedicine.com)) corrisponde a tutte queste caratteristiche. In Internet è possibile consultare anche illustri testi di medicina come ad esempio lo "Harrison's Principle of Internal Medicine" (<http://harrisons.accessmedicine.com/>) o il trattato on line UpToDate ([www.UpToDate.com](http://www.UpToDate.com)) che comprende più di 50000 pagine. Sono però a pagamento.
- è una domanda ancora più generale o trasversale rispetto a più patologie, ad esempio: "Il trattamento non farmacologico del dolore" ovvero "La prevenzione nella della donna? Meritano allora un'occhiata sia le "Newsletter" (come ad esempio Bandolier) che i *Bullettin*, entrambi raggiungibili attraverso il "getting evidence" del sito Gimbe. Anche *Clinical Evidence* può talvolta essere utile, limitatamente alle domande che riguardano le terapie.
- vi sono poi le rubriche di aggiornamento professionale di tutte le grandi riviste primarie. Ad esempio, con BMJ ([www.bmj.com](http://www.bmj.com)) si può accedere a raccolte tematiche di articoli (collected resources) spesso molto utili per rispondere a quesiti di questo tipo.

Per entrambi i tipi di domanda (specifiche e generali) una fonte di informazioni importante sono le banche dati di linee guida (vedi 3.4.7). Sono utili anche alcune banche dati specialistiche, ad esempio per la fisioterapia PEDro (Physiotherapy Evidence Database), anche tradotta in italiano al sito [www.pedro.fhs.usyd.edu.au/italian](http://www.pedro.fhs.usyd.edu.au/italian).

Le voci bibliografiche citate a sostegno delle raccomandazioni delle linee guida possono costituire una buona fonte di informazioni, dalla quale eventualmente partire per approfondire la ricerca.

### 3.8 EBM E QUALITÀ PROFESSIONALE

#### 3.8.1 Introduzione

Come ampiamente documentato nel volume di Sackett e al. (1998) e nel sito Internet dell'*Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* (<http://www.cebm.net/>), la pratica clinica tende a deteriorarsi nel tempo ed i comuni sistemi di aggiornamento non sembrano in grado di rallentare la pendenza della curva discendente. Sackett ha anche verificato la scarsa efficacia delle conferenze e delle lezioni tradizionali nel cambiare la qualità delle prestazioni dei professionisti. Vedi:

[http://www.minervation.com/cebm2/cats/education\\_didactic\\_lecture.html](http://www.minervation.com/cebm2/cats/education_didactic_lecture.html).

Nel sito [http://www.regione.emilia-romagna.it/agenziasan/aree/accred/accreditamento/carta\\_riccione.htm](http://www.regione.emilia-romagna.it/agenziasan/aree/accred/accreditamento/carta_riccione.htm) è contenuta la Carta di Riccione, un documento prodotto dalla Agenzia Sanitaria Regionale dell'Emilia-Romagna che sostiene che sono "accreditabili" (confermabili) solo i professionisti che «...adottano sistematicamente strumenti, tecniche, soluzioni organizzative e operative di provata efficacia e, nel caso in

cui non siano ancora disponibili evidenze, si adoperano per produrle ...». La EBM è chiaramente uno strumento utile per raggiungere il rispetto di questo principio. Va considerata indispensabile anche per la formazione manageriale dei professionisti sanitari (si veda ad esempio Benardon, 2000).

### **3.8.2 Applicazione di interventi efficaci secondo l'EBM**

Studi per valutare quanto il comportamento medico sia basato sulle evidenze sono stati fatti in reparti di medicina generale (Ellis al, 1995), medicina di base (Gill et al, 1996), chirurgia pediatrica (Kenny et al, 1997), chirurgia generale (Howes et al. 1997). Come si è già detto nella sezione 1.3.2 del primo manuale sui percorsi assistenziali, dal 50 al 70% dei trattamenti sono ormai basati sulle evidenze. Dal lavoro di Ellis è risultato che nel reparto di medicina generale preso in esame, l'efficacia del 53% dei trattamenti era confermata da studi randomizzati controllati ed il 29% da evidenze non sperimentali abbastanza convincenti. Come già detto nel manuale 1, a conclusioni di questo tipo sono arrivati numerosi studi relativi ad altre discipline; si veda a questo proposito il sito curato da Andrew Booth <http://www.shef.ac.uk/~scharr/ir/percent.html>.

Anche uno dei curatori di questo manuale ha contribuito alla applicazione della EBM (Iovine e Menarini, 1998; Iovine et al, 1999).

### **3.8.3 EBM, esperienza clinica, preferenze e empowerment del paziente**

Si può concludere che le evidenze, le migliori evidenze disponibile, anche se di scarsa qualità, come risultano dall'analisi della letteratura scientifica, sono uno solo dei fattori delle decisioni cliniche. Gli altri come già detto all'inizio della sezione 2 di questo manuale, sono la esperienza del clinico, le preferenze del paziente, le possibilità organizzative. Ma è secondo noi importante sapere quale sarebbe la scelta ideale secondo l'EBM, da cui eventualmente discostarsi.

Un vantaggio dell'EBM per il clinico è che chi pratica l'EBM entra a far parte di un gruppo di colleghi che condividono i suoi orientamenti, ha più fiducia nelle consulenze che chiede e ottiene più fiducia in quelle che gli sono richieste.

L'Evidence-Based Medicine non può essere disgiunta dalla Patient-Based Medicine. Ogni volta che si è accertato qual è il trattamento più appropriato, si tratta di veder se è veramente applicabile a quel particolare paziente, date le sue patologie concomitanti, le sue condizioni sociali (ad esempio se vive solo o con nessuno che possa prendersi cura di lui); le sue preferenze, la sua capacità e disponibilità ad aderire al trattamento.

Va notato che il paziente vuole un medico sicuro, che non ha bisogno di consultare revisioni sistematiche, siti CAT o linee guida. E' una sfida difficile dare un'impressione di sicurezza anche se si comunicano le incertezze della medicina.

Nella consapevolezza che sia necessario coinvolgere di più i pazienti e soprattutto le associazioni di tutela e di volontariato nelle scelte, sia per ragioni etiche, sia per fare in modo che diventino più selettivi verso interventi appropriati e meno sensibili a strategie di marketing, si stanno diffondendo iniziative dirette a:

- a) a permettere anche a semplici utenti di accedere ad informazioni scientifiche. Fa parte di queste iniziative il sito best treatment ([www.besttreatment.org](http://www.besttreatment.org)) dove sono riportate in stile divulgativo informazioni di Clinical Evidence. Altre fonti di informazioni scientifiche su internet rivolte ai cittadini sono Medline Plus ([www.nlm.nih.gov/medlineplus/](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/)) e quelle messe a disposizione da importanti istituzioni sanitarie come i National Institutes of Health, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ([www.who.int/en](http://www.who.int/en)) e la Mayo Clinic ([www.mayo.edu](http://www.mayo.edu)) (di Diodoro, 2005); inoltre gli Annals of Internal Medicine corredano le ricerche con i Summaries for patients.
- b) formare rappresentanti delle associazioni di volontariato e di tutela nei principi dell'epidemiologia valutativa e dell'EBM, come fatto anche in Italia ad opera del Centro Italiano Cochrane e dell'Istituto Superiore di Sanità. Tra il materiale divulgativo utile a questo scopo si ricorda il già citato articolo "Le 10 C" (Morosini, 2004) sui principi della valutazione di efficacia.

Finora i cittadini sembrano ancora poco capaci di difendersi dalle sirene della propaganda di interventi di non provata efficacia o anche di provata inefficacia. Ciò avviene forse con maggiore chiarezza nel campo dello screening, dove ad esempio si è affermata "l'irresistibile logica secondo la quale è sempre meglio trovare il cancro il più presto possibile", con la conseguenza che continua ad essere promossa con insistenza uno screening inutile e perfino dannoso come quello con il PSA per l'identificazione precoce del tumore della prostata (Domenighetti e Satolli, 2005).

### **3.8.4 EBM e percorsi assistenziali**

Basti qui dire che un percorso assistenziale può essere visto come una successione di domande (ogni rombo dei diagrammi di flusso) a cui rispondere secondo le esigenze di efficacia (alle luce delle conoscenze EBM) oltre che di efficienza (alle luce delle migliori esperienze organizzative). Per maggiori dettagli, vedi la sezione 1.6 del manuale 1.

### 3.8.5 Ostacoli alla applicazione della EBM

I fattori che limitano l'approccio *evidence-based* nel nostro Paese sono molteplici:

- 1) I limiti dell'insegnamento universitario. E' impressione comune che, sia nelle scuole di medicina e di specializzazione medica, sia nelle lauree brevi, gli allievi raramente vengano educati al senso critico e più spesso ottengano migliori risultati scolastici con l'adesione passiva al punto di vista del docente. Solo in alcuni centri gli allievi seguano corsi specifici con l'obiettivo di apprendere i metodi della ricerca bibliografica e della valutazione critica della letteratura. Un elemento positivo è che la lingua inglese è recentemente entrata come materia di insegnamento delle scuole di specializzazione, ma le conoscenze linguistiche si perdono rapidamente, se non vengono applicate quotidianamente nella lettura di articoli, rassegne e libri. L'insegnamento di statistica medica, indispensabile per capire a fondo i risultati di una ricerca, viene fatto spesso in modo astratto e soprattutto senza agganci con la ricerche di epidemiologia clinica. Va detto però che la situazione è in favorevole e rapido cambiamento.
- 2) La *forma mentis* del professionista sanitario. Si tende ancora a considerare la propria esperienza come sufficiente per le decisioni terapeutiche. Gli studi clinici sono poco conosciuti e spesso guardati con diffidenza, viene sopravvalutato il valore della tradizione («Ho sempre fatto così...») e delle osservazioni non sistematiche («...i miei pazienti sono sempre andati bene. »). Un elemento comune a tutti è inoltre rappresentato dalla resistenza generale al cambiamento, specialmente se, come impone la EBM, si deve passare da un modello decisionale basato sui livelli gerarchici ad uno basato sulle dimostrazioni di efficacia. In questo senso la EBM può essere uno strumento di maggiore democrazia. E' comunque normale che si trovi difficile cambiare i propri convincimenti e le proprie abitudini.
- 3) La difficoltà di consultazione dei database della letteratura. Per potere incorporare la EBM nelle iniziative di valutazione e miglioramento, ad esempio nella revisione dei percorsi assistenziali, è necessario poter accedere alle informazioni scientifiche in tempi abbastanza brevi; la rapidità è ancora più importante se si vuole applicare la EBM per così dire in tempo reale, nel trattamento dei singoli pazienti. Perché sia possibile, è necessario disporre di un accesso comodo e rapido ad Internet, una buona conoscenza dell'inglese scientifico e una adeguata formazione nell'uso dello strumento informatico. Ma anche se si supera questo scoglio, rimane la difficoltà rappresentata dalla complessità dei grandi database come MEDLINE, che attualmente indicizza circa 11.000.000 di articoli. Si può avere l'impressione di cercare un ago nel pagliaio. Proprio per superare queste difficoltà, sono nati database come la Cochrane Library, le riviste di letteratura secondaria, le linee guida, le rassegne sistematiche, i siti CAT.
- 4) L'incertezza sulla efficacia dell'approccio EBM. L'applicazione dell'EBM è a sua volta basata sulle evidenze? Non si può ancora rispondere con sicurezza, anche se ciò sembra molto probabile e non sembrano esservi alternative.
- 5) La scarsa conoscenza dell'inglese scientifico, come già accennato. Questo fattore è diventato un po' meno importante da quando Clinical Evidence è stata tradotta in italiano.

## 3.9 CONCLUSIONI

Come si è già detto, la tesi dell'EBM è che né la conoscenza delle evidenze scientifiche né l'esperienza sono da sole sufficienti a far sì che il paziente riceva il miglior trattamento possibile. L'EBM invita il clinico ad adattare alla pratica clinica le migliori evidenze scientifiche disponibili. Non è necessario produrre le evidenze, basta accettare (in modo critico) le evidenze prodotte da altri.

Il maggior limite alla applicazione dell'EBM è legato alla resistenza al cambiamento delle persone. Un premio Nobel (Plank, 1950) ha detto che una teoria scientifica obsoleta non viene dismessa quando non è più essere in grado di spiegare la realtà, ma solo quando muoiono i suoi sostenitori. L'augurio è che non si debba aspettare tanto perché molte pratiche confutate dalla EBM vengano sostituite da pratiche più valide e soprattutto che non si debba aspettare che vadano in pensione coloro che in questo momento adottano nella pratica interventi nuovi non ancora sufficientemente validati.



## Appendice A3.1 IL SITO GIMBE

Il sito [www.gimbe.org](http://www.gimbe.org) del Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze GIMBE® è stato definito il migliore sito dedicato alla EBM non in lingua inglese.

Se si clicca nella prima schermata su “home page”, si entra nel vivo dei temi trattati dal sito. La pagina è sostanzialmente divisa in 3 colonne. Nella prima (Menù principale) sono elencate voci come “Conoscere la EBM”, “Praticare la EBM” ecc., che rimandano a pagine di informazione sulla EBM, in italiano e corredati da una esauriente bibliografia. La terza colonna (Electronic libraries) comprende un elenco di voci come: “Trials randomizzati”, “Test diagnostici”, “Linee guida”, “Clinical audit”, “Clinical governance”, ecc., che rimandano a definizioni e bibliografia che illustrano quanto contenuto nel titolo. Ad esempio cliccare su “Clinical Audit” apre una pagina organizzata in capitoli quali: “Testi e monografie”, “Riviste e newsletter”, “Articoli generali”, “Critical appraisal”, “Siti istituzionali” ecc.. Ciascun capitolo poi intesta a sua volta un elenco di rimandi a siti, articoli ecc.

Ma la colonna più originale ed affascinante è la seconda, intitolata “Servizi”. Se in questa colonna si clicca su “Getting evidence” si entra in una pagina che riporta in maniera esauriente tutti i siti indispensabili per una ricerca bibliografica EBM.

<a href="#">Riviste biomediche</a>	Banche dati generali
<a href="#">Pubblicazioni secondarie</a>	Banche dati specialistiche
<a href="#">Newsletter</a>	Meta database
<a href="#">Evidence compendia</a>	Banche dati di rassegne sistematiche
<a href="#">Evidence-reports</a>	Banche dati di linee guida e technology assessment
<a href="#">Solving Clinical Questions</a>	Banche dati di CAT

La pagina si apre con il rimando a “Riviste biomediche”. Cliccare su di esso porta all’Elenco completo e all’Elenco delle riviste gratuite. Col primo si accede al sito della AIB (Associazione Italiana Biblioteche) che contiene l’elenco completo delle riviste mediche possedute dalle biblioteche italiane che partecipano a tale associazione. Di ciascuna rivista viene fornito sia il link diretto che, se si clicca su una freccia verde a sinistra del nome della rivista, la sua disponibilità nelle biblioteche italiane. Se ad esempio volessimo sapere dove recuperare un articolo pubblicato su “The New England Journal of Medicine”, dovremmo cliccare su “Elenco completo” quindi sulla lettera “N” e scorrere l’elenco siano a trovare il titolo della rivista. A questo punto il clic sulla freccia verde posta alla sinistra del titolo ci porta al catalogo delle di tutte biblioteche italiane abbonate alla rivista. Di ciascuna biblioteca poi vengono fornite informazioni essenziali come i recapiti telefonici e fax, l’orario di apertura, le condizioni di fornitura dei documenti, il nome del responsabile ecc..

E’ consigliabile esplorare anche “Elenchi riviste gratuite”, perché il numero di editori che tende a fornire gratuitamente le proprie riviste aumenta rapidamente.

Sulla seconda riga vi è il rinvio alle “Pubblicazioni secondarie”, qui descritte in 3.2.3.

Le “Newsletter” della terza riga raccolgono, oltre la Bollettino di Informazione sui Farmaci edito dal Ministero della Salute italiano, riviste elettroniche come “Bandolier” o “Effective Health Care Bulletin”(EHC) (3.5.4).

Successivamente vengono riportati i rimandi a siti di “Clinical compendia”, tra cui ad esempio quello di Clinical Evidence (3.5.5)

Sotto “Evidence reports” è riportato il rimando a “Evidence-Based Practice Program of the Agency for Healthcare Research and Quality” (già AHCPR) (3.5.6)

In “Solving Clinical Questions” vi sono alcuni rimandi a siti di “domanda e risposta”, e tra questi al paradigmatico ATTRACT (Brassey et al, 2001) (3.5.7).

Segue un elenco di banche dati di articoli originari (3.5.9) e di Meta-database (3.5.10). Sotto il titolo “Banche dati di Linee Guida e Technology assessment” sono raggruppati i rimandi relativi. La pagina termina con le “Banche dati di analisi economiche”.

Mancano, al gennaio 2004, i rimandi ai libri di testo elettronici, come l’Harrison’s Principles of Internal Medicine (<http://harrisons.accessmedicine.com/>) che è a pagamento, o l’ancora gratuito E-medicine ([www.emedicine.com](http://www.emedicine.com)).

In conclusione, se si potesse memorizzare un solo indirizzo, [www.gimbe.org](http://www.gimbe.org) sarebbe quello più utile.

## Appendice A3.2

### MISURE DI EFFICACIA DI UN INTERVENTO

*Questa appendice è tratta con alcuni tagli da Morosini e Perraro, 2001*

Modi diversi di rappresentare l'efficacia di un trattamento possono portare a decisioni diverse, come illustrato nello studio da cui è stata derivata la tabella A3.2.1, che riporta un esempio del calcolo delle più comuni misure per variabili binomiali o dicotomiche (come la variabile stato in vita, con i due valori morto/vivo o la variabile ricaduta, con i due valore sì/no)

Le principali misure sono:

**1. Riduzione assoluta del rischio o RAR.** Differenza nel tasso di eventi sfavorevoli (ad es. morte, recidiva) nei controlli rispetto ai trattati; ad es. se la mortalità dei trattati è del 9% e nei controlli è del 10%, la riduzione assoluta del rischio è uguale a  $0.10 - 0.09 = 0.01 = 1\%$ .

Analoga alla riduzione del rischio ma di significato opposto è l'**Aumento assoluto del beneficio (AAB)**, che rappresenta la differenza nel tasso di un evento favorevole tra i trattati rispetto ai controlli.

**2. Rischio relativo o rapporto dei rischi o RR.** Negli studi di efficacia è il rapporto tra il rischio (misurato come tasso o proporzione di esiti sfavorevoli) nel gruppo sottoposto al trattamento di interesse rispetto al rischio del gruppo di controllo. Se non vi è differenza, il rischio relativo è 1. Nel caso di effetti nocivi, il rischio relativo è superiore ad 1; nel caso di effetti benefici, cioè se il trattamento di interesse è più efficace di quello di controllo, il rischio relativo è inferiore ad 1..

**3. Odds ratio o OR.** E' usato nelle analisi degli studi caso controllo e in molte analisi statistiche per convenienze matematiche. E' il rapporto tra due odds mentre il rischio relativo riguarda invece il rapporto tra proporzione o due tassi. Mentre una proporzione è il rapporto tra il numero di osservazioni con una certa caratteristica e il numero totale di osservazioni (il rapporto tra il numero di eventi e la somma del numero di eventi e del numero di non eventi), l'odds è il rapporto tra numero di osservazioni con una certa caratteristica e il numero di tutte le altre osservazioni (cioè tra il numero di eventi e il numero di non eventi). Ad esempio se in uno studio sono stati osservati 100 soggetti, di cui 10 sono morti e 90 sopravvissuti, la proporzione è  $10/100 = 0.10 = 10\%$ , l'odds è  $10/90 = 0.11 = 11\%$ .

L'odds è tanto più simile alla proporzione quanto più la proporzione è piccola. E' quasi uguale quando la proporzione è, diciamo, inferiore al 3%.

Si può ricavare da una proporzione o probabilità P l'odds relativo O mediante la formula  $O = P/(1-P)$  e da un odds la proporzione o probabilità mediante la formula  $P = O/(O+1)$ .

**4. Riduzione relativa del rischio o RRR.** E' la riduzione percentuale di eventi sfavorevoli nel gruppo sottoposto all'intervento in esame rispetto al gruppo di controllo.  $RRR = (\text{tasso di eventi sfavorevoli nei controlli} - \text{tasso di eventi nei trattati}) / \text{tasso di eventi nei controlli} * 100$ . Ad esempio se la mortalità nei controlli è del 10% e nei trattati è del 9%, la riduzione relativa del rischio è  $(0.10-0.09)/0.10 * 100 = 10\%$ . Si può anche ottenere come  $(1-RR)*100$ , dove RR è il Rischio relativo (vedi qui di seguito). Se si considera il trattamento di controllo come esposizione a un fattore di rischio, il RRR corrisponde al rischio attribuibile percentuale o frazione eziologia dell'epidemiologia eziologica. Analogamente, se si prende in considerazione l'aumento nella frequenza di un evento favorevole anziché la diminuzione di un evento sfavorevole, si parla di **Aumento relativo del beneficio (ARB)**, che si calcola nello stesso modo

**5. Dimensione dell'effetto.** E' un termine che si usa in senso lato per indicare qualunque misura dell'efficacia di un intervento, e quindi anche ad esempio la riduzione relativa del rischio; in senso ristretto indica la misura dell'effetto utilizzata nelle metanalisi (vedi qui 3.4.2 rassegne sistematica) quando la variabile di esito è di tipo dimensionale (ad esempio la pressione arteriosa o una scala psicometrica) e non binomiale. Per calcolare la dimensione dell'effetto in quest'ultimo senso si fa la differenza tra le media della variabile di esito del gruppo di trattati e la media del gruppo di controlli e si divide poi per la deviazione standard dei controlli o per una media ponderata delle deviazioni standard dei trattati e dei controlli. Ad esempio se la variabile di esito è rappresentata dalla differenza nella pressione arteriosa tra l'inizio e la fine del trattamento, se questa differenza è di 20.0 mm Hg nei trattati con il nuovo farmaco e di 10 mm Hg nei trattati con il farmaco di controllo e la deviazione standard delle differenze prima-dopo nei controlli è di 5.0,

si ha che la dimensione dell'effetto è  $(20.0 - 10.0)/5.0 = 4.0$ . Si può trasformare la dimensione dell'effetto in stima della percentuale di pazienti nel gruppo dei trattati che hanno un valore della variabile di esito migliore del valore medio dei controlli. Se la dimensione dell'effetto è 0, questa percentuale è ovviamente del 50%. Se la dimensione dell'effetto è 0.2 è del 58%, se 0.6 è dell'84%, se 1.5 del 93%.

**6. Numero necessario da trattare o NNT.** E' attualmente la misura raccomandata dalla Medicina Basata sulle Evidenze per esprimere la differenza di efficacia tra due trattamenti quando la variabile di esito è categoriale e dicotomica, tipo appunto stato in vita (morto - sopravvissuto) o recidiva (ricaduto - non ricaduto), migliorato (secondo una definizione riproducibile) o non migliorato. Indica il numero di soggetti che è necessario trattare col nuovo trattamento anziché col trattamento di controllo perché un soggetto ne tragga beneficio. Si ottiene come inverso della riduzione assoluta nel rischio di andare incontro all'evento negativo in esame o l'inverso dell'aumento assoluto del beneficio (vedi sopra). Ad esempio, se con l'intervento di controllo A si ha una mortalità del 10% e con l'intervento in esame B una mortalità del 9%, il NNT è uguale a  $1 / (0,10 - 0,09) = 1 / 0,01 = 100$ . E' necessario cioè trattare 100 pazienti con B per salvare una vita: 99 pazienti su 100 non avrebbero beneficio dal nuovo trattamento perché sarebbero comunque sopravvissuti o morti.

La formula generale per trasformare un odds ratio OR in NNT, data una proporzione attesa o un tasso atteso dell'evento sfavorevole nei pazienti del gruppo di controllo T, è:

$$\text{NNT} = \frac{1 - (T \times (1 - \text{OR}))}{(1 - T) \times T(1 - \text{OR})}$$

Il NNT a parità di efficacia relativa dipende dalla frequenza di base dell'esito considerato e cresce notevolmente quanto più questa frequenza è bassa. Ad esempio per una frequenza di base dell'1% e una riduzione relativa del rischio del 20%, il NNT è 500; se la frequenza di base è del 10% è di 50.

**7.** Sono state proposte anche misure analoghe per sintetizzare i danni di un intervento nocivo; ad esempio il **NND (Numero Necessario per Danneggiare)** indica il numero di soggetti che, se sottoposti al trattamento in esame, conterrebbe un soggetto danneggiato in più (ad esempio una morte o una recidiva in più) rispetto al trattamento di controllo; si calcola analogamente come  $1/\text{aumento assoluto del rischio}$ , ossia  $1/|\text{tasso di eventi sfavorevoli nel gruppo sperimentale} - \text{tasso di eventi sfavorevoli nel gruppo di controllo}|$ .

Vedi la tabella A.3.2.1 nella pagina seguente.

Tab.A.3.2.1 **Esempio del gemfibrozil** utilizzato nello studio di Bobbio M, Demichelis B, Giustetto G. Completeness of reporting trial results: effect on physicians willingness to prescribe. Lancet 1994, 343:1209-1211)

Esito	Gruppo dei trattati			Gruppo dei controlli		
	Numero	Proporz.	%	Numero	Proporz.	%
<b>Soggetti con evento coronarico</b>	56	0.0273	2.73	84	0.0414	4.14
<b>Soggetti senza evento coronar.</b>	1995	0.9727	97.27	1946	0.9586	95.86
<b>Totale</b>	2051	1.0000	100.00	2030	1.0000	100.00

OR = Odds ratio =  $(56/1995) / (84/1946) = 0.028/0.043 = 0.65$

RR = Rischio relativo =  $(56/2051) / (84/2030) = 0.0273/0.0414 = 0.66$

RRR = Riduzione relativa del rischio =  $(0.0414 - 0.0273) / 0.0414 = 0.34$ ; in percentuale = 34%

RAR = Riduzione assoluta del rischio =  $0.0414 - 0.0273 = 0.0141$ ; in percentuale = 1.41%

NNT = 1/riduzione assoluta del rischio =  $1/0.0141 = 71$

Lo studio di Bobbio et al. ha constatato che la propensione a prescrivere dei medici cresceva molto se i risultati venivano presentati sotto forma di riduzione relativa del rischio anziché sotto forma di NNT o di riduzione assoluta del rischio.

## BIBLIOGRAFIA

1. Barbui C, Hotopf M, Garattini S (2002). Fluoxetine dose and outcome in antidepressant drug trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 58:379-86
2. Barnes DE e Bero L (1998). Why review articles on the health effects of passive smoking reach different conclusions. *JAMA* 279:1556-1570
3. Benardon R (2000). La formazione manageriale per medici responsabili di unità operative e di dipartimento ospedaliero, "De Sanitate", Giugno 2000: 18-30.
4. Black ER, Bordley DR, Tape TG, Panzer RJ (1999). Diagnostic strategies for common medical problems. Second edition. American College of Physicians, Philadelphia
5. Booth CM, Boone RH, Tomlison G, Detsky AS (2004). The rational clinical examination. Is this patient dead, vegetative or severely neurological impaired? Assessing outcome for comatose survivors of cardiac arrest. *JAMA* 291:870-879
6. Brambilla P, Barale F, Caverzasi E, Tognoni G, Barbui C (2002). Clozapine-treated subjects with treatment-resistant schizophrenia: a systematic review of experimental and observational studies. *Int Clin Psychopharmacol.* 17:189-95
7. Brassey Jon et al (2001). Just in time information for clinicians: a questionnaire evaluation of the ATTRACT project. *BMJ* 2001, 32: 529-539. <http://bmj.com/cgi/reprint/322/7285/529.pdf>
8. Cates CJ (2003). Simpson's paradox and calculation of number needed to treat from meta-analysis. <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/2/1>
9. Clarke M, Chalmers I (2000). Discussion section in reports of controlled trials published in general medical journals: islands in search of continent? *JAMA* 284:1785-6.
10. Cochrane A (1976). Effectiveness and Efficiency: random reflections on health service., Nuffield Provincial Hospital Trust, London. Traduzione italiana: Efficacia ed efficienza in medicina. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma 1999
11. Centro Cochrane Italiano (2003). Cochrane News, anno 8, numero 2, Istituto Mario Negri, Milano
12. di Diodoro D (2005). EBM ed editoria scientifica. In: A Liberati (a cura di). Etica, conoscenza e sanità. Roma, Il Pensiero Scientifico Editore
13. Dixon RA, Munro JF & Silcocks PB (1999). Esercizi per una medicina basata sull'evidenza, Torino, 179-200. (ed.orig. 1997, Evidence-Based Medicine Workbook, Butterworth-Heinemann)
14. Domenighetti GF, Satolli R. EBM e cittadini (troppa medicina?) (2005). In: Liberati A (a cura di). Etica, conoscenza e sanità. Roma, Il Pensiero Scientifico Editore
15. Ellis J et al (1995). Inpatient general medicine is evidence based., "Lancet", 346: 407-410
16. Evidence-Based Medicine Working Group (1992). Evidence-Based Medicine: a new approach to teaching the practice of Medicine, "JAMA", 268 (17): 2420-2425
17. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH (1988). Clinical epidemiology: the essential, II edition. Baltimore, William and Wilkins
18. Gensini G, Conti A (2000). La medicina tra arte e linee guida. Tendenze Nuove, gennaio/febbraio:1-8
19. Gill P et al. (1996), Evidence based general practice : a retrospective study of interventions in one training practice., "BMJ" 312 : 819-821
20. GRADE Working Group (2004). Grading quality of evidence and strengths of recommendations. *BMJ* 328:1490-1497
21. Grilli R (1999). Alcuni spunti per una riflessione su principi e strumenti per il governo della pratica clinica. *FORUM*; 9.3 (suppl.5):18-22  
Grilli R (2000). Verso l'efficacia e l'appropriatezza clinica: il programma nazionale per le linee guida. *Epidemiologia e Prevenzione*, 24(2):54-56  
Grilli R, Magrini N, Penna A, Mura G, Liberati A (2000). Practice guidelines by specialty societies: the need for a critical appraisal, *Lancet* 355:103-106  
Grade (the) Working Group (2004). Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 328:1490  
Guyatt GH, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Cook RJ, for the Evidence-Based Medicine Working Group (1995). Method for grading health care recommendations. Based on the Users Guides to Evidence-based Medicine and reproduced with permission from JAMA. (1995;274(22):1800-4). American Medical Association. <http://www.cche.net/usersguides/recommend.asp>  
Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Cook RJ (1995). Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. Evidence-Based Medicine Working Group., "JAMA", 274 (22): 1800-1804  
Howes N et al (1997). Surgical practice is evidence based. *Br.J.Surgery* 84:1220-1223

29. Huston P, Moher D (1996). Redundancy, disaggregation, and the integrity of medical research. *Lancet*, 347:1024-1026
30. Isaacs D, Fitzgerald D (1999). Seven alternatives to evidence based medicine. *BMJ* 319:1618
31. Iovine R, Menarini M (1998). Un esempio di approccio *Evidence-Based* al trattamento con Laserterapia della spalla dolorosa. "Atti XXVI Congresso SIMFER", Brescia 517-521
32. Iovine R, Menarini M, Casanova E, Tolve M. (1999). Applicazione della *Evidence-Based Medicine* in un Reparto di Riabilitazione, Atti XXVII Congresso SIMFER, Cagliari: 471-478
33. Kenny SE et al (1997). Evidence-based surgery: interventions in a regional paediatric surgical unit., *Arch. Dis. Childhood* 76: 50-53
34. Liberati A (a cura di) (2005). *Etica, conoscenza e sanità*. Roma, Il Pensiero Scientifico Editore
35. Magrini N, Formoso G, Marata AM (2005). EBM e valutazione dei farmaci. In: A Liberati (a cura di). *Etica, conoscenza e sanità*. Roma, Il Pensiero Scientifico Editore
36. Morosini P (2000). *Griglie di valutazione per il miglioramento di qualità, l'efficacia degli interventi e la gestione aziendale in sanità*. Torino, Centro Scientifico Editore.
37. Morosini P., Perraro F (2001). *Enciclopedia della gestione di qualità in sanità*. Torino, Centro Scientifico Editore, II edizione.
38. Morosini P (2004). *Le 10 C: principi della valutazione dell'efficacia degli interventi*. Salute e territorio, in corso di stampa
39. Muir Gray JA (1997). *Evidence-Based Healthcare: how to make health policy and management decisions*. New York, Churchill Livingstone. Traduzione italiana *L'assistenza sanitaria basata sulle prove: come organizzare le politiche sanitarie*. Torino, Centro Scientifico Editore, 1999
40. Nonino F, Liberati A (2004). Essential requirements for practice guidelines at national and local levels. *Neurol Sci* 25:2-7
41. Pagliaro L, Cappello M, Malizia G, Puleo A, Simonetti RG, Tiné F (2005). EBM e medicina in ospedale. In: A Liberati (a cura di). *Etica, conoscenza e sanità*. Roma, Il Pensiero Scientifico Editore
42. Patterson K (2002). What doctors don't know (almost everything). [www.powerlinefacts.com/](http://www.powerlinefacts.com/) (ultima consultazione dicembre 2004)
43. Planck M (1950). *Scientific autobiography and other papers*. London, Williams and Norgate.
44. Rosenberg W, Donald A (1995). EBM: an approach to clinical problem solving., "BMJ", 310: 1122-1126
45. Sackett DL, Oxman A (2003). Harlot plc: an amalgamation of the world's two oldest professions. *BMJ* 327:1442-1445
46. Sackett DL, Strauss SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haines RB (2000). *Evidence-Based Medicine*, II edition. London, Churchill Livingstone. Traduzione italiana della prima edizione: *La medicina basata sull'evidenza*, Torino, Centro Scientifico Editore, 1998
47. Sackett DL (1992). The rational clinical examination. A primer on the precision and accuracy of clinical examination. *JAMA* 267-2638-2644
48. Sackett DL, Haines RB, Guyatt GH, Tugwell P (1991). *Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine*, II edition. Boston, Little, Brown and Company
49. Stelfox HT Chua G, O'Rourke K, Detsky AS (1998). Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists. *N Engl J Med* 338:101-6
50. Stroke Unit Trialists' Collaboration (2001). Organised inpatient (stroke unit) care for stroke (Cochrane Review), The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software
51. Tramer MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ (1997). Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: a case study. *BMJ* 315:635-40

### **Lettura consigliata**

Cochrane A (with M.Blythe) (1989). *One Man's Medicine: an autobiography of Professor Archie Cochrane*. The British Medical Journal, London.

**SITI INTERNET CONSIGLIATI** (da inserire tra i preferiti)

<a href="http://www.gimbe.org">http://www.gimbe.org</a>	Sito del Gruppo Italiano di Medicina Basata sulle Evidenze. Nella pagina “ <i>Getting Evidence</i> ” ha la più completa raccolta di <i>links</i> a siti utili per la ricerca bibliografica EBM.
<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi">www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi</a>	Sito di Pubmed per la consultazione di MEDLINE, la più grossa banca bibliografica in biomedicina
<a href="http://www.cochrane.it">http://www.cochrane.it</a> e <a href="http://www.areas.it">www.areas.it</a>	Sito del Centro Cochrane italiano
<a href="http://www.cebm.net/">http://www.cebm.net/</a>	Sito del Centre for Evidence-Based Medicine di Oxford.
<a href="http://www.cochrane.org/">http://www.cochrane.org/</a>	Sito ufficiale della Cochrane Collaboration
<a href="http://www.update-software.com/cochrane/">http://www.update-software.com/cochrane/</a> <a href="http://www.wileyurope.com/WileyCDA/Section/id-101093.html">http://www.wileyurope.com/WileyCDA/Section/id-101093.html</a>	Sito della Cochrane Library. E in corso un cambiamento di editore. Sopra l’attuale indirizzo e sotto il temporaneo nuovo
<a href="http://hiru.mcmaster.ca/cochrane">http://hiru.mcmaster.ca/cochrane</a>	Sito del centro canadese, dove è nato il movimento EBM;
<a href="http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier">http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier</a>	Sito della newsletter elettronica di letteratura terziaria Bandolier
<a href="http://www.acpjc.org/">http://www.acpjc.org/</a>	sito delle rivista di letteratura secondaria ACP Journal Club
<a href="http://www.ahrq.gov">www.ahrq.gov</a>	Agency for Health Research and Quality del governo americano; sito degli Evidence reports
<a href="http://www.guideline.gov">www.guideline.gov</a>	Sito della Clearinghouse (centro di documentazione) sulle linee guida americano
<a href="http://www.sign.ac.uk">www.sign.ac.uk</a>	Sito interspecialità scozzese di linee guida
<a href="http://www.nice.uk">www.nice.uk</a>	Sito del centro inglese per la promozione della qualità professionale. Sviluppa anche linee guida
<a href="http://www.york.ac.uk/crd">http://www.york.ac.uk/crd</a>	Sito del centro di economia sanitaria che pubblica le rassegne dell’Effective Health Care Bulletin
<a href="http://www.pnlg.it">www.pnlg.it</a>	Sito del programma nazionale linee guida, in cui si trovano i rimandi a tutti i siti internazionali più importanti di linee guida
<a href="http://www.attract.wales.nhs.uk/">www.attract.wales.nhs.uk/</a>	Sito di CAT a immediata risposta del Galles
<a href="http://www.minervation.com/cebm2/docs/catbank.html">http://www.minervation.com/cebm2/docs/catbank.html</a>	Porta a un sito per il reperimento e la costruzione di CAT (Critically Appraised Topics) fondato da Sackett
<a href="http://www.bmj.com">www.bmj.com</a>	Sito del British Medical Journal, la migliore rivista medica generale per chi voglia mantenersi aggiornato a 360 gradi
<a href="http://harrisons.accessmedicine.com/">http://harrisons.accessmedicine.com/</a> <a href="http://www.UpToDate.com">www.UpToDate.com</a>	Sito del principale testo di clinica; Trattato di medicina online che tiene conto dei principi EBM e con abstract richiamabili in ipertesto. Sono entrambi a pagamento
<a href="http://www.emedicine.com">www.emedicine.com</a>	Dà accesso a un libro di testo gratuito con trattazioni basate sulle evidenze
<a href="http://www.regione.emilia-romagna.it/agenziasan">www.regione.emilia-romagna.it/agenziasan</a>	Sito della agenzia sanitaria della Regione Emilia-Romagna che contiene documenti interessanti per la promozione della qualità professionale
<a href="http://www.campbellcollaboration.org">www.campbellcollaboration.org</a>	Sito dell’equivalente della Cochrane

	Collaboration per la ricerca sociale
www.tripdatabase.com	Metadatabase che dà accesso contemporaneamente a più banche dati EBM. E' a pagamento