

# MAPPE



Sharon E. Straus ♦ W. Scott Richardson  
Paul Glasziou ♦ R. Brian Haynes

# Evidence-based medicine

Come praticare e insegnare la medicina basata sulle prove di efficacia

Terza edizione

Presentazione dell'edizione italiana  
di Ignazio R. Marino



Il Pensiero Scientifico Editore

© David L. Sackett, Sharon E. Straus, W. Scott Richardson, William Rosenberg, and R. Brian Haynes 2000

© Sharon E. Straus, W. Scott Richardson, Paul Glasziou, and Brian Haynes 2005  
ISBN 978-0-443-07444-8

This edition of *Evidence Based Medicine 3e* by **Sharon E. Straus, W. Scott Richardson, Paul Glasziou & R. Brian Haynes** is published by arrangement with Elsevier Limited, Oxford, United Kingdom.

Sharon E. Straus, W. Scott Richardson, Paul Glasziou e R. Brian Haynes sono gli autori di questo libro e hanno il diritto ad essere nominati in quanto tali in tutte le copie del volume.

Questa traduzione è stata commissionata dal Pensiero Scientifico Editore che si assume la responsabilità dell'aderenza del testo all'opera originale.

© 2005, 2000, 1997 Copyright per l'edizione inglese

© 2007, Copyright per l'edizione italiana

Il Pensiero Scientifico Editore

via Bradano 3/c, 00199 Roma

Tel. (+39) 06 862821 – Fax (+39) 06 86282250

E-mail: [pensiero@pensiero.it](mailto:pensiero@pensiero.it)

Internet: <http://www.pensiero.it>

Tutti i diritti sono riservati per tutti i Paesi

Nessuna parte del presente volume

può essere riprodotta, tradotta o adattata

con alcun mezzo (compresi i microfilm,

le copie fotostatiche e le memorizzazioni elettroniche)

senza il consenso scritto dell'Editore. La violazione

di tali diritti è perseguibile a norma di legge

Stampato in Italia da Conti Tipocolor

Via G. Guinizzelli 20, 50040 Calenzano (Firenze)

Traduzione: Luca Boccaccio

Editing e impaginazione: Le Varianti, Roma

Progetto di copertina: Antonella Mion

Coordinamento redazionale: Martina Teodoli

ISBN 978-88-490-0191-4

# Autori

**Sharon E. Straus**

Associate Professor  
University Health Network  
University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

**W. Scott Richardson**

Director, Three Owl Learning Institute  
and Associate Professor of Medicine  
Wright State University School of Medicine  
Dayton, Ohio, USA

**Paul Glasziou**

Director, Centre for Evidence-Based Practice  
University of Oxford, Oxford, UK

**R. Brian Haynes**

Professor of Clinical Epidemiology and Medicine  
McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

**Nota.** Le conoscenze mediche sono in continua evoluzione. È sempre necessario seguire le normali precauzioni per garantire la sicurezza; nondimeno, a mano a mano che la ricerca e l'esperienza clinica progrediscono e arricchiscono le nostre conoscenze, possono rendersi necessari o opportuni dei cambiamenti nelle terapie, farmacologiche e no. Il lettore deve essere consapevole della necessità di verificare le informazioni più aggiornate fornite dall'industria quanto a ciascun farmaco, allo scopo di verificare l'appropriata posologia, i metodi di somministrazione, la durata del trattamento e le eventuali controindicazioni. Compete ai singoli operatori sanitari, in base alla loro esperienza e alla conoscenza del singolo caso clinico, stabilire le dosi dei farmaci e individuare il miglior trattamento per ciascun paziente. Elsevier Limited e Il Pensiero Scientifico Editore non si assumono responsabilità per eventuali lesioni o danni a persone o cose a causa di affermazioni diffamatorie, violazione dei diritti di proprietà intellettuale o di privacy o danni da prodotto, come risultato di negligenza o altro o di qualsiasi uso o applicazione di idee, istruzioni, procedure, prodotti o metodi contenuti in questo libro.

**Avvertenza.** Per garantire l'attualità del libro, nell'edizione italiana sono state apportate, d'accordo con gli autori, alcune lievi modifiche rispetto all'originale inglese.

Questo libro è dedicato a David L. Sackett  
e alla memoria di Hui Lee





# Allegati al presente testo

## Il CD-ROM allegato

I capitoli e le appendici che compongono quest'opera costituiscono un modo tradizionale di presentare le nostre idee circa l'EBM. Abbiamo scelto di mantenere le dimensioni del volume entro quelle di un libro tascabile e, pertanto, la trattazione è definita dallo spazio utile per la stampa. Per superare questi limiti, abbiamo deciso di presentare altro materiale nel CD-ROM allegato, comprese alcune risorse utili per la pratica dell'EBM, scaricabili su computer palmare. Il CD-ROM, inoltre, contiene degli esempi clinici, delle valutazioni critiche, nonché dei lavori di supporto pertinenti a ciascuna delle discipline cliniche e di assistenza, comprese l'infermieristica e la terapia occupazionale. Vi sono, infine, collegamenti a diverse fonti pertinenti.

## Requisiti minimi di sistema

### *Windows®*

Windows 98 o superiore; processore Pentium® o superiore, 16 MB di RAM (consigliati 32 MB), 10 MB di spazio disponibile sul disco fisso, lettore di CD-ROM almeno 2 X, monitor VGA con supporto per migliaia di colori (16-bit).

### *Macintosh®*

Apple Power Macintosh, Mac OS versione 9 o successiva, 64 MB di RAM disponibile, 10 MB di spazio disponibile sul disco fisso, lettore CD-ROM almeno 2 X. NB: non vi è trasferimento di dati sull'hard-disk. Sia i dati sia le applicazioni sono contenuti nel CD-ROM; i programmi non necessitano di installazione.

## Istruzioni per l'uso del CD-ROM

### *Macintosh*

Se è abilitato l'autoplay del CD-ROM l'avvio sarà automatico dopo che il CD-ROM sarà stato inserito nel drive. Diversamente, cliccare sull'icona che comparirà sulla scrivania e, poi, su EBM per avviare l'applicazione.

Per scegliere l'avvio automatico del CD-ROM selezionare il pannello di controllo dal menù Apple sulla scrivania. Selezionare poi le impostazioni di QuickTime e, successivamente, Autoplay. Spuntare la casella *Enable CD-ROM Autoplay* (abilitare l'avvio automatico del CD-ROM), salvando le scelte.

### **Windows**

Se è abilitato l'autoplay del CD-ROM l'avvio sarà automatico, una volta inserito il CD-ROM nel drive. In caso contrario, selezionare le risorse del computer e fare doppio clic sull'icona del CD-ROM, che dovrebbe essere rappresentato mediante un'icona con la scritta EBM.

### **Usare il prodotto**

Il prodotto è destinato ad essere utilizzato mediante un browser, che deve essere Internet Explorer 5.0 o successivo (PC) oppure Netscape 4.5 o successivo (Mac).<sup>\*</sup> Per le caratteristiche dei singoli browser consultarne le rispettive guide.

### **Visualizzare le immagini**

#### **1. Visualizzare le immagini di ogni capitolo**

Partendo dall'indice, selezionare un singolo capitolo per vederne le immagini. Le didascalie corrispondenti sono poste a fianco di ciascuna immagine. Cliccando sull'immagine, sarà possibile aprire un'immagine ingrandita in una nuova finestra. Le immagini possono anche essere visualizzate in formato PDF cliccando sul link "aprire come PDF".

#### **2. La scelta delle immagini per le presentazioni**

Cliccare sul link "aggiungi alla presentazione" che si trova sotto ciascuna immagine per aggiungerla alla presentazione. Non appena l'immagine sarà aggiunta alla vostra presentazione, si aprirà una finestra con l'elenco delle immagini selezionate come slide. In tale finestra potete vedere tutte le immagini prescelte per la presentazione, servendovi dei link "Slide#". Per rimuovere una slide da una presentazione, cliccare sulla X.

#### **3. Esportazione**

A. Presentazioni con PowerPoint: le immagini selezionate possono essere esportate e salvate come presentazione di Microsoft PowerPoint. Questa funzione è disponibile, nei sistemi operativi Microsoft Windows, soltanto se è installato Microsoft PowerPoint.

B. Presentazione in formato HTML: le immagini selezionate possono essere salvate come presentazione in formato HTML dagli utenti che non hanno installato Microsoft PowerPoint nel loro computer. Questa funzione è disponibile sia in ambiente Windows sia in ambiente Macintosh.

In MacOS, la presentazione in formato HTML è salvata direttamente sul disco fisso. NB: dettagli ulteriori si trovano nella sezione "aiuto" del CD-ROM.

<sup>\*</sup> Esistono anche browser alternativi e compatibili, quali Opera (certamente nell'ultima versione) e Firefox (in tutte le versioni) [N.d.T.].

Per utilizzare alcune funzioni del CD-ROM allegato, l'utente deve disporre di quanto segue:

1. Installazione del "Java Runtime Environment" per utilizzare le caratteristiche di esportazione e di presentazione delle diapositive. L'applicazione presente sul CD-ROM controlla automaticamente la presenza del "Java Runtime Environment" in versione 1.3.1 o successiva (PC) oppure del MRJ 2.2.5 (Mac); se tale software aggiuntivo non è presente, esso sarà installato direttamente dal CD-ROM. È necessario completare il processo di installazione; quindi cliccare sull'accordo di licenza per procedere nell'installazione stessa. "Java Runtime Environment" è disponibile nella cartella software del CD-ROM. Se l'utente installa manualmente il software, è necessario che l'avvio dell'applicazione sia effettuato cliccando sull'icona del file "start.exe".
2. Il browser deve essere abilitato all'uso di Java. Se l'abilitazione non è avvenuta all'atto dell'installazione del browser, potrebbe essere necessario scaricare e installare ulteriori file forniti dal produttore del browser stesso.
3. Se il sistema non supporta la funzione *Autorun*, sarà necessario esplorare i contenuti del CD-ROM e cliccare sul file "start.exe" per avviarlo.

Acrobat Reader può essere installato dalla cartella Software contenuta nell'allegato CD-ROM.

## Il sito web di questo libro

<http://www.cebm.utoronto.ca>

Abbiamo considerato opportuno creare un sito web di supporto per il libro (l'indirizzo web è indicato sopra), destinato a fornire aggiornamenti e nuovi materiali. Sugeriamo di consultarlo periodicamente, anche per prendere contatto con gli autori, e mantenere viva la discussione intorno alla pratica e all'insegnamento dell'EBM.



Questa icona indica i metodi di insegnamento descritti nel testo.



Questa icona indica che vi è un collegamento tra il testo e le schede colorate che si trovano nella tasca della copertina.



# Indice

<b>PRESENTAZIONE DELL'EDIZIONE ITALIANA, I. R. Marino</b>	XIX
<b>PREFAZIONE ALL'EDIZIONE ITALIANA</b>	XXV
<b>PREFAZIONE</b>	XXIX
<b>RINGRAZIAMENTI</b>	XXXV
<b>INTRODUZIONE</b>	1
Che cos'è la medicina basata sulle prove di efficacia?	1
Da dove nasce l'interesse per la medicina basata sulle prove di efficacia?	2
In che modo pratichiamo la medicina basata sulle prove di efficacia?	4
I medici possono realmente praticare la medicina basata sulle prove di efficacia?	7
Che cosa significa la "E" nell'acronimo EBM?	8
Quali sono i limiti della medicina basata sulle prove di efficacia?	10
In che modo è organizzato questo pacchetto (il libro, il CD-ROM e il sito web)?	13
<b>1. PORRE QUESITI CLINICI CUI È POSSIBILE DARE UNA RISPOSTA</b>	17
Domande di fondo e di primo piano	19
Le nostre reazioni di fronte al sapere e al non sapere	23
Dove e come sorgono le domande cliniche	24
Scegliere, pianificare e annotare le domande a cui dare risposta	26
Praticare la medicina basata sulle prove di efficacia in tempo reale	29
Perché sforzarsi di formulare chiaramente le domande?	29
Insegnare a porre quesiti clinici cui è possibile dare una risposta	30
<b>2. COME TROVARE LE MIGLIORI PROVE DI EFFICACIA E FARE IN MODO CHE ESSE TROVINO NOI</b>	39
Orientarsi tra le risorse sulle prove di efficacia	41
Come trattare le prove che vi raggiungono: l'aggiornamento efficiente	57
Percorrere il cammino	59

<b>3. DIAGNOSI E SCREENING</b>	83
Che cosa è (a)normale?	85
Sono valide le prove circa l'accuratezza di un test diagnostico?	88
Queste prove valide dimostrano un'importante capacità di questo test di distinguere accuratamente i pazienti affetti da uno specifico disturbo da quelli non affetti?	91
Posso applicare questo valido e importante test diagnostico a uno specifico paziente?	97
Rapporti di verosimiglianza multilivello	107
Test multipli	112
Praticare la medicina basata sulle prove di efficacia in tempo reale	113
Imparare e insegnare con i CAT	113
Screening e case-finding	116
Consigli per l'insegnamento relativo ai test diagnostici	121
<b>4. PROGnosi</b>	123
Tipi di report sulla prognosi	124
I risultati di questo studio prognostico sono validi?	126
Queste prove valide concernenti la prognosi sono importanti?	133
Possiamo applicare queste prove valide e importanti concernenti la prognosi al nostro paziente?	137
Praticare la medicina basata sulle prove di efficacia in tempo reale	138
<b>5. TERAPIA</b>	141
Tipi di report riguardanti la terapia	142
Report di singoli studi	143
I risultati di questo singolo studio sono validi?	143
I risultati validi di questo singolo studio sono importanti?	152
Praticare la medicina basata sulle prove di efficacia in tempo reale	159
I risultati validi e importanti di questo singolo studio sono applicabili al nostro paziente?	161
Qualche parola sulla letteratura dedicata agli studi qualitativi	175
I risultati di questo studio qualitativo sono validi?	176
I risultati validi di questo studio qualitativo sono importanti?	178
I risultati validi e importanti di questo studio qualitativo sono applicabili al mio paziente?	178
Aderenza	178

Report di revisioni sistematiche	180
I risultati di questa revisione sistematica sono validi?	181
Le prove valide derivanti dalla revisione sistematica sono importanti?	183
I risultati validi e importanti di questa revisione sistematica sono applicabili al nostro paziente?	187
Praticare la medicina basata sulle prove di efficacia in tempo reale utilizzando le prove già valutate	188
<b>Report di analisi decisionali cliniche</b>	188
I risultati di quest'analisi decisionale clinica sono validi?	192
I risultati validi di quest'analisi decisionale clinica sono importanti?	193
I risultati validi e importanti di quest'analisi decisionale clinica sono applicabili al nostro paziente?	194
<b>Report di analisi economiche</b>	195
I risultati di quest'analisi economica sono validi?	196
I risultati validi di quest'analisi economica sono importanti?	199
I risultati validi e importanti di quest'analisi economica sono applicabili al nostro paziente e/o alla nostra pratica professionale?	200
<b>Report di linee-guida sulla pratica clinica</b>	201
I risultati di questa linea-guida di pratica clinica sono validi?	204
Questa linea-guida valida è applicabile al mio paziente, alla mia pratica professionale, al mio ospedale e alla comunità di cui faccio parte?	207
<b>Studi n-of-1</b>	211
<b>6. DANNO</b>	217
Tipi di report sull'argomento danno/eziologia	219
I risultati di questo studio danno/eziologia sono validi?	219
I risultati validi di questo studio sul danno sono importanti?	228
Queste prove valide e importanti relative a un danno possono essere applicate al nostro paziente?	237
Praticare la medicina basata sulle prove di efficacia in tempo reale	239
Una nota conclusiva	240
<b>7. METODI DI INSEGNAMENTO</b>	243
Tre modalità per insegnare la medicina basata sulle prove di efficacia	244
Insegnare la medicina basata sulle prove di efficacia: i 10 maggiori successi	247

Insegnare la medicina basata sulle prove di efficacia: i 10 maggiori insuccessi	253
Insegnare e apprendere la medicina basata sulle prove di efficacia in un servizio ospedaliero	257
Insegnare e apprendere la medicina basata sulle prove di efficacia in ambulatorio	267
Scrivere riassunti strutturati per l'apprendimento basato sulle prove di efficacia	270
Inserire la medicina basata sulle prove di efficacia nei <i>curricula</i> e in particolari eventi legati alla formazione	273
Apprendere di più su come insegnare la medicina basata sulle prove di efficacia	286
<b>8. VALUTAZIONE</b>	309
Come sto andando?	309
Valutazione delle strategie per insegnare le fasi della medicina basata sulle prove di efficacia	321
<b>APPENDICE 1. INTERVALLI DI CONFIDENZA</b>	329
Inferenza statistica	329
Calcolare gli intervalli di confidenza	330
Stime multiple dell'effetto del trattamento	333
Significatività clinica	340
Commento	342
<b>APPENDICE 2. GLOSSARIO</b>	345
I termini che probabilmente incontrerete nelle vostre letture cliniche	345
Calcolo dell'RR/OR	352
Come calcolare i rapporti di verosimiglianza	352
<b>INDICE ANALITICO</b>	355



# Il CD-ROM allegato

## INDICE

### A. Evidence-based medicine: come praticare e insegnare la medicina basata sulle prove di efficacia

Prefazione

Ringraziamenti

Introduzione

1. Porre quesiti clinici cui è possibile dare una risposta
2. Come trovare le migliori prove di efficacia e fare in modo che esse trovino noi
3. Diagnosi e screening
4. Prognosi
5. Terapia
6. Danno
7. Metodi di insegnamento
8. Valutazione

Appendice 1. Intervalli di confidenza

Appendice 2. Glossario

Indice analitico

### B. La pratica e l'insegnamento dell'evidence-based health care in altri ambiti clinici

#### 1. *Medicina interna-medicina generale*

- Introduzione alla medicina interna basata sulle prove di efficacia
- Altre risorse per la medicina interna basata sulle prove di efficacia
- Esempi di scenari, ricerche e fogli di lavoro precompilati:
  - Diagnosi (anemia da carenza di ferro)
  - Terapia (statine)
  - Prognosi (prolasso della valvola mitralica)
  - Pericoli (caffaina e incontinenza urinaria)
  - Revisioni sistematiche (donepezil e demenza di Alzheimer)

## **2. Evidence-based nursing**

- Introduzione all'evidence-based nursing
- Altre risorse per l'evidence-based nursing
- Esempi di scenari, strategie di ricerca, fogli di lavoro precompilati e strumenti informatici per l'evidence-based nursing
  - Diagnosi (depressione)
  - Prognosi (lutto a seguito di una gravidanza interrotta)
  - Terapia (zinco in pastiglie)
  - Rischi (contraccettivi orali)
  - Revisioni sistematiche (asma ed educazione autogestita)
  - Ricerca qualitativa (studi sull'assistenza a lungo termine)

## **3. Terapia occupazionale**

- Introduzione alla terapia occupazionale basata sulle prove di efficacia
- Altre risorse per la terapia occupazionale basata sulle prove di efficacia
- Esempi di scenari, ricerche e fogli di lavoro per la valutazione critica

## **4. Appendice. Fogli di lavoro per la valutazione critica**

### **C. Risorse relative alle prove di efficacia**

- Criteri di scelta e di inclusione
- Riviste
- Libri
- CD-ROM
- Siti web

### **D. Strumenti essenziali concernenti la medicina basata sulle prove di efficacia**

- Fogli di lavoro di valutazione critica GATE
- Prescrizione formativa
- Ricerca a cascata
- CATMaker
- Schede tascabili
- Bibliografia commentata

### **E. Strumenti per i palmari**

- Calcolatore EBM
- Tabelle NNT/LR
- Schede tascabili
- Prescrizione formativa
- CQ log

## Presentazione dell'edizione italiana

All'inizio degli anni Novanta, quando l'evidence-based medicine (EBM) si è imposta nella pratica medica, ero un chirurgo già formato che lavorava a capo del Centro Trapianti del Veterans Affairs Medical Center di Pittsburgh, negli Stati Uniti, e che aveva già partecipato a importanti progetti clinici, come i primi e unici due trapianti di fegato da babuino a uomo della storia, eseguiti rispettivamente nel 1992 e 1993.

Con una formazione tradizionale alle spalle, arricchita da esperienze internazionali, mi trovavo quindi a un punto critico della mia crescita professionale, ancora giovane ma con responsabilità cliniche già importanti all'interno di una branca altamente specializzata e in costante evoluzione. Era un momento ideale per valutare, approfondire e, infine, adottare una nuova pratica medica che prometteva di coniugare scientificità d'indagine e sensibilità nei confronti dell'ammalato.

La stessa definizione di EBM come “medicina basata sulle prove di efficacia”, con il suo richiamo all'esigenza di ricerca e apprendimento continui e alla successiva applicazione delle pratiche migliori al caso del singolo paziente, rappresentava un'intuizione brillante e offriva un'occasione unica per promuovere la qualità dell'assistenza all'ammalato in un periodo di grandi e rivoluzionarie scoperte nell'ambito biomedico. Quelli erano anche gli anni del boom informatico e della diffusione di Internet, con la sua possibilità di accesso rapido a dati e informazioni utili, costantemente aggiornati, in qualsiasi momento: una vera rivoluzione culturale con enormi ricadute ugualmente ripartite fra utenti esperti in campo medico e in altri campi. Anche grazie all'introduzione della Rete, l'EBM è entrata a far parte della pra-

tica clinica di tutti i giorni, tuttavia a diversi livelli e con modalità differenti. Lo spazio fra aggiornamento e pratica del metodo EBM non è identico per tutti i professionisti, oggi, ma il valore dell'integrazione delle prove con la biologia, la psicologia e la sociologia del paziente è un'inegabile esigenza e un valore aggiunto riconosciuto universalmente.

Il metodo con cui l'EBM può entrare a far parte della nostra pratica clinica quotidiana si regge su cinque fasi ben descritte in questo volume. Indicativamente, si tratta di azioni intrinsecamente legate al processo intellettuale di ragionamento, studio e ricerca e, come tali, devono sempre fare parte del criterio di lavoro del medico:

1. formulare domande adeguate e pertinenti al caso che stiamo valutando e che trovino risposte utili;
2. utilizzare metodi di indagine efficaci e sempre aggiornati per reperire risposte utili basate sulle prove di efficacia;
3. valutare con cautela l'applicabilità al singolo paziente del risultato di un'indagine scientifica;
4. integrare valutazione ed esperienza pregressa per applicare le prove reperite; e, infine,
5. verificare efficacia ed efficienza del metodo adottato, in una costante ricerca di risultati migliori.

Ripercorrendo queste cinque fasi, il volume offre un'esposizione chiara e orientata alla pratica di cosa sia e come funzioni l'EBM. Vengono proposti casi esemplari e viene offerta la possibilità di ripercorrere ogni stadio del processo standard dell'EBM, passo dopo passo, con una metodologia efficace, consigli concreti, immediatamente applicabili, mai rigidamente ristretti alla trattazione teorica. Non solo, ci si sofferma anche sulle critiche mosse più frequentemente ai sostenitori dell'EBM: il rischio di una certa meccanizzazione della pratica clinica, di una traslazione non ragionata dei risultati della ricerca dalla letteratura al letto del paziente e la paura che certe pratiche siano promosse sotto la spinta del contenimento dei costi da parte delle amministrazioni delle aziende

sanitarie. A tutte queste critiche l'EBM deve continuare a contrapporre la centralità assoluta del paziente, l'attenzione costante della sua individualità specifica e, come obiettivi primari, la salvaguardia e il miglioramento delle sue condizioni di salute.

L'approccio EBM, in effetti, quando adottato correttamente, tiene in grande considerazione gli orientamenti del paziente. Nel capitolo 5 si parla infatti del fondamentale concetto di "aderenza" ossia della condivisione e dell'accettazione da parte dell'ammalato della terapia proposta dal medico. Ciò presuppone un dialogo aperto e continuo fra medico e paziente e la necessità di allontanarsi da atteggiamenti di prevaricazione o paternalismo, critiche, queste, da sempre mosse alla medicina *tout court*, anche a quella cosiddetta "tradizionale". Sono diverse, infatti, le possibili critiche che accomunano l'EBM con la medicina convenzionale, quasi a ribadire che i detrattori del metodo basato sulle prove di efficacia sono spesso animati da pigrizia intellettuale e pregiudizi: il pericolo della perdita di autonomia da parte del medico, la difficoltà di mantenere ben saldo il senso della sua missione etica, il rischio di una scarsa considerazione per gli aspetti sociali sono da lungo tempo osservazioni mosse alla medicina contemporanea che solo apparentemente vengono acuite dalla pratica dell'EBM.

È opportuno, invece, soffermarsi su alcune criticità non intrinsecamente legate al metodo dell'EBM ma che rischiano di comprometterne la corretta applicazione. Penso, ad esempio, a certe scelte operate nel campo della ricerca biomedica e alla loro ricaduta sulla letteratura di settore a nostra disposizione. Le decisioni sulle sperimentazioni da condurre sono spesso pericolosamente legate a priorità discutibili. Si assiste al rischio di investimenti di fondi cospicui per studi che amplificano effetti reali (di molecole o terapie), ma di trascurabile rilevanza.

Infine, non dimentichiamo che metodi di revisioni sistematiche non sempre forniscono valutazioni assolutamente oggettive. Occorre sempre esercitare un giudizio derivato da esperienze pregresse e radicate nelle conoscenze cosiddette convenzionali. Ciò a dimostrazione del fatto che l'applicazione di un nuovo metodo,

quello EBM in questo caso, non implica il rifiuto della conoscenza passata, ma la sua ragionata rielaborazione.

Il capitolo 7, dedicato all'insegnamento dell'EBM, si rivela particolarmente utile per le nuove generazioni di medici. Riassume i *pro* e i *contra* del metodo e si sofferma su alcuni suoi punti di forza, come i morning report e i journal club, il cui ruolo fondamentale ho personalmente sempre cercato di promuovere all'interno dei reparti che ho diretto, in Italia e negli USA. Oltre a stimolare conoscenza e aggiornamento, essi costituiscono momenti di aggregazione che sviluppano l'abitudine a un tipo di ricerca, esposizione, valutazione, elaborazione e confronto dei dati che è necessario diventino automatici nella pratica clinica di ogni specialista e che rischiano invece di scomparire dai *curricula* universitari, almeno in Italia. Inoltre, ritengo che l'analisi dei dati più recenti della letteratura scientifica svolta dai medici di un dipartimento, con cadenza settimanale, scegliendo gli argomenti sulla base delle problematiche cliniche dei pazienti ricoverati sia, in assoluto, anche il modo più saggio, utile ed efficace per svolgere la formazione continua. D'altra parte, quest'ultima non può che essere basata sull'evidenza scientifica e finalizzata alla soluzione dei problemi degli ammalati.

Infine, mi compiaccio di trovare un intero capitolo, quello conclusivo, dedicato al tema dell'autovalutazione: l'attento scrutinio della propria pratica, come clinici, ricercatori, studenti e docenti, deve diventare pratica routinaria, mai temuta. Deve agire da sprone per ogni medico e, possibilmente, contribuire a creare una nuova cultura di trasparenza e rigore nella pratica e nel monitoraggio dei risultati clinici, per la crescita professionale degli operatori, per il miglioramento degli outcome dell'istituzione, ma soprattutto per il bene dei pazienti.

Sono loro, infatti, a dover costituire il punto di partenza, il nucleo e il punto di arrivo di qualsiasi attività medica. Cultura, esperienza e giudizio critico possono essere "educati" da metodologie che, come l'EBM, stimolano ricerca rigorosa e continua e analisi accurata del singolo caso clinico. Serve però ricordare

ed essere consapevoli del fatto che nessun metodo, nessuna fonte o prova di efficacia potrà mai allontanare dal medico la responsabilità prima e ultima della salute e della vita dell'ammalato che a lui, o a lei, si affida. Si tratta di un mandato che non deve essere vissuto come un peso ma come un onore e una gratificazione, e come tale gestito sempre con la massima accuratezza e compassione.

I valori fondamentali del medico, che l'EBM richiede e promuove al tempo stesso, sono qualità complementari e necessarie per ogni buon clinico: umiltà, riconoscimento dei propri limiti e un mai sopito desiderio di superarli attraverso lo studio, la ricerca e l'impegno personale. Con tali premesse, l'applicazione dell'evidence-based medicine costituisce uno strumento potentissimo per promuovere il nostro sapere e la salute del paziente.

**Ignazio R. Marino**

Professor of Surgery

Jefferson Medical College

Philadelphia, USA

Presidente della

Commissione Igiene e Sanità

Senato della Repubblica





## Prefazione all'edizione italiana

Da quando fu coniato il termine, negli anni Novanta, l'interesse verso la medicina basata sulle prove di efficacia (evidence-based medicine, EBM) è cresciuto in modo esponenziale.<sup>1 2</sup> Tale interesse, che ha avuto origine nell'ambito della medicina, si è esteso, in seguito, alle attività sanitarie limitrofe e ad altri settori professionali, come l'architettura, le scienze dell'educazione e il diritto. Le organizzazioni professionali e i programmi di formazione per gli operatori sanitari hanno spostato la loro attenzione dall'opportunità o no di insegnare l'EBM al modo in cui insegnarla. Ciò ha comportato un grande e rapido aumento del numero di corsi, di attività e di seminari proposti in tale ambito.<sup>3</sup> Anche la stampa non specializzata ha acquisito familiarità con la terminologia dell'EBM<sup>4</sup> che, nel 2007, è stata riconosciuta come una delle “pietre miliari della medicina” da parte del BMJ e dei suoi lettori.<sup>5</sup>

Tutto questo crescente interesse nel settore porta a considerare le difficoltà e le limitazioni alla pratica e all'insegnamento dell'EBM.<sup>6</sup> Alcune delle critiche rivolte all'EBM nascono da fraintendimenti e da percezioni errate riguardanti, per esempio, la preoccupazione che l'EBM porti a ignorare i valori e le preferenze dei pazienti, si basi solamente sulle prove raccolte attraverso indagini randomizzate e favorisca un approccio meccanico alla medicina.<sup>7</sup> Niente di tutto questo è esatto. Facendo riferimento alla definizione dell'EBM, si può rilevare che la sua pratica consiste nell'integrazione tra le prove (desunte dalle ricerche migliori e più attuali), l'esperienza clinica e le prospettive dei soggetti interessati all'assistenza sanitaria, sotto ogni profilo.<sup>8</sup> Le prove

da sole, solide o deboli che siano, non sono mai sufficienti a far prendere decisioni cliniche. Affinché si possa giungere a un processo decisionale ottimale e condiviso è necessario che, rispetto alle prove, siano tenuti nella giusta considerazione i valori e le preferenze individuali. Inoltre, nella pratica dell'EBM è particolarmente importante, per rispondere a un qualsiasi quesito, trovare le migliori prove disponibili, che possono provenire da indagini randomizzate, ma anche da rigorosi studi osservazionali o, perfino, da report occasionali di esperti dei vari settori (se ciò è quanto di meglio si può trovare!). Prendere in considerazione queste difficoltà ci consente di riflettere sul futuro dell'EBM. Vi sono ancora molte difficoltà da affrontare e innovazioni da apportare per risolvere tali problemi. È necessario, per esempio, aumentare il grado di integrazione tra le prove e i valori del nostro paziente, nell'effettivo contesto di cura. I sostenitori dell'EBM devono cercare di coinvolgere tutti i soggetti in causa, compresi i pazienti, gli operatori sanitari e i policy maker, per far sì che tutti questi comprendano che cosa è (e che cosa non è) l'EBM. Non è sufficiente creare risorse di alta qualità concernenti le prove di efficacia; è anche necessario garantire a tutte le parti in causa risorse globali di facile accesso, utili per i pazienti come per i clinici. Infine, dobbiamo sforzarci di misurare ciò che riusciamo ad ottenere.

È necessario, inoltre, riconoscere i punti di forza dell'EBM, nell'ambito della quale si è sempre sostenuto l'uso di prove idonee derivanti dalla ricerca, perseguendo, tuttavia, decisioni cliniche coerenti con i valori e le preferenze dei singoli pazienti. L'EBM, dunque, viene a rappresentare anche un paradigma utile a chi deve prendere decisioni circa la propria salute o aiutare altri a farlo.

Noi riteniamo che il futuro dell'EBM le riservi un ruolo sempre più importante e ci attendiamo di apprendere dai nostri colleghi in Italia che cosa pensino al riguardo. Saremmo lieti di avere un riscontro dai nostri lettori (positivo o negativo che sia!). Queste segnalazioni saranno pubblicate sul sito web del libro ([www.cebm.utoronto.ca](http://www.cebm.utoronto.ca)).

**Gli Autori**

## **Bibliografia**

1. Evidence-Based Medicine Working Group. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 268: 2420-5.
2. Guyatt GH. Evidence-based medicine. *ACP Journal Club*, 1991; 114: A-16.
3. Alguire PC. A review of journal clubs in postgraduate medical education. *JGIM* 1998; 13: 347-53.
4. Hopcroft K. Why the drugs don't work. *Times*, 2003; December 13: 5.
5. Dickersin K, Straus SE, Bero L. EBM, increasing not dictating, choice. *BMJ* 2007; 334: s10.
6. Straus SE, McAlister FA. Evidence-based medicine: a commentary on common criticisms. *CMAJ* 2000; 163: 837-41.
7. Healy B. Who says what's best? *US News and World Report*, Sept 3, 2006.
8. Sackett DL, Rosenberg W, Gray JL et al. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-2.



# Prefazione

Questo volume è destinato a quegli operatori sanitari, in qualsiasi fase della loro formazione o della loro carriera, che vogliono apprendere il modo di praticare e di insegnare la medicina basata sulle prove di efficacia (evidence-based medicine, EBM). È stato scritto pensando a operatori molto impegnati dal loro lavoro e, pertanto, è un libro breve e di uso agevole. Vi sono evidenziate le applicazioni cliniche dirette dell'EBM e le risorse volte a una sua pratica in tempo reale. Coloro che desiderano approfondire e che avessero tempo da dedicare a discussioni e trattazioni più dettagliate sulle basi teoriche e metodologiche qui descritte, sono invitati a consultare testi più ampi dedicati all'epidemiologia clinica.\*

L'obiettivo di questo libro è andato mutando, con il crescere delle esperienze cliniche degli autori. Nel caso di Sharon Straus, le idee che hanno ispirato lo sviluppo del libro originano dalle sue prime esperienze di studentessa di medicina in un reparto di medicina generale, quando un suo superiore la invitò a fornire le prove a sostegno dei piani di trattamento di ciascun paziente da lei ricoverato. Tutto ciò si rivelava all'improvviso molto più stimolante di quanto era accaduto nei precedenti tirocini in altri reparti, in cui il piano di trattamento doveva essere appreso passivamente ed era basato sulle preferenze soggettive del medico di

\* I libri ai quali facciamo riferimento sono la terza edizione di *Clinical Epidemiology. The Essentials* (Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996), *Clinical Epidemiology and Biostatistics* (Kramer MS. Berlin: Springer-Verlag, 1988) e la terza edizione di *Clinical Epidemiology: How to Do Clinical Practice Research* (Haynes RB, Sackett DL, Guyatt GH, Tugwell P. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006).

turno responsabile. Dopo quel periodo di tirocinio, Sharon Straus intraprese la specializzazione in epidemiologia clinica e questo la stimolò ulteriormente nel suo interesse verso l'EBM, portandola a seguire un corso tenuto da Dave Sackett a Oxford. In questo periodo, il suo entusiasmo per la pratica e per l'insegnamento dell'EBM continuava a crescere. L'autrice confida che tutto ciò abbia portato a migliorare l'assistenza ai pazienti e a rendere l'attività clinica più gradevole e più interessante per i suoi studenti e specializzandi, dai quali ha imparato moltissimo.

Per quanto riguarda Paul Glasziou, il suo originario interesse verso un modo diverso di praticare la medicina cominciò a rivelarsi quando, medico appena abilitato e dai passi ancora incerti, ebbe la fortuna di imbattersi nella lettura del libro *Rational Diagnosis and Treatment*, di Henrik Wulff.

Dopo un lungo viaggio di formazione (grazie ad Arthur, Jorgen, John e Les), verso la fine degli anni Ottanta, ebbe la fortuna di incontrare, a Sydney, Dave Sackett. A ciò seguì il suo ritorno all'attività clinica. Da un (purtroppo) breve periodo trascorso presso la McMaster University insieme a Dave Sackett, egli ricavò la convinzione che la ricerca possa *realmente* essere utilizzata per migliorare l'assistenza nei reparti ospedalieri. Sentendosi maggiormente in grado di individuare e gestire le incertezze riguardanti la pratica medica, Glasziou continua ad esercitare con soddisfazione e a insegnare agli altri a prendere nota e a dare risposte ai loro quesiti clinici. Nonostante il passare degli anni, non ha smesso di stupirsi della grande quantità di aspetti presenti nella pratica clinica e ancora non visibili, per così dire, "al microscopio", ma piuttosto che scrivere un'opera dal titolo *Ciò che non ho mai imparato in una facoltà di medicina* ha preferito contribuire alla realizzazione di questo libro.

Nel caso di Scott Richardson le idee per un libro come questo cominciarono a prendere forma, nella sua mente, in modo assai lento. Quando lavorava in un reparto clinico negli anni Settanta, uno dei suoi insegnanti gli disse di leggere un articolo per decidere come agire nei riguardi di un particolare caso

clinico, ma poi affermò: “In realtà, nessuno fa così!”. Durante il periodo di tirocinio, Scott cercò strenuamente di avvalersi della letteratura, ma trovò pochi strumenti in grado di aiutarlo efficacemente. Alcune delle idee di Scott, sulle quali è basato questo libro, presero finalmente forma quando si avvicinò all’epidemiologia clinica e alla valutazione critica, alla fine degli anni Settanta e all’inizio degli anni Ottanta, iniziando a utilizzarle nella sua pratica professionale e nell’insegnamento agli studenti e agli specializzandi presso la University of Rochester. Nei periodi di insegnamento a Rochester, Hamilton, Oxford, San Antonio, Dayton e altrove, Scott ebbe modo di lavorare con altri colleghi che si occupavano di EBM (fra cui gli altri autori di questo libro) trasformando nel tempo le proprie idee originarie in strumenti di facile approccio, adatti a un uso quotidiano da parte dei clinici. Continua a praticare con piacere l’insegnamento e ad apprendere con entusiasmo dai tanti colleghi che si occupano di EBM, in tutto il mondo, lavorando insieme a loro per migliorare l’assistenza ai pazienti usando in modo oculato i dati provenienti dalla ricerca.

Brian Haynes cominciò a preoccuparsi della relazione fra le prove e la pratica clinica durante il suo secondo anno da studente di medicina, quando uno psichiatra tenne una lezione sulle teorie di Freud. Alla domanda: “Quali sono le prove del fatto che le teorie di Freud sono esatte?”, lo psichiatra ammise che non vi erano prove valide e che, personalmente, non credeva alle teorie freudiane, ma il capo del dipartimento gli aveva chiesto “di parlarne”. Tutto ciò portò Brian, alla fine, a una carriera che ha unito la pratica clinica con la ricerca nel campo dell’epidemiologia clinica, proprio per “fornire le prove”, per scoprire poi che le prove generate dai ricercatori di tutto il mondo non giungevano ai medici e ai pazienti in modo tempestivo e attendibile. Un periodo sabbatico gli consentì di abbandonare temporaneamente l’attività clinica per dedicarsi all’informatica applicata alla medicina e, così, comprendere meglio come le conoscenze siano diffuse e applicate e quanto medici e pazien-

ti possano fruire delle cosiddette “migliori prove attualmente disponibili”. Ciò lo portò a progettare e sviluppare alcune risorse di EBM, fra cui *ACP Journal Club*, *Evidence Based Medicine*, *Evidence Based Nursing*, *Evidence Based Mental Health*, sia in forma cartacea sia in formato elettronico, allo scopo di facilitare gli operatori sanitari nel ricavare le migliori prove disponibili al momento. Oggi, l'autore è impegnato a progettare nuove modalità alternative che permettano di trasferire le prove nella pratica clinica, cercando, tra l'altro, di rendere economicamente conveniente e facilmente accessibile questo tipo di ricerca, così che altre fonti, qualitativamente inferiori, non abbiano *chances* di suscitare l'interesse degli operatori. Dicono di lui che sia un sognatore...

Una nota sulla scelta delle parole: noi parliamo dei “nostri” pazienti in tutto il libro, senza implicare un qualche possesso o un loro controllo da parte nostra, ma solo per significare che abbiamo verso di loro un obbligo e una responsabilità di assistenza e, anche, di servizio. Siamo certi che i lettori di questo libro vorranno partecipare al dibattito sull'EBM con le loro osservazioni. Saremo lieti se vorranno comunicarcele.

Per quanto riguarda i contenuti di questo libro, a beneficio dei pazienti, riteniamo che i medici, e gli operatori sanitari in genere, debbano avere la padronanza delle proprie abilità cliniche, tra cui la raccolta dell'anamnesi e l'esecuzione dell'esame obiettivo, senza la quale non è neppure possibile dare inizio al processo dell'EBM (generando ipotesi diagnostiche), né portarlo a termine (integrando prove valide e importanti con i valori e le aspettative del singolo paziente). Noi, inoltre, sosteniamo l'esigenza di un apprendimento autonomo che duri tutta la vita. Come scrisse Terence Hanbury White nel libro *The Once and Future King*, “apprendere è la sola cosa che la mente possa fare senza stancarsi, senza esaurirsi, senza esserne torturata, senza mai paura o sfiducia, senza mai sogni né rimpianti”. Non considerare con umiltà la conoscenza e negare le nostre incertezze e la nostra curiosità, ci porterebbe a rischiare di restare pericolosamente arretrati ri-



spetto allo “stato dell’arte”, impermeabili al miglioramento continuo e al progresso nella medicina. Per finire, vi preghiamo caldamente di aggiungere al vostro sforzo entusiasmo e irriverenza, senza i quali perdereste il divertimento che accompagna l’applicazione di queste idee!



# Ringraziamenti

Se questo libro sarà utile, molto del merito spetterà a Muir Gray e David L. Sackett, i quali sono stati, rispettivamente, fondatore e direttore del NHS R&D Centre for Evidence-Based Practice a Oxford, che, in varie occasioni, ha fornito una casa e un lavoro a tutti gli autori. Gray e Sackett ci hanno enormemente aiutato con la loro guida e i loro consigli (uno dei quali è stato: “Se potete sognare una cosa, potete anche realizzarla”). Dunque, noi li ringraziamo per averci incoraggiato a sognare e per averci aiutato a realizzare quei sogni.

Ringraziamo inoltre i nostri colleghi per la loro infinita pazienza e i nostri familiari per il loro supporto. Sharon Straus ringrazia, in particolare, Eliot Phillipson e Maria Bacchus per il loro sostegno, i suoi studenti, specializzandi e tirocinanti per la loro ispirazione e il loro entusiasmo nonché Dave Sackett per la sua amicizia e la sua guida. Paul Glasziou desidera ringraziare Arthur Elstein, Jorgen Hilden, John Simes, Les Irwig e Dave Sackett per la loro guida e per la loro amicizia. Scott Richardson rivolge un particolare ringraziamento a Sherry Parmer e a sua figlia Alexandra, nonché ai molti docenti e colleghi che, con il loro esempio, gli sono stati di insegnamento e che tanto generosamente gli hanno fornito stimoli intellettuali e sostegno personale. Brian Haynes ringrazia l’American College of Physicians e l’editore del BMJ per la loro attività pionieristica di pubblicazione e diffusione di molte delle risorse informative citate in questo volume, nel CD-ROM allegato, nonché nel sito web.

Si contano oggi a migliaia le persone che, con franchezza e calore meravigliosi, hanno inviato segnalazioni circa le precedenti edizioni del libro. Esprimiamo un particolare ringraziamen-

to a Yasuhiro Asai, Inke Konig, Eleftherios Anevlarius, Leon Collins, Tim Pauley, Barbara Roach, Anand Dale, Angie Fearon, Romuald Riem, Alan Adelman, Manon Bruinsma, Takahiro Okamoto, Hiroshi Noto, Raymond Leung, Evan Fung e Jan Kejah. Tra i colleghi che hanno offerto importanti suggerimenti per questa edizione ricordiamo Michael Green, Eduardo Ortiz, Darlyne Rath, Jayne Holroyd-Leduc e Rod Jackson.

Poiché siamo costantemente alla ricerca di modi sempre migliori per spiegare le nostre idee e le loro applicazioni cliniche, saremo sempre grati ai nostri lettori per i loro suggerimenti e provvederemo a ringraziarli nelle successive edizioni del volume.

# Introduzione

## Che cos'è la medicina basata sulle prove di efficacia?

La medicina basata sulle prove di efficacia, o evidence-based medicine (EBM), richiede che le migliori prove derivanti dalla ricerca siano integrate dalla nostra esperienza clinica e dalla nostra valutazione del singolo paziente, con l'unicità del suo sistema di valori e delle circostanze in cui si manifesta la sua malattia.

- Con l'espressione *le migliori prove derivanti dalla ricerca* intendiamo riferirci a ricerche validate e clinicamente pertinenti, spesso provenienti dalle scienze di base della medicina, ma, soprattutto, alle ricerche cliniche condotte sui pazienti che hanno l'obiettivo di verificare l'accuratezza delle prove diagnostiche (tra cui anche l'esame obiettivo), le potenzialità dei marcatori prognostici e, infine, l'efficacia e la sicurezza delle strategie di terapia, di riabilitazione e di prevenzione. Nuove prove derivanti dalla ricerca clinica possono invalidare test diagnostici precedentemente accettati come validi, come pure trattamenti già accreditati, sostituendoli con altri più accurati, più efficaci e più sicuri.
- Con l'espressione *esperienza clinica* intendiamo riferirci all'abilità di utilizzare le nostre capacità cliniche e le esperienze pregresse per identificare rapidamente i problemi riguardanti la salute dei pazienti, nella loro unicità, la loro diagnosi, gli specifici rischi e benefici in relazione agli interventi possibili, nonché le circostanze personali e le aspettative del paziente.

- Con il termine *valori del paziente* intendiamo quel bagaglio di peculiari preferenze, preoccupazioni, aspettative, che ciascun paziente porta con sé al momento in cui incontra il medico e che è necessario tenere in debito conto nelle decisioni cliniche, se queste devono davvero giovare al malato.
- Con l'espressione *circostanze concernenti il paziente* intendiamo riferirci alle sue condizioni cliniche individuali e al contesto in cui tali condizioni si manifestano.

## Da dove nasce l'interesse per la medicina basata sulle prove di efficacia?

L'interesse per l'EBM è cresciuto in maniera esponenziale fin da quando il termine<sup>1</sup> fu coniato, nel 1992, da un gruppo guidato da Gordon Guyatt presso la McMaster University; a partire dalla singola citazione su MEDLINE del 1992, fino alle oltre 13.000 al febbraio del 2004. Le organizzazioni professionali e i programmi di formazione continua per gli operatori sanitari hanno spostato il loro interesse dall'opportunità di insegnare l'EBM al modo di insegnarla; ciò ha determinato un proliferare di corsi, seminari e incontri proposti in questo ambito. Le notizie che ci informano dei tentativi di "svecchiare" la formazione tradizionale, mediante l'EBM, sono sempre più numerose, mentre varie relazioni e un'indagine sui programmi di tirocinio hanno permesso di concludere che uno dei motivi per cui i *journal club*<sup>\*</sup> sono così frequentati è che lì vengono insegnate abilità valutative critiche e viene rimarcata l'importanza attribuita alla letteratura di base (anziché, non sorprendentemente, di quella letteratura che offre, per così dire "la pappa pronta").<sup>2,3</sup> Inoltre, la familiarità con la terminologia dell'EBM si è estesa fino alla stampa destinata al grande pubblico, così come dimostra un articolo comparso sul *Times*, che descrive il "numero di casi da trattare".<sup>4</sup>

\* Riunioni destinate al confronto con la letteratura scientifica attraverso lo scambio di letture e di esperienze condivise tra gli operatori [N.d.T.].

La rapida diffusione dell'EBM deriva da quattro elementi fondamentali ed è resa possibile da cinque recenti tendenze innovative, testimoniate da un numero sempre crescente di operatori. Questi elementi sono:

1. Le nostre necessità quotidiane di disporre di valide informazioni per la diagnosi, la prognosi, la terapia e la prevenzione (fino a cinque volte per paziente ricoverato<sup>5</sup> e due volte su tre per i pazienti ambulatoriali).<sup>6</sup>
2. L'inadeguatezza delle fonti tradizionali nell'offrire tali informazioni, in quanto scarsamente aggiornate (libri),<sup>7</sup> spesso errate (pareri di esperti),<sup>8</sup> inefficaci (una formazione medica continua troppo didattica)<sup>9</sup> oppure spaventose per la mole di materiale disponibile e troppo eterogenee per quanto concerne la loro validità nelle applicazioni cliniche (riviste mediche).<sup>10</sup>
3. La disparità tra le nostre capacità diagnostiche e di giudizio clinico da una parte, che si accrescono con l'esperienza e, dall'altra, le nostre conoscenze<sup>11</sup> sempre meno aggiornate e la nostra performance clinica<sup>12</sup> che, col passare del tempo, diminuisce.
4. L'impossibilità di concederci più di pochi secondi a paziente per trovare e assimilare le prove<sup>13</sup> o di ritagliarci più di mezz'ora la settimana per la lettura generale e per lo studio.<sup>14</sup>

Fino a tempi recenti questi problemi erano insormontabili per ogni medico che si dedicasse alla professione a tempo pieno. Ora, però, cinque nuove tendenze e novità hanno permesso un mutamento della situazione:

1. Lo sviluppo di strategie per individuare in modo efficiente le prove e per valutarle (quanto alla loro validazione e alla loro pertinenza).
2. La nascita di revisioni sistematiche sugli effetti dell'assistenza sanitaria (un esempio, l'attività della *Cochrane Collaboration*).<sup>15</sup>
3. La creazione di riviste evidence-based di pubblicazioni secondarie (che pubblicano il 2% degli articoli clinici già validati e di uso immediato), nonché di repertori di sintesi cliniche basate sulle prove, come nel caso di *Clinical Evidence*.

4. La creazione di sistemi d'informazione che consentono di accedere in tempo reale alle informazioni appena immesse in rete.<sup>13</sup>
5. L'identificazione e l'applicazione di strategie efficaci per l'apprendimento continuo e per migliorare la nostra performance clinica.<sup>16</sup>

Il nostro libro è nato per spiegare tali innovazioni, dimostrando la loro applicabilità ai problemi clinici e come tutto ciò possa essere appreso e messo in pratica da medici o operatori sanitari che hanno a disposizione solo 30 minuti la settimana da destinare al proprio sviluppo professionale continuo.

## **In che modo pratichiamo la medicina basata sulle prove di efficacia?**

La pratica completa dell'EBM comprende cinque fasi che, in questo libro, verranno prese in esame l'una dopo l'altra:

- *fase 1*: convertire la necessità di informazioni (sulla prevenzione, la diagnosi, la prognosi, la terapia, l'eziologia, ecc.) in domande a cui è possibile dare una risposta (capitolo 1);
- *fase 2*: individuare le migliori prove attraverso le quali rispondere a tali domande (capitolo 2);
- *fase 3*: valutare criticamente le prove disponibili in base alla loro validità (approssimazione alla verità), alle loro conseguenze (impatto, entità degli effetti) e alla loro applicabilità (utilità nella nostra pratica clinica); l'argomento è trattato nella prima metà dei capitoli 3-6;
- *fase 4*: integrare la valutazione critica con la nostra esperienza e con gli aspetti biologici peculiari del nostro paziente, con i suoi valori e con le circostanze nelle quali ci troviamo a operare (si veda la seconda metà dei capitoli 3-6);
- *fase 5*: valutare la nostra efficacia e la nostra efficienza nel seguire le prime quattro fasi e cercare, di volta in volta, modi per migliorare (capitolo 8).



Quando esaminiamo la pratica professionale (nostra, dei nostri colleghi e degli allievi) secondo questa suddivisione in cinque fasi, ci rendiamo conto che gli operatori sanitari possono utilizzare le prove nella loro pratica professionale in tre modi differenti. In primo luogo, con la modalità “produttiva/operativa”, con cui sono attuate almeno le prime quattro fasi sopra descritte. In secondo luogo, con la modalità “strumentale”, attraverso cui le ricerche sono limitate alle fonti di prove già sottoposte a una valutazione critica da parte di altri, come le sintesi e i repertori (saltando così la fase 3). In terzo luogo, vi è la modalità che potremmo chiamare “imitativa” secondo la quale si seguono le decisioni di studiosi autorevoli (lasciando da parte, dunque, almeno la seconda e terza fase). Tutte e tre le modalità prevedono l’integrazione delle prove (da qualsiasi fonte provengano) con la biologia peculiare del nostro paziente, i suoi valori e le circostanze richiamate nella fase 4; quello che cambia è la combinazione delle altre fasi.

Nel caso di patologie che ci troviamo a gestire quotidianamente (per esempio, l’angina instabile o le tromboembolie venose) dobbiamo essere necessariamente aggiornatissimi e ben sicuri di ciò che stiamo facendo. Di conseguenza, troviamo il tempo e le energie necessarie per la fase 2 (le ricerche) e la fase 3 (la valutazione critica) e quindi operiamo secondo la modalità “produttiva/operativa”, cui è dedicato uno spazio importante in tutti i capitoli di questo libro.

Per le malattie che incontriamo meno spesso (per esempio, l’intossicazione acuta da acido acetilsalicilico) risparmiamo il nostro tempo cercando valutazioni critiche di altri, che abbiano stabilito criteri espliciti (attenendovisi!) per stabilire quali prove selezionare e come convalidarle. In questo caso, abbiamo lasciato fuori la fase 3 (quella della valutazione critica) che richiede un particolare dispendio di tempo e abbiamo dato corso solamente alla fase 2 (le ricerche) limitandola inoltre alle fonti già sottoposte a una rigorosa valutazione critica (è il caso, per esempio, dell’*ACP Journal Club*). Solo la terza parte di ciascuno dei capitoli

3-6 (“Possiamo applicare queste prove valide e importanti al nostro paziente?”) è strettamente pertinente, in questo caso. A tale proposito, il database delle risorse già valutate (descritto nel capitolo 2 e nel CD-ROM allegato), sempre più cospicuo, sta rendendo questa modalità “strumentale” straordinariamente adeguata alle esigenze dei medici afflitti da superlavoro.

Per i problemi clinici che abbiamo scarsissima probabilità di incontrare (per esempio, la reazione contro l’ospite in un paziente sottoposto a trapianto di midollo osseo) svolgiamo una ricerca in “cieco”, accettando e applicando le raccomandazioni che ci vengono da studiosi autorevoli della disciplina medica pertinente. Questa modalità “imitativa” caratterizza, inoltre, la pratica degli studenti di medicina e dei tirocinanti, fino a quando non siano in grado di decidere in autonomia, ma debbano, semplicemente, eseguire gli ordini dei medici responsabili. Il rischio, nell’uso della modalità “imitativa” consiste nel fatto che si tratta di una modalità in “cieco”, poiché non sappiamo se i consigli degli esperti siano fondati sulla loro autorevolezza (ossia prove derivanti dalla loro attività di valutazione) oppure meramente “autoritari” (ossia semplicemente basati sulle loro opinioni). A volte possiamo ricavare indizi sulla validità della nostra fonte esperta (“Riporta citazioni bibliografiche?”, “È un membro di *Cochrane Collaboration*?”), sebbene ciò possa richiedere un approfondimento (“Può darmi chiarimenti sui fondamenti delle sue affermazioni?”, “Dispone di dati bibliografici al riguardo?”). Se analizzassimo l’assistenza che offriamo, quando lavoriamo nella modalità “imitativa”, la rapportassimo alla letteratura e la valutassimo criticamente scopriremmo che, in alcuni casi, è stata un’assistenza efficace, altre volte inutile e, in alcuni casi, addirittura dannosa, ma in tale modalità “imitativa” non saremo mai sicuri della categoria nella quale ricadremmo.

Gli stessi autori di questo libro non praticano l’EBM sempre e solo secondo la modalità del “fare” (produttiva/operativa). Anche noi spesso ci muoviamo fra le tre diverse modalità, a seconda dello scenario clinico, della frequenza con cui tale scenario si presen-

ta, nonché in base al tempo e alle risorse disponibili per affrontare i nostri quesiti clinici. Inoltre, mentre alcuni operatori sanitari potrebbero desiderare di eccellere in tutte e cinque le fasi dell'EBM, molti altri potrebbero preferire concentrarsi solamente nell'acquisizione della capacità di usare in maniera efficace e consapevole le prove di efficacia. Questo libro mira a soddisfare le necessità di quest'ampio ventaglio di destinatari. Inoltre, per quei lettori che insegnano l'EBM, cercheremo di descrivere vari modi per soddisfare le necessità di apprendimento dei differenti allievi, comprese quelle di coloro che desiderano essere prevalentemente utenti o di coloro che vogliono diventare "fattivi" artefici dell'EBM.

## **I medici possono realmente praticare la medicina basata sulle prove di efficacia?**

Indagini condotte tra medici di varie discipline hanno messo in evidenza che essi sono interessati all'apprendimento delle abilità necessarie per praticare l'EBM.<sup>17 18</sup> Un'indagine condotta nel Regno Unito, tra i medici di base, ha rivelato che molti di loro già praticano l'EBM secondo la modalità "strumentale", cioè servendosi di riassunti e repertori prodotti da altri (72%) e di linee-guida o protocolli di pratica clinica basata sulle prove di efficacia (84%).<sup>18</sup> D'altro canto, sono molti meno coloro che affermano di comprendere (e di essere in grado di spiegare) gli strumenti "di valutazione", come il numero necessario di casi da trattare (*number needed to treat*, NNT) (35%) e gli intervalli di confidenza (20%). È interessante il fatto che un recente studio abbia messo in luce come le valutazioni, da parte dei partecipanti, della propria comprensione dei termini usati nell'EBM (per esempio, rischio relativo e NNT) fossero sostanzialmente lontane dall'essere obiettive e basate su un chiaro criterio di giudizio.<sup>19</sup> Per di più, i commenti dei partecipanti mostravano un considerevole fraintendimento di tali termini.

I medici che possiedono le necessarie abilità per praticare l'EBM possono farlo in tempo reale? Quando un servizio medico operato di lavoro (oltre 180 ricoveri al mese) provò a creare archivi elettronici con una sintesi dei dati precedentemente valutati da operatori dello staff (argomenti valutati criticamente, *critically appraised topics*, CAT), da usarsi parallelamente all'abituale consultazione delle riviste, venne dimostrato che, in media, i primi potevano essere accessibili in 10 secondi e le seconde in 25.<sup>13</sup> Inoltre, quando ad accedere ai dati erano i membri più giovani dello staff che si occupava del paziente, questi sono risultati in grado di cambiare il 25% delle proprie strategie di diagnosi e trattamento, sommandosi a un ulteriore 23%. Questo studio è stato ripetuto in altri contesti clinici, tra cui un servizio di ostetricia.<sup>20</sup>

Per concludere, audit clinici condotti in diversi setting clinici, hanno messo in rilievo che vi è una significativa base di prova a sostegno degli interventi svolti in tali servizi clinici.<sup>21-25</sup>

## Che cosa significa la "E" nell'acronimo EBM?

I dati che attestano l'importanza che l'EBM sta acquisendo tra gli operatori sanitari sono sempre maggiori: si va da revisioni sistematiche di corsi di formazione aventi per oggetto le abilità dell'EBM<sup>26</sup> alle ricerche qualitative che descrivono l'esperienza dei medici che si servono dell'EBM.<sup>27</sup> Nondimeno, le ricerche sugli effetti dell'insegnamento della pratica dell'EBM sono molto difficili da condurre. In molte di esse l'intervento è risultato difficile da definire. Non è chiaro ciò che debba considerarsi appropriato quanto a termini come "dose", "formazione", "frequenze" o "via di somministrazione". Alcuni studi hanno utilizzato direttamente la pratica clinica, mentre altri si sono serviti di un addestramento in una delle distinte "microabilità" dell'EBM, come la ricerca su MEDLINE<sup>28</sup> o la valutazione critica. Inoltre, dal momento che chi apprende ha differenti necessità e

stili di apprendimento, tali differenze devono riflettersi nell'offerta formativa.

Così come l'intervento si è dimostrato difficile da definire, la valutazione del raggiungimento degli obiettivi dell'intervento stesso è altrettanto difficile. Gli interventi efficaci basati sull'EBM produrranno un ampio ventaglio di esiti. I mutamenti nelle conoscenze e nelle abilità sono relativamente facili da scoprire e da dimostrare. Invece i cambiamenti degli atteggiamenti e dei comportamenti sono più difficili da confermare. Uno studio recente, svolto nell'ambito di un ospedale generale di distretto, ha dimostrato che un intervento multilivello di educazione all'EBM (comprendente l'accesso alle risorse concernenti le prove e una serie di seminari in cui si faceva uso di scenari clinici reali) ha significativamente portato a un aumento dell'effettiva attuazione di pratiche cliniche basate sulle prove di efficacia.<sup>29</sup> Ancora più difficile è individuare i mutamenti negli esiti clinici. Fino ad oggi, gli studi che hanno dimostrato che la sopravvivenza dei pazienti è migliore quando la pratica professionale è basata sulle prove di efficacia (e che è peggiore negli altri casi) sono stati limitati a ricerche sugli esiti clinici.<sup>30 31</sup> Non sono ancora disponibili prove basate su un'indagine randomizzata, poiché nessun gruppo di studio o agenzia di ricerca ha ancora superato i problemi della campionatura, della contaminazione, delle ricerche in "cieco" e del follow-up a lungo termine che tali indagini richiederebbero. Inoltre, vi sono perplessità di natura etica relative allo svolgimento di una tale indagine: negare l'accesso a una pratica basata sulle prove di efficacia al gruppo di controllo può essere eticamente accettabile?

Ma domandandoci che cosa significhi la "E"\* nel caso dell'EBM, stiamo ponendo una domanda corretta? È stato riconosciuto che fornire le prove derivanti dalla ricerca clinica è una

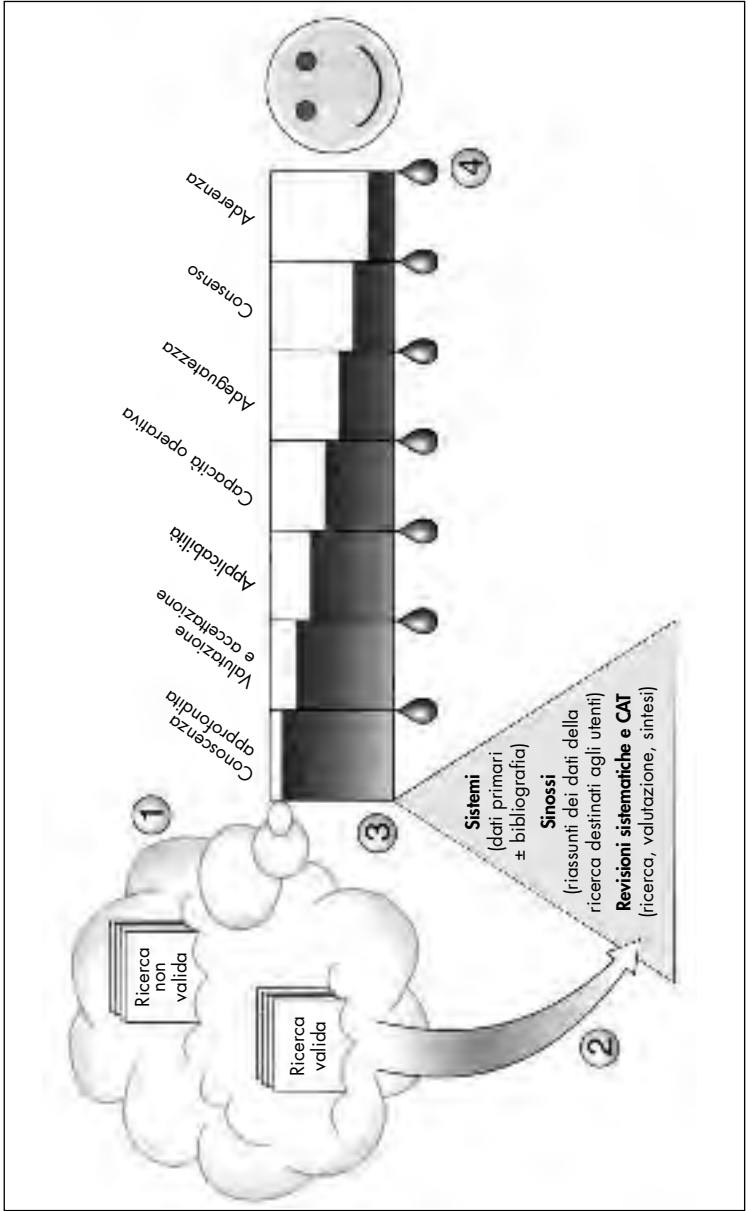
\* "Evidence" in italiano sta per "prova", nel nostro caso traduciamo con "prova di efficacia"; il lettore dovrà comunque considerare che il metodo EBM aiuta a identificare anche prove di inefficacia, di danno o di sicurezza [N.d.T.].

condizione necessaria, ma non sufficiente, per poter offrire la migliore assistenza. Ciò ha suscitato interesse per i metodi di trasferimento delle conoscenze, lo studio scientifico delle modalità per avvicinare la conoscenza alla pratica superando la distanza che le separa e l'analisi delle barriere e degli elementi di facilitazione che intervengono in questo processo.<sup>32</sup> Il processo che va dalla conoscenza teorica alla pratica operativa investe diverse fasi: per esempio, la consapevolezza iniziale, la valutazione e l'accettazione, la capacità e l'abilità operativa nella nuova tecnica, i sistemi di ausilio mnemonico e le capacità di comunicazione con i pazienti (figura I.1). I fautori dell'importanza del trasferimento della conoscenza hanno appurato che il mutamento comportamentale è un processo complesso che richiede approcci che coinvolgono pazienti, medici, manager e referenti politici. In tale processo, il ruolo del reperimento delle prove è solo una componente.<sup>33</sup> Infine, potrebbe essere troppo presto per dire se l'EBM cambia la performance clinica e il decorso delle malattie, in quanto i suoi sostenitori affermano che essa richiede un apprendimento che duri tutta la vita e che non è, dunque, qualcosa di misurabile in un breve arco di tempo.

## **Quali sono i limiti della medicina basata sulle prove di efficacia?**

La pratica dell'EBM, naturalmente, suscita reazioni negative e positive da parte dei medici. Alcune critiche si fondano, in realtà, su un fraintendimento e una falsata percezione dell'EBM, come, per esempio, la preoccupazione che essa possa ignorare i valori e le preferenze del paziente e promuovere un approccio meccanico, una sorta di "ricettario di cucina".<sup>34</sup> Le critiche di questo tipo vengono rapidamente demolite da un esame della definizione e delle fasi stesse dell'EBM. Altri hanno espresso la preoccupazione che l'EBM venga utilizzata come pretesto dai manager sanitari, allo scopo di tagliare i costi ma, in realtà, l'EBM non è un modo efficace per ridurre i costi

**Figura I.1** - La catena dalle conoscenze teoriche alla pratica



poiché, al contrario, offrire ai pazienti un'assistenza basata sulle prove di efficacia, con l'intento di migliorarne la qualità della vita, spesso fa crescere i costi dell'assistenza, suscitando le ire degli economisti sanitari.<sup>35</sup> L'impiego della modalità "utente" dell'EBM, che la grande maggioranza dei medici di base ammette, fa scomparire l'idea che l'EBM sia una pratica elitaria, altra critica frequente. Infine, speriamo che la parte rimanente di questo volume riesca a dissipare la preoccupazione che l'EBM porti a una sorta di nichilismo terapeutico in assenza di prove derivanti da studi randomizzati.

Nondimeno, tutto questo dibattito ha portato in luce alcuni limiti peculiari della pratica dell'EBM che devono essere presi in considerazione. Per esempio, la necessità di sviluppare nuove abilità nel ricercare e nel valutare le prove non può essere sottovalutata, come pure deve essere considerata con attenzione la necessità di affinare e di applicare queste competenze nei tempi stretti imposti dalla nostra pratica clinica. Questo libro tenta di affrontare tali limiti e di proporre delle possibili soluzioni. Per esempio, le abilità concernenti l'EBM possono essere acquisite in ogni fase del percorso di formazione clinica e i membri dei gruppi clinici, che si trovano in fasi differenti della loro formazione, possono collaborare condividendo la ricerca e i compiti di valutazione. Inserire l'acquisizione di queste abilità nell'ambito delle visite in reparto, come pure dei seminari per laureati e laureandi, integra tali abilità con altre che vengono coltivate negli stessi contesti. Queste strategie sono trattate a lungo nel capitolo 7. Importanti innovazioni che possono aiutare a superare i limiti imposti dalla scarsità di tempo e di risorse sono i sempre più numerosi servizi e riviste di pubblicazione secondaria ispirate al metodo EBM. Ciò è preso in considerazione in tutto il libro e, con particolare dettaglio, nel capitolo 2. In realtà uno degli obiettivi di questa edizione consiste nel fornire consigli e strumenti per praticare l'EBM in "tempo reale". Infatti, noi incoraggiamo i lettori a usare il sito web per farci sapere in quale modo sono riusciti ad affrontare e superare i problemi della pratica dell'EBM in tempo reale.



## **In che modo è organizzato questo pacchetto (il libro, il CD-ROM e il sito web)?**

Il pacchetto, nel suo complesso, è destinato ad aiutare i professionisti sanitari di qualsiasi disciplina a praticare un'assistenza basata sulle prove di efficacia; pertanto, sebbene il libro sia scritto ponendosi in una prospettiva limitata alla medicina interna e alla medicina generale, il CD-ROM allegato presenta scenari clinici, domande, ricerche, valutazioni critiche e riassunti di prove derivanti da altre discipline, permettendo così ai lettori di applicare a qualsiasi ambito sanitario le strategie e le tattiche della pratica basata sulle prove di efficacia.

A coloro che volessero diventare più esperti nella modalità “produttiva/operativa”, trasformandosi in “produttori” di EBM suggeriamo di dare un'occhiata ai capitoli da 1 a 8. Ai lettori che volessero diventare semplici “utenti” dell'EBM (modalità strumentale), suggeriremmo di affrontare la lettura dei primi due capitoli, concentrandosi sulla formulazione delle domande e sul confronto fra tali domande e le varie risorse concernenti le prove di efficacia. Inoltre, in tutto il libro e nel CD-ROM allegato, abbiamo offerto alcuni consigli su come praticare l'EBM in tempo reale. Infine, abbiamo dedicato il capitolo 7 a coloro che sono interessati a insegnare la pratica dell'EBM.

I capitoli e le appendici che costituiscono questo libro rappresentano un modo tradizionale di presentare le nostre idee sull'EBM. Tutto ciò offre la versione “di base” (per così dire: una versione “Ka”) del modello per la pratica dell'EBM. A coloro che desiderino una trattazione più dettagliata suggeriamo di consultare anche altre fonti.<sup>36</sup> Inoltre, vi invitiamo a visitare il nostro sito web ([www.cebm.utoronto.ca](http://www.cebm.utoronto.ca)) dove è possibile trovare materiale costantemente aggiornato e ulteriori strumenti per la pratica clinica. Il sito web può anche essere usato per contattarci. In particolare vi saremmo grati se vorrete comunicarci le vostre osservazioni.

## Bibliografia

1. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 268: 2420-5.
2. Sidorov J. How are internal medicine residency journal clubs organized and what makes them successful? *Arch Intern Med* 1995; 155: 1193-7.
3. Alguire PC. A review of journal clubs in postgraduate medical education. *J Gen Intern Med* 1998; 13: 347-53.
4. Hopcroft K. Why the drugs don't work. *The Times* 13 December, 2003.
5. Osheroff JA, Forsythe DE, Buchanan BG, Bankowitz RA, Blumenfeld BH, Miller RA. Physicians' information needs: analysis of questions posed during clinical teaching. *Ann Intern Med* 1991; 114: 576-81.
6. Covell DG, Uman GC, Manning PR. Information needs in office practice: are they being met? *Ann Intern Med* 1985; 103: 596-9.
7. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomised control trials and recommendations of clinical experts. *JAMA* 1992; 268: 240-8.
8. Oxman A, Guyatt GH. The science of reviewing research. *Ann NY Acad Sci* 1993; 703: 125-34.
9. Davis DA, Thomson MA, Oxman AD, Haynes RB. Changing physician performance: a systematic review of the effect of continuing medical education strategies. *JAMA* 1997; 274: 700-5.
10. Haynes RB. Where's the meat in clinical journals [editorial]? *ACP Journal Club* 1993; 119: A22-3.
11. Evans CE, Haynes RB, Birkett NJ et al. Does a mailed continuing education program improve clinician performance? Results of a randomised trial in antihypertensive care. *JAMA* 1986; 255: 501-4.
12. Sackett DL, Haynes RB, Taylor DW, Gibson ES, Roberts RS, Johnson AL. Clinical determinants of the decision to treat primary hypertension. *Clin Res* 1977; 24: 648.
13. Sackett DL, Straus SE. Finding and applying evidence during clinical rounds: the "evidence cart". *JAMA* 1998; 280: 1336-8.
14. Sackett DL. Using evidence-based medicine to help physicians keep up-to-date. *Serials* 1997; 9: 178-81.
15. The Cochrane Library, Issue 1. Update Software, Oxford, 2004.
16. Effective Practice and Organisation of Care Group. The Cochrane Library, Issue 1. Update Software, Oxford, 2004.

17. McAlister FA, Graham I, Karr GW, Laupacis A. Evidence-based medicine and the practicing clinician: a survey of Canadian general internists. *J Gen Intern Med* 1999; 14: 236-42.
18. McColl A, Smith H, White P, Field J. General practitioners' perceptions of the route to evidence-based medicine: a questionnaire survey. *BMJ* 1998; 316: 361-5.
19. Young JM, Glasziou P, Ward J. General practitioners' self ratings of skills in evidence based medicine: validation study. *BMJ* 2002; 324: 950-1.
20. Deshpande N, Publicover M, Gee H, Khan KS. Incorporating the views of obstetric clinicians in implementing evidence-supported labour and delivery suite ward rounds: a case study. *Health Info Libr J* 2003; 20: 86-94.
21. Ellis J, Mulligan I, Rowe J, Sackett D L. Inpatient general medicine is evidence based. *Lancet* 1995; 346: 407-10.
22. Geddes JR, Game D, Jenkins NE, Peterson LA, Pottinger GR, Sackett DL. In-patient psychiatric care is evidence-based. Proceedings of the Royal College of Psychiatrists Winter Meeting, Stratford, UK, January 23-25, 1996.
23. Howes N, Chagla L, Thorpe M, McCulloch P. Surgical practice is evidence based. *Br J Surg* 1997; 84: 1220-3.
24. Kenny SE, Shankar KR, Rintala R, Lamont GL, Lloyd DA. Evidence-based surgery: interventions in a regional paediatric surgical unit. *Arch Dis Child* 1997; 76: 50-3.
25. Gill P, Dowell AC, Neal RD, Smith N, Heywood P, Wilson AE. Evidence-based general practice: a retrospective study of interventions in one training practice. *BMJ* 1996; 312: 819-21.
26. Parkes J, Hyde C, Deeks J, Milne R. Teaching critical appraisal skills in health care settings. *Cochrane Library*, Issue 1. Update Software, Oxford, 2004.
27. Greenhalgh T, Douglas HR. Experiences of general practitioners and practice nurses of training courses in evidence-based health care: a qualitative study. *Br J Gen Pract* 1999; 49: 536-40.
28. Rosenberg W, Deeks J, Lusher A et al. Improving searching skills and evidence retrieval. *J R Coll Physicians Lond* 1998; 328: 557-63.
29. Straus SE, Ball CM, Balcombe N et al. Teaching EBM skills can change practice in a community hospital. *J Gen Intern Med* 2005; 20: 340-3.
30. Mitchell JB, Ballard DJ, Whisnant JP, Ammering CJ, Samsa GP, Matchar DB. What role do neurologists play in determining the costs and outcomes of stroke patients? *Stroke* 1996; 27: 1937-43.
31. Wong JH, Findlay JM, Suarez-Almazor ME. Regional performance of carotid endarterectomy appropriateness, outcomes and risk factors for complications. *Stroke* 1997; 28: 891-8.
32. Davis D, Evans M, Jadad A et al. The case for knowledge translation: shortening the journey from evidence to effect. *BMJ* 2003; 327: 33-5.

33. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet* 2003; 362: 1225-30.
34. Straus SE, McAlister FA. Evidence-based medicine: a commentary on common criticisms. *Can Med Assoc J* 2000; 163: 837-41.
35. Maynard A. Evidence-based medicine: an incomplete method for informing treatment choices. *Lancet* 1997; 349: 126-8.
36. Guyatt G, Rennie D, eds. *Users' guides to the medical literature*. Chicago: AMA Press, 2002.

# 1. Porre quesiti clinici cui è possibile dare una risposta

Come abbiamo osservato nell'*Introduzione*, durante l'assistenza ai pazienti abbiamo spesso bisogno di nuove conoscenze per le nostre decisioni e azioni.<sup>1-3</sup> Le nostre esigenze conoscitive possono spaziare da aspetti semplici e facilmente disponibili fino a necessità complesse e molto difficili da soddisfare. Molti tipi di conoscenze possono essere utili, ma, spesso, ciò di cui abbiamo bisogno consisterà in prove derivate dalla ricerca clinica. In questo capitolo descriviamo le strategie per compiere il primo passo verso il soddisfacimento di questi bisogni: porre le domande cliniche in modo che esse possano ottenere risposta in base ai dati della ricerca. Inizieremo dall'incontro col paziente, per ricordare a noi stessi in che modo sorgono le domande cliniche e mostrare come esse possono essere utilizzate per avviare un processo di apprendimento basato sulle prove. Presenteremo, inoltre, alcune tattiche di insegnamento che possono aiutarci a guidare altre persone nello sviluppo delle loro abilità di porre domande.

## SCENARIO CLINICO

Avete appena assunto il ruolo di medico supervisore di un gruppo di studenti e specializzandi in un reparto di medicina. Raggiungete il gruppo di colleghi in reparto proprio nel momento in cui è stata ricoverata un'anziana signora di 76 anni con un'anamnesi di dispnea progressiva e di edemi agli arti inferiori. Sei mesi prima era stata formulata una diagnosi di scompenso cardiaco congestizio; in quell'oc-

casione la paziente si era presentata con un quadro simile e l'esame obiettivo aveva fatto rilevare turgore del collo, rantoli polmonari, un terzo tono cardiaco ed edema improntabile in entrambe le gambe. In occasione del precedente ricovero, l'esame elettrocardiografico aveva mostrato un ritmo sinusale normale e l'ecocardiografia transtoracica aveva evidenziato una disfunzione sistolica con una frazione di eiezione stimata nel 25-30%. Da allora la paziente è stata sottoposta a trattamento con diuretici, ACE inibitori, betabloccanti, digossina e acido acetilsalicilico ed è stata ricoverata in ospedale in due occasioni, per aggravamenti della sua insufficienza cardiaca.

Ora è sofferente per i suoi sintomi e preoccupata per il futuro, date le frequenti esacerbazioni e le degenze ospedaliere. Il suo esame obiettivo mostra edema rilevante, turgore delle vene del collo, un terzo tono cardiaco e ascite. L'elettrocardiogramma fa rilevare un ritmo sinusale e la radiografia del torace mostra congestione venosa polmonare, con piccoli versamenti pleurici bilaterali.

Chiedete a colleghi e studenti quali domande si porrebbero a proposito della paziente; in particolare, quali importanti argomenti di medicina è necessario conoscere per curare meglio quella paziente. Che cosa vi aspettate come quesito clinico? Quali sono le domande che vi vengono in mente a proposito di questo caso? Scrivete le prime tre o quattro domande nei box qui sotto:

1.

2.

3.

Gli studenti di medicina hanno posto alcuni quesiti, tra cui:

- A. Che cosa è in grado di scatenare esacerbazioni acute dello scompenso cardiaco congestizio?
- B. In che modo lo scompenso cardiaco congestizio porta alla formazione di liquido ascitico?
- C. Che cosa intendeva dire la paziente con le parole: “Se il mio cuore non ce la fa, non ce la farò neppure io?”

Anche gli specializzandi hanno proposto domande, fra cui:

- A. Nei pazienti con esacerbazioni acute dell'insufficienza cardiaca, quanto spesso un'indagine più approfondita riesce a mettere in evidenza un'ischemia acuta misconosciuta come elemento scatenante principale dell'episodio (o come cofattore)?
- B. Negli adulti con insufficienza cardiaca, ma con un ritmo sinusale, l'aggiunta di warfarin alla terapia standard è in grado di ridurre la morbilità o la mortalità tromboembolica, nel corso di 3-5 anni, tanto da legittimare l'uso del farmaco nonostante i suoi inconvenienti e la scarsa maneggevolezza?
- C. Nei pazienti con esacerbazioni ricorrenti di insufficienza cardiaca, la partecipazione a un programma di trattamento territoriale, integrato, dell'insufficienza cardiaca, ridurrebbe abbastanza la mortalità, la morbilità o i ricoveri ospedalieri nell'anno successivo, da giustificare la spesa, il tempo, o le difficoltà implicate da tale programma?

## **Domande di fondo e di primo piano**

Si osservi che le domande degli studenti, riportate nell'esempio precedente, riguardano aspetti generali in grado di aiutare a inquadrare lo scompenso cardiaco dal punto di vista patologico e clinico. Tali questioni “di fondo”, che possono essere formulate per qualsiasi disturbo o qualsiasi stato di salute, per indagini, trattamenti, interventi o altri aspetti dell'assistenza sanitaria, possono riguardare fenomeni biologici, psicologici e sociologici.<sup>4</sup>

Quando sono ben formulate, queste domande di fondo presentano, di solito, due componenti (tabella 1.1):

1. una radice della domanda (chi, che cosa, quando, dove, come, perché) associata a un verbo;
2. un aspetto della malattia o dell'argomento di interesse.

Si osservi, invece, che le domande degli specializzandi riguardano specifiche conoscenze in grado di portare direttamente a una o più decisioni cliniche, "di primo piano", legate al particolare caso clinico, che comprendono un'ampia gamma di questioni biologiche, psicologiche e sociologiche. Quando sono ben costruite, tali domande di solito sono costituite da quattro componenti<sup>5 6</sup> (tabella 1.1):

1. la situazione del paziente, il gruppo (popolazione) di appartenenza o problemi di interesse specifico;
2. l'intervento principale, definito in maniera molto ampia, che comprende un'esposizione, un'indagine diagnostica, un fattore prognostico, una terapia, una percezione del paziente e così via;
3. un intervento o un'esposizione di confronto, se pertinenti;
4. il decorso clinico di interesse, compreso l'orizzonte temporale, se pertinente.

Ritorniamo alle domande che avete annotato nei box a proposito della paziente citata sopra. Sono domande di fondo o sono domande di primo piano? Le vostre domande di fondo specificano due componenti (radice della domanda con verbo e condizione) mentre le domande di primo piano contengono tre o quattro componenti (paziente, problema, intervento, comparazione, decorso/esito)? Se non è così, provate a riscrivere le domande in modo da includere queste componenti e considerate se le domande così riformulate si avvicinino maggiormente a ciò che veramente volete sapere.

In quanto clinici, abbiamo bisogno sia di conoscenze di fondo sia di conoscenze di primo piano, in proporzioni che va-



**Tabella 1.1** - Caratteristiche delle domande cliniche ben costruite

### **Domande di fondo**

1. Ricerca di conoscenze generali su una malattia o un qualsiasi altro argomento
2. Possesso di due componenti principali:
  - una radice della domanda (chi, che cosa, dove, quando, come, perché) e un verbo
  - una malattia, un test, un trattamento o altri aspetti dell'assistenza sanitaria

#### *Esempi*

"In che modo l'insufficienza cardiaca provoca l'ascite?"

"Qual è la causa della SARS?"

### **Domande di primo piano**

1. Ricerca di conoscenze specifiche a sostegno di decisioni cliniche o altre azioni
2. Possesso di quattro componenti essenziali:
  - il paziente e/o il problema
  - l'intervento (o l'esposizione)
  - il confronto, se pertinente
  - gli esiti clinici, compresi gli aspetti temporali, se pertinenti

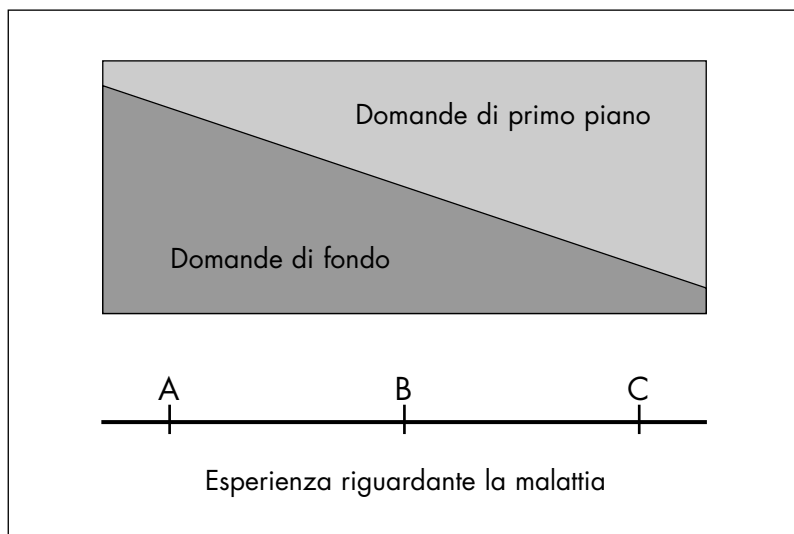
#### *Esempi*

"Negli adulti con insufficienza cardiaca e ritmo sinusale, l'aggiunta di warfarin alla terapia standard riduce, in un arco di 3-5 anni, la morbilità o la mortalità derivanti da tromboembolie abbastanza da rendere opportuno affrontare gli inconvenienti della terapia?"

riano nel tempo e che dipendono soprattutto dalla nostra esperienza riguardo alla particolare malattia che ci troviamo di fronte (figura 1.1). Quando la nostra esperienza relativa a una

determinata malattia è limitata, cioè è al punto “A” (come uno studente agli inizi), la maggioranza delle nostre domande (indicate, nella figura 1.1, sull’ordinata) potrà riguardare aspetti di fondo delle nostre conoscenze. A mano a mano che la nostra esperienza clinica cresce, e così la nostra responsabilità, come avviene per il punto “B” (è il caso di un medico più anziano) avremo un aumento della proporzione di domande di primo piano per gestire il paziente. Un’ancor maggiore esperienza circa la malattia trattata ci conduce al punto “C” (è il caso di uno specialista) in cui la maggior parte delle domande sarà di primo piano e rivolta alla gestione del singolo caso clinico. Si osservi che la linea diagonale suggerisce anche che non siamo mai troppo giovani per apprendere conoscenze di primo piano e che non abbiamo mai abbastanza esperienza da non aver bisogno delle conoscenze di fondo (di inquadramento e di base).

**Figura 1.1** - La necessità di acquisire conoscenze dipende dall’esperienza riguardante la malattia



## **Le nostre reazioni di fronte al sapere e al non sapere**

La pratica clinica richiede l'utilizzo di grandi quantità di conoscenze, sia di fondo sia di primo piano, indipendentemente dalla consapevolezza che se ne ha. Queste necessità e la nostra consapevolezza si presentano in tre combinazioni, che ora andremo ad esaminare. In primo luogo, la situazione del nostro paziente può richiedere conoscenze che sappiamo di possedere già, così che sperimentiamo le risposte mentali ed emotive di rinforzo, denominate "risonanza cognitiva" mentre applichiamo tali conoscenze alle nostre decisioni cliniche. In secondo luogo, ci possiamo rendere conto che la malattia del nostro paziente richiede conoscenze che non possediamo e questa consapevolezza ci porta a sperimentare le risposte mentali ed emotive denominate "dissonanza cognitiva", ponendoci di fronte a ciò che non conosciamo ma abbiamo bisogno di conoscere. In terzo luogo, la situazione del nostro paziente potrebbe richiedere conoscenze che non possediamo e, tuttavia, queste carenze possono sfuggire alla nostra constatazione, così che non "registriamo" l'esistenza delle nostre lacune e andiamo avanti indisturbati, continuando a ignorarle. Torneremo a parlare di questa terza situazione nel capitolo 2, dove presenteremo strategie per rinforzare regolarmente e aggiornare le nostre conoscenze circa le migliori prove disponibili al momento.

Riflettete un momento su come avete imparato a reagire alle prime due situazioni sopraccitate. Quando gli insegnanti vi ponevano delle domande alle quali eravate in grado di rispondere, avete imparato ad alzare la mano per essere chiamati a dare la risposta ad alta voce? Noi abbiamo fatto così, come così fanno praticamente tutti i nostri allievi; in questo modo abbiamo imparato che gli insegnanti, come pure gli esami, ci ricompensano per ciò che già sappiamo. Quando gli insegnanti ponevano domande alle quali non sapevate rispondere, avete forse imparato ad alzare la mano e dire: "Questo non lo so, mi piacerebbe saperlo e sono pronto a impararlo oggi"?

Crediamo di no, e nemmeno lo abbiamo fatto noi né i nostri allievi; così, dunque, tutti abbiamo imparato che gli insegnanti e gli esami non ci ricompensano per il fatto di dimostrare la nostra ignoranza anche se ci mostriamo pronti a imparare e desiderosi di farlo.

Le situazioni di dissonanza cognitiva (sapere di non sapere), se ben gestite, possono diventare potenti motivazioni per l'apprendimento; per esempio, dando valore al fatto di scoprire le necessità di conoscenza e trasformando lo "spazio negativo" delle carenze di conoscenza nello "spazio positivo" rappresentato da domande cliniche ben costruite e dall'apprendimento delle modalità per trovare le risposte a tali domande.<sup>7 8</sup> Purtroppo, se gestita con minore abilità, la nostra dissonanza cognitiva potrebbe portarci a comportamenti meno adattativi, per esempio, a cercare di nascondere i nostri deficit o a reagire con rabbia, paura o vergogna.<sup>9</sup> Sviluppando la consapevolezza delle nostre conoscenze e idee, possiamo riconoscere la nostra dissonanza cognitiva quando si manifesta, comprendendo quando le conoscenze di cui abbiamo bisogno potrebbero venire dalla ricerca in ambito clinico e articolando, così, le domande (di fondo o di primo piano) per trovare le risposte corrette.

## **Dove e come sorgono le domande cliniche**

Come vi potreste aspettare, nel corso degli anni abbiamo constatato che la maggior parte delle nostre domande sorge intorno alle questioni centrali riguardanti l'assistenza ai nostri pazienti (tabella 1.2). Gli ambiti in cui le domande si collocano non sono né esaustivi (possono essere poste altre domande importanti e pertinenti) né mutuamente esclusivi (alcune domande, infatti, possono essere ibride, trattando sia di prognosi sia di terapia, per esempio). Nondimeno, troviamo utile anticipare che molte delle nostre domande sorgeranno nell'ambito di questa "mappa": reperti clinici, eziologia, diagnosi differenziale, indagini diagnostiche, prognosi, terapia, prevenzione, esperienza e spiegazione del paziente, auto-perfezionamento.

**Tabella 1.2** - Problemi centrali nel lavoro clinico, nel cui ambito spesso sorgono i quesiti clinici

1. **Reperti clinici:** come raccogliere e adeguatamente interpretare i reperti in base all'anamnesi e all'esame obiettivo
2. **Eziologia:** come identificare le cause o i fattori di rischio di malattia (compresi i danni iatrogeni)
3. **Manifestazioni cliniche della malattia:** sapere quanto spesso e quando una malattia causa manifestazioni cliniche e usare tali conoscenze per classificare le malattie del nostro paziente
4. **Diagnosi differenziale:** nel considerare le cause possibili delle malattie dei nostri pazienti, come selezionare quelle che sono probabili, gravi e suscettibili di risposta al trattamento
5. **Indagini diagnostiche:** scegliere e interpretare i test diagnostici, allo scopo di confermare o escludere le diagnosi, in base alla loro precisione, accuratezza, accettabilità, sicurezza, costo, ecc.
6. **Prognosi:** come stimare il probabile decorso e prevedere le probabili complicanze della malattia
7. **Terapia:** come scegliere i trattamenti in modo tale da offrire ai nostri pazienti quelli più utili e meno dannosi, che valgano gli sforzi e i costi da affrontare
8. **Prevenzione:** come ridurre le possibilità di malattia identificando e modificando i fattori di rischio e come formulare diagnosi precoci mediante lo screening
9. **Esperienza e significato:** come instaurare una relazione di partecipazione emotiva con i nostri pazienti, apprezzando le spiegazioni che danno della loro esperienza e comprendendo come tali spiegazioni influenzino il processo di guarigione
10. **Miglioramento:** come tenerci aggiornati, migliorare le nostre capacità generali e cliniche, contribuendo a rendere migliore e più efficiente il sistema di assistenza clinica

Noi teniamo quest'elenco a portata di mano, utilizzandolo per aiutarci a localizzare l'origine della nostra carenza di conoscenze, quando individuiamo i sentimenti "inceppati" della nostra dissonanza cognitiva. Una volta individuate le lacune nelle no-

stre conoscenze, può essere facile e veloce articolare le domande, di solito in trenta secondi al massimo.

Nel corso degli anni abbiamo constatato che molte delle nostre necessità di conoscenze si manifestano a ridosso o perfino durante le nostre visite ai pazienti. Spesso, esse sorgono prima nella nostra mente, ma accade altrettanto spesso che esse siano, almeno in parte, suggerite dagli stessi pazienti che abbiamo di fronte (è il caso, per esempio di un paziente che chiede: “Di che si tratta?”).

Ciò si correla alle domande sulla diagnosi che noi stessi formuliamo. Parimenti: “Cosa significherà questo per me?” è una domanda che mette insieme elementi che riguardano la prognosi e altri concernenti l’esperienza e le percezioni del paziente; mentre: “Che cosa si dovrebbe fare?” solleva la questione del trattamento e della prevenzione. Indipendentemente da chi dà origine alle domande, riteniamo che trovare risposte pertinenti sia uno dei modi per essere utili ai nostri pazienti; per indicare questa responsabilità facciamo nostre tali domande. Quando riusciamo a farlo, troviamo utile discutere esplicitamente con i nostri pazienti i quesiti da affrontare, in quale ordine farlo e quando. Sempre più spesso, inoltre, scopriamo che i pazienti desiderano collaborare con noi nel rispondere ad alcune di queste domande.

## **Scegliere, pianificare e annotare le domande a cui dare risposta**

Poiché il peso che le malattie comportano per i pazienti è grande, mentre il tempo disponibile è scarso, di solito ci troviamo di fronte a molte più domande di quante il tempo a disposizione ci consentirebbe di affrontare. Per questo motivo consigliamo di seguire tre strategie: scegliere, pianificare, annotare.

In primo luogo, con l’espressione “scegliere” intendiamo riferirci alla decisione su quale o quali siano le domande da porre. Ai fini di questa decisione, che richiede giudizio critico, vi suggeriamo di considerare la natura della malattia del paziente, la natura

delle vostre necessità conoscitive, le specifiche decisioni cliniche nell'ambito delle quali userete le vostre conoscenze e il vostro ruolo nel processo decisionale. Quindi, provate ad applicare questa sequenza di filtri:

1. Quale domanda è la più importante per il benessere (biologico, psicologico e sociologico) del paziente?
2. Quale domanda è la più pertinente per le vostre necessità di conoscenza?
3. A quale domanda è più realistico pensare di poter rispondere nel tempo a disposizione?
4. Quale domanda è la più interessante per voi, per i vostri allievi e per il vostro paziente?
5. Quale domanda è quella che ricorrerà più frequentemente nella vostra pratica professionale?

Con una breve riflessione potrete di solito scegliere una o due domande che corrispondono meglio a queste caratteristiche e che potranno meglio dare forma alle decisioni da prendere.

In secondo luogo, attraverso la pianificazione, possiamo stabilire entro quale termine abbiamo bisogno di avere la risposta alla nostra domanda, ponendo particolare attenzione al momento in cui dovranno essere prese le decisioni ad essa pertinenti. I sistemi di assistenza clinica integrata e i sistemi informatici possono arrivare a permettere risposte in tempo reale alle domande degli operatori, ma, per la maggior parte di noi, tutto questo non è ancora una realtà. Dobbiamo essere realisti e pianificare al meglio il nostro tempo. Dopo una rapida riflessione, di solito sarà possibile rendersi conto delle poche domande che richiedono risposte immediate, distinguendole dalla maggior parte dei quesiti che, invece, può attendere risposta in un momento successivo della giornata o in occasione del prossimo appuntamento previsto.

La terza strategia riguarda le annotazioni per “mettere da parte” le nostre domande. Poiché è evidente il rischio che le domande non conservate restino senza risposta, abbiamo bisogno

di metodi pratici per annotare rapidamente i quesiti e ritrovarli più tardi con una ricerca efficace. Dopo che vi abbiamo incoraggiato ad articolare ampiamente le vostre domande, può sorprendervi il nostro consiglio di usare annotazioni molto brevi, formulate mentre prendete appunti durante la visita, usando, magari, abbreviazioni che abbiano senso per voi. Per esempio, quando prendiamo nota velocissimamente scrivendo “FMC, calo di peso in depressione maggiore” intendiamo esprimere: “Tra gli adulti con un disturbo depressivo maggiore confermato, sottoposti a una valutazione estensiva, quale proporzione presenterà una perdita di peso non spiegata come principale problema emergente?” (si tratta di una domanda relativa alla frequenza delle manifestazioni cliniche di una malattia, da cui viene l’abbreviazione FMC).

Ma qual è il modo migliore per prendere nota di queste domande? Nel corso degli anni, abbiamo personalmente provato alcune soluzioni o abbiamo conosciuto soluzioni che erano state trovate da altri:

1. scrivere brevi note su una pagina in cui si sono tracciate quattro colonne, una per ciascuno degli elementi delle domande di primo piano relative al caso clinico;
2. digitare al computer brevi note su un documento elettronico, sempre con quattro colonne, come specificato al punto precedente;
3. dettare le domande in un registratore tascabile;
4. annotare velocemente le domande in modo conciso sui fogli del ricettario (ricordando di non darli al paziente al posto delle prescrizioni!);
5. prendere brevi note utilizzando piccole schede tascabili;
6. utilizzare un computer palmare per prendere nota sempre allo stesso modo conciso.

Ogni volta che abbiamo misurato i tempi da noi impiegati, abbiamo constatato che occorrono circa 15 secondi per annotare la sostanza delle nostre domande.<sup>10</sup>



## **Praticare la medicina basata sulle prove di efficacia in tempo reale**

Annotare, conservare e riprendere in mano le nostre domande può essere notevolmente difficile. Diversi colleghi hanno sviluppato dei software che possiamo usare su computer palmari per formulare e conservare le nostre domande. Un esempio è il software PICOMaker ([www.library.ualberta.ca/pdazone/pico/](http://www.library.ualberta.ca/pdazone/pico/)) con il quale possiamo salvare le domande sul computer palmare. Abbiamo fornito un altro esempio, nel CD-ROM allegato al volume, di software scaricabile sui vostri palmari. Una volta installati, questi programmi, per così dire, aspettano nella vostra tasca, per guidarvi nelle fasi della formulazione delle domande e per salvarle, permettendovi di riprenderle in un momento successivo.

## **Perché sforzarsi di formulare chiaramente le domande?**

Secondo la nostra esperienza, le domande ben formulate possono aiutare in diversi modi:

1. possono aiutarci a orientare l'uso del nostro scarso tempo dedicato all'apprendimento, permettendo di rivolgerci ad argomenti direttamente pertinenti ai bisogni dei nostri pazienti;
2. possono aiutarci a utilizzare lo scarso tempo a disposizione per affrontare argomenti che attengano in modo diretto ai nostri particolari bisogni di conoscenza o a quelli dei nostri allievi;
3. possono indicare strategie di ricerca ad alto rendimento (capitolo 2);
4. indicano le forme in cui può essere costruita una risposta utile (capitoli 3-6);
5. quando inviamo un paziente a uno specialista o visitiamo un paziente che proviene da una visita specialistica, possiamo aiutarci a comunicare in modo più chiaro con i nostri colleghi;
6. quando insegniamo, possono aiutare i nostri allievi a comprendere meglio il contenuto di ciò che diciamo loro e, con-

temporaneamente, possono fungere da modello di processi adattativi idonei a un apprendimento continuo;

7. quando le nostre domande ottengono una risposta che accresce le nostre conoscenze, la nostra curiosità è rinforzata, la nostra risonanza cognitiva è ripristinata e le nostre capacità cliniche migliorano, con nostra maggiore soddisfazione.

Inoltre, la ricerca che abbiamo seguito finora indica che i clinici, formati secondo quest'approccio strutturato, pongono domande più specifiche,<sup>11</sup> intraprendono più ricerche circa le prove,<sup>12</sup> utilizzano metodi di ricerca più dettagliati e trovano risposte più precise.<sup>13 14</sup> Inoltre, se i medici di famiglia, consultando i loro colleghi specialisti, avranno formulato i loro quesiti articolandoli chiaramente secondo queste linee, è più probabile che ottengano delle risposte.<sup>15</sup> Alcuni gruppi hanno incominciato a implementare e valutare servizi di risposta alle domande dei loro operatori clinici, con risultati promettenti.<sup>16 17</sup>



## **Insegnare a porre quesiti clinici cui è possibile dare una risposta**

Le buone domande sono la spina dorsale per la pratica e per l'insegnamento dell'EBM. I pazienti servono da punto di partenza per entrambe le attività. La nostra difficoltà, come insegnanti, è quella di identificare domande orientate al paziente (ovvero che nascano da problemi clinici di un certo paziente reale che si trova sotto l'assistenza di un particolare allievo), le quali siano, al tempo stesso, anche orientate all'allievo (soddisfacendone i peculiari bisogni di apprendimento). A mano a mano che acquisiamo la capacità di formulare domande, dovremmo diventare anche capaci di insegnare agli altri come fare.

Così come avviene per altre abilità cliniche, la maggior parte di noi insegna al meglio la tecnica del porre domande facendo vede-

re ai propri allievi come formula i quesiti clinici. Possiamo anche affermare di fronte agli allievi di non sapere assolutamente certe cose, presentando loro le nostre stesse lacune e mostrando loro il modo per affrontare tale “dissonanza cognitiva”. Una volta che abbiamo formulato un certo numero di domande a titolo di esempio, possiamo fermarci e descriverle esplicitamente, mettendo in evidenza ciascuno degli elementi di una buona domanda (sia essa di fondo o di primo piano).

Le quattro fasi principali per insegnare il modo di formulare buone domande cliniche sono elencate nella tabella 1.3. Se dobbiamo individuare potenziali domande e, nel caso degli allievi, aiutarli a scegliere la domanda “migliore”, guidandoli nel formulare bene tale quesito e valutando la loro capacità in tal senso, dobbiamo essere noi stessi in grado di porre domande. Inoltre, ci occorrono buone qualità come docenti in ambito clinico, per esempio, buone capacità di ascolto, entusiasmo e reale desiderio di aiutare gli allievi a sviluppare interamente il loro potenziale.

È utile essere in grado di individuare i segni della dissonanza cognitiva nei nostri allievi, per sapere quando e che cosa essi sono pronti ad apprendere.

**Tabella 1.3** - Fasi chiave per insegnare a porre quesiti utili secondo la medicina basata sulle prove di efficacia

1. **Riconoscere:** come identificare le combinazioni delle necessità di un paziente e di quelle di un allievo, in modo che rappresentino opportunità, per quest’ultimo, di formulare buoni quesiti
2. **Scegliere:** come scegliere, fra le opportunità identificate, quella o quelle che meglio soddisfano i bisogni del paziente e dell’allievo in quel dato momento clinico
3. **Guidare:** come guidare l’allievo nel trasformare le proprie lacune culturali in quesiti clinici ben formulati
4. **Valutare:** come valutare la performance dell’allievo e le sue abilità nel porre domande cliniche pertinenti e alle quali è possibile dare risposte, in funzione della pratica dell’EBM

Si osservi che l'insegnamento della capacità di formulare domande può essere integrato con qualsiasi altro insegnamento clinico, al letto del paziente o in un altro luogo di assistenza, senza che ciò richieda molto tempo in più. Offrire l'esempio di come formulare le domande richiede meno di un minuto, mentre aiutare gli allievi a porre una domanda circa un paziente richiede, di solito, due o tre minuti.


Una volta formulata un'importante domanda insieme ai nostri allievi, come potremo tenerne traccia e seguirne il progresso verso una risposta clinicamente utile? Oltre ai metodi per annotare le domande che abbiamo menzionato prima, una tattica che abbiamo usato per insegnare a formulare domande è la "prescrizione formativa" presentata nella figura 1.2. Essa aiuta gli insegnanti e gli allievi in cinque modi:

1. specifica il problema clinico che genera le domande;
2. stabilisce la struttura della domanda e i suoi elementi chiave;
3. indica chi è il responsabile della risposta;
4. ricorda a tutti la scadenza per formulare la risposta (tenendo conto dell'urgenza del problema clinico che ha generato la domanda);
5. infine, ricorda a tutti le fasi della ricerca e della valutazione critica, istituendo una relazione con il caso clinico concreto, facilitando anche la comunicazione col paziente.

In qual modo potremmo utilizzare la prescrizione formativa nel nostro insegnamento clinico? Il numero delle possibilità è limitato solamente dalla nostra immaginazione e dalle opportunità che abbiamo di insegnare. Come sarà sottolineato nel capitolo 7, le prescrizioni formative sono state inserite in contesti ben noti come quelli dell'insegnamento al letto del malato, delle visite, delle riunioni mattutine e pomeridiane e anche nelle attività ambulatoriali. Potete scaricare i moduli relativi sia dal CD-ROM allegato sia dal sito web.

Voi e i vostri allievi porterete a termine le prescrizioni formative? Potreste certamente farlo acquisendo l'abitudine di

**Figura 1.2** - Modulo di prescrizione formativa



# Prescrizione formativa

Paziente:

Allievo:

**Quesito clinico tripartito**

Malattia oggetto di indagine:

Intervento (+/- confronto):

Esito:

Data e luogo:

Le presentazioni saranno costituite da:

1. Strategia di ricerca
2. Risultati della ricerca
3. Validità delle prove
4. Importanza di tali prove valide
5. Possibilità di applicazione al vostro paziente di tali prove valide e importanti
6. Vostra valutazione del processo

scrivere e di inserire queste cose nella routine quotidiana. Un metodo che utilizziamo consiste nel porre delle domande cliniche in modo specifico, come parte integrante della presentazione di un paziente al gruppo. Per esempio, nel presentare nuovi pazienti chiediamo al gruppo di allievi che ci segue nel reparto di medicina generale di dirci “33 cose in 3 minuti” su ciascun ricovero, sebbene solo le prime 25 al letto del malato. Come mostra la tabella 1.4, l’elemento finale della loro presentazione è l’esplicitazione di una domanda importante alla quale essi vorrebbero una risposta che non possiedono. Se la risposta è vitale per l’immediata assistenza al paziente, essa può essere fornita subito da un altro membro del gruppo clinico, eventualmente accedendo ad alcune delle sinossi riguardanti le prove di efficacia, di cui si tratterà ampiamente nel capitolo 2. Nella maggior parte dei casi, la risposta può attendere alcune ore, o perfino giorni, così che la domanda può servire come punto di partenza per una prescrizione formativa.

Infine, possiamo chiedere ai nostri allievi di scrivere prescrizioni formative per noi. Questa inversione di ruoli può essere utile per quattro ragioni:

1. Gli allievi devono supervisionare la nostra formulazione delle domande, affinando ulteriormente le loro abilità.
2. Gli allievi ci vedono ammettere le nostre lacune e praticare davvero ciò che predichiamo.
3. Essa rende più gradevole l’attività complessiva e alleggerisce il morale del gruppo.
4. I nostri allievi cominciano a prepararsi al loro futuro ruolo di docenti.

Così si conclude questo capitolo sulla prima fase della pratica dell’insegnamento dell’EBM: formulare quesiti clinici cui è possibile dare una risposta. Poiché voi e i vostri allievi vorrete muovervi rapidamente dal porre le domande al trovare le loro risposte, il prossimo capitolo affronterà questa seconda fase relativa alla pratica dell’insegnamento dell’EBM.

**Tabella 1.4** - Una presentazione del paziente che include una prescrizione formativa

1. Cognome del paziente
2. Età del paziente
3. Sesso del paziente (se non ci si trova al letto del malato)
4. Data del ricovero
5. Principale disturbo (o disturbi) che hanno portato al ricovero  
Per ciascuno, menzionare quanto segue:
  - Distretto corporeo interessato
  - Qualità
  - Entità, intensità e grado di limitazione funzionale
  - Cronologia: momento di inizio, costanza o episodicità, progressività
  - Contesto: in quali circostanze si manifesta il disturbo
  - Fattori di riduzione o di aggravamento
  - Eventuali sintomi associati
6. Eventuale comparsa precedente del sintomo  
In caso affermativo:
  - Come è stato studiato
  - Che cosa ha riferito il paziente circa la causa
  - Quali trattamenti sono stati effettuati
7. Anamnesi remota pertinente ad altre malattie, che abbia un significato diagnostico, prognostico o pratico e che potrebbe influire sulla valutazione o sul trattamento del disturbo principale
8. Quali trattamenti sono stati effettuati per le suddette malattie concomitanti
9. Anamnesi familiare, se pertinente al disturbo principale o all'assistenza ospedaliera
10. Anamnesi sociale, se pertinente al disturbo principale o all'assistenza ospedaliera
11. Per quanto riguarda il paziente:
  - A. idee (quale problema pensa di avere)
  - B. preoccupazioni (quali sono le preoccupazioni che lo turbano)
  - C. attese (che cosa gli dovrà accadere)

*(Segue)*

(Segue) **Tabella 1.4**

12. Le condizioni al momento del ricovero:
  - A. malattia acuta o cronica
  - B. gravità dei disturbi
  - C. tipo di aiuto richiesto
13. Reperti obiettivi pertinenti al momento del ricovero
14. Risultati pertinenti delle indagini diagnostiche
15. Una vostra espressione concisa, di una sola frase, che sintetizzi il problema

Qualora NON ci si trovi al letto del malato:

16. Quale diagnosi ritenete più probabile ("ipotesi principale")
17. Quali altre diagnosi alternative prendete in considerazione ("ipotesi di diagnosi differenziale")
18. Le altre indagini diagnostiche che prevedete di svolgere, per confermare l'ipotesi principale o per escludere le alternative
19. La vostra stima della prognosi del paziente
20. I vostri piani di trattamento e di counseling
21. La modalità di monitoraggio che pensate di scegliere per il follow-up
22. Le vostre ipotesi di intervento nel caso in cui il paziente non reagisca al trattamento
23. La prescrizione formativa che desiderate scrivere per voi stessi, per comprendere meglio la malattia del paziente (conoscenze di fondo), o il modo di curare il paziente (conoscenze di primo piano), allo scopo di diventare medici migliori

## Bibliografia

1. Smith R. What clinical information do doctors need? *BMJ* 1996; 313: 1062-8.
2. Dawes M, Sampson U. Knowledge management in clinical practice: a systematic review of information seeking behavior in physicians. *Int J Med Inf* 2003; 71: 9-15.



3. Case DO. Looking for information: a survey of research on information seeking, needs, and behavior. San Diego, CA: Academic Press, 2002.
4. Richardson WS. Ask, and ye shall retrieve [EBM note]. Evidence-Based Medicine 1998; 3: 100-1.
5. Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH, for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. JAMA 1993; 270: 2093-5.
6. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RSA. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions [editorial]. ACP J Club 1995; 123: A12-A13.
7. Neighbour R. The inner apprentice: an awareness-centred approach to vocational training for general practice. Newbury, UK: Petroc Press, 1996.
8. Schon DA. Educating the reflective practitioner. San Francisco, CA: Jossey-Bass, 1987.
9. Claxton G. Wise-up: the challenge of lifelong learning. New York, NY: Bloomsbury, 1999.
10. Richardson WS, Burdette SD. Practice corner: taking evidence in hand [editorial]. ACP J Club 2003; 138: A9-A10.
11. Villanueva EV, Burrows EA, Fennessy PA, Rajendran M, Anderson JN. Improving question formulation for use in evidence appraisal in a tertiary care setting: a randomised controlled trial. BMC Med Inf Decis Making 2001; 1: 4.
12. Cabell CH, Schardt C, Sanders L, Corey GR, Keitz SA. Resident utilization of information technology. J Gen Intern Med 2001; 16: 838-44.
13. Booth A, O'Rourke AJ, Ford NJ. Structuring the pre-search interview: a useful technique for handling clinical questions. Bull Med Libr Assoc 2000; 88: 239-46.
14. Rosenberg WM, Deeks J, Lusher A, Snowball R, Dooley G, Sackett D. Improving searching skills and evidence retrieval. J R Coll Phys London 1998; 32: 557-63.
15. Bergus GR, Randall CS, Sinift SD, Rosenthal DM. Does the structure of clinical questions affect the outcome of curbside consultations with specialty colleagues? Arch Fam Med 2000; 9: 541-7.
16. Brassey J, Elwyn G, Price C, Kinnersley P. Just in time information for clinicians: a questionnaire evaluation of the ATTRACT project. BMJ 2001; 322: 529-30.
17. Jerome RN, Giuse NB, Gish KW, Sathe NA, Dietrich MS. Information needs of clinical teams: analysis of questions received by the Clinical Informatics Consult Service. Bull Med Libr Assoc 2001; 89: 177-84.



## 2. Come trovare le migliori prove di efficacia e fare in modo che esse trovino noi

I miei studenti restano impressionati quando dico loro: “Metà di ciò che vi verrà insegnato mentre siete studenti di medicina, nel giro di 10 anni si dimostrerà falso. Il guaio è che nessuno dei vostri insegnanti può dire quale sia tale metà”.

Sydney Burwell,  
preside della Harvard Medical School<sup>1</sup>

Come si è detto nella *Prefazione*, tenersi aggiornati sulle migliori prove di efficacia attualmente disponibili per l’assistenza ai nostri pazienti è molto difficile. Come ci ricorda l’affermazione di Burwell, di quasi mezzo secolo fa, le conoscenze mediche, già allora in rapida evoluzione, hanno subito, più che mai nell’ultimo decennio, una fortissima accelerazione, sia per lo sviluppo della ricerca biomedica (dal laboratorio al letto del malato) sia per gli enormi nuovi investimenti nella ricerca sanitaria, che hanno superato i 100 miliardi di dollari statunitensi all’anno.

Una soluzione ai problemi legati all’obsolescenza della formazione professionale è rappresentata dal cosiddetto “apprendimento per problemi” (*problem-based learning*, PBL) o “apprendimento mediante l’indagine”. Ciò significa che, di fronte a un problema clinico di cui non conosciamo con certezza la soluzione migliore, in base allo stato dell’arte, dobbiamo sviluppare l’abitudine e l’atteggiamento mentale di una ricerca delle migliori soluzioni, svolta nel modo più efficiente possibile. Certamente i critici letterari farebbero notare la ridondanza dell’espressione “soluzione migliore in base all’attuale stato dell’arte”: ma noi rischiamo consapevolmente la loro ironia, volendo sottolineare che la migliore risposta a un quesito, valida l’anno scorso, potrebbe non essere altrettanto valida nell’anno in corso.

Il successo dell’apprendimento mediante l’indagine dipende in larghissima misura dalla capacità di trovare le migliori prove

di efficacia attualmente disponibili, che ci permettano di fronteggiare i problemi clinici più pressanti, un compito che può essere talora rapido da svolgere e assai soddisfacente in termini di risultato, ma che altre volte potrebbe richiedere molto tempo e diventare davvero frustrante. Se accadrà l'una o l'altra cosa dipenderà da molti fattori che siamo in grado di controllare o di influenzare: si tratta delle domande che poniamo, del modo in cui le poniamo (capitolo 1), di quali sono le risorse cui facciamo ricorso (l'argomento del presente capitolo) e di quanto saremo abili nell'interpretare e nell'utilizzare tali risorse (come è esposto in dettaglio nei successivi capitoli). Noi possiamo imparare molto sulle migliori fonti di informazioni, servendoci dell'esperienza e delle capacità dei bibliotecari e degli altri esperti nel settore dell'informazione medica; il ricorso al loro aiuto nella nostra formazione dovrebbe rappresentare una parte essenziale della preparazione clinica. Questo capitolo offre ulteriori strategie di ricerca, destinate agli operatori clinici, per metterli in grado di trovare rapidamente le fonti di prova, utilizzando anche piccoli suggerimenti che non è possibile imparare dai bibliotecari e fornendo, inoltre, un approccio per gestire le prove e i dati utili, i quali, per così dire, "trovano noi", indipendentemente dal fatto che noi li cerchiamo oppure no.

In queste pagine analizzeremo come reperire le prove allo scopo di favorire la soluzione di problemi clinici relativi a trattamento, prevenzione, diagnosi, diagnosi differenziale, prognosi, cause e implicazioni economiche di un problema clinico. Le risorse capaci di offrire le "prove migliori" fanno riferimento a un esplicito processo che valuta la ricerca in base al suo merito scientifico ("gerarchia dei metodi di ricerca") e alla loro pertinenza clinica. Imparerete questi principi andando avanti nella lettura del libro.

Perché siano utili a fornire le prove necessarie a rispondere a un dato problema clinico, le migliori risorse devono essere in formati che facilitino una rapida ricerca, per trovare esatte corrispondenze in rapporto alle domande cliniche. Sia che la ricer-

ca si basi su strumenti elettronici sia che si avvalga di strumenti manuali (per esempio, un blocco per appunti tascabile), le caratteristiche importanti sono la portabilità e un facile passaggio dalle domande cliniche alle risposte basate sulle prove di efficacia. Fortunatamente per i lettori di questo libro, tale combinazione di contenuto basato sulle prove di efficacia e di facile accesso è oggi disponibile per un sempre crescente numero di problemi legati all'assistenza clinica. Si stanno compiendo grandi sforzi per dare copertura anche alle discipline che attualmente non sono ben supportate. Viene adesso offerto un orientamento circa i tipi di fonti oggi esistenti concernenti le prove di efficacia, seguito dalle opportunità di tracciare le risposte a specifici problemi clinici.

## **Orientarsi tra le risorse sulle prove di efficacia**

### DOVE TROVARE LE MIGLIORI PROVE DI EFFICACIA

#### ***1. Bruciare i testi tradizionali***

Cominciamo col parlare dei testi cartacei solo per bocciarli tutti con l'eccezione del meglio di ciò che è nuovo. Se le pagine dei testi cartacei odorano di rifiuti in decomposizione quando sono vecchie, quelle parti che non hanno tale odore possono essere utili, perché i libri di testo cartacei sono generalmente bene organizzati per l'uso clinico e molto del loro contenuto sarà sempre abbastanza attuale. Purtroppo, nella maggior parte dei testi, non c'è modo di sapere che cosa è ancora attuale e che cosa non lo è. Pertanto, sebbene possiamo trovare alcune utili informazioni nei testi circa le "domande di fondo" come la fisiopatologia e i problemi clinici, è meglio non usarli per cercare risposte riguardanti gli aspetti "di primo piano" come i fattori causali (e di rischio), la diagnosi, la prognosi, la prevenzione o il trattamento di un disturbo, qualora sia disponibile del materiale alternativo, aggiornato e attendibile.

A questo punto potreste chiedere se davvero vogliamo affermare che dovrete bruciare i vostri libri tradizionali. Effettivamente, diciamo proprio questo. Probabilmente il nostro editore si starà innervosendo, immaginando dove andrà a parare questa discussione, considerando tutte le riviste e i testi che pubblica, incluso questo che state leggendo. Il denaro risparmiato nell'acquisto dei testi tradizionali può essere ben speso in risorse migliori per acquisire conoscenze aggiornate e di qualità elevata, disponibili ai fini della pratica clinica.

Se la direzione che abbiamo intrapreso finora vi rende nervosi, rilassatevi e godetevi il resto di questo viaggio, diretto verso il territorio delle "4S" delle risorse concernenti le prove di efficacia.

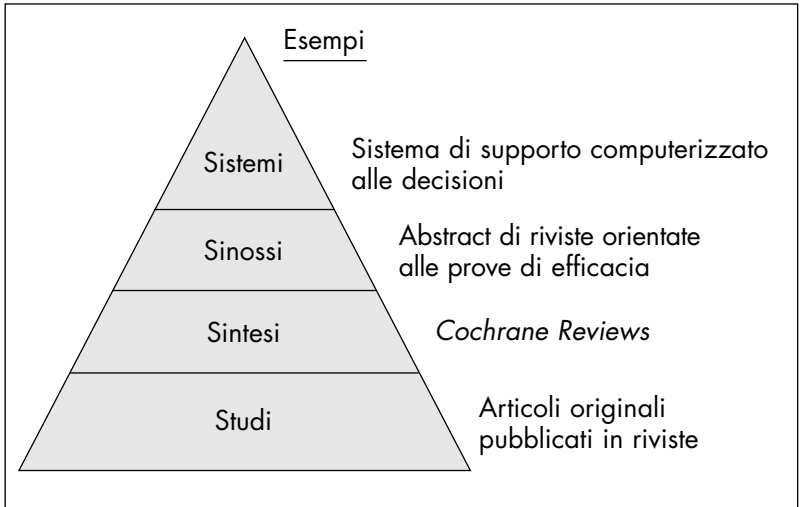
## ***2. Utilizzare l'approccio delle 4S per accedere alle informazioni concernenti le prove di efficacia\****

Le risorse pratiche a supporto delle decisioni nell'assistenza basata sulle prove di efficacia sono in rapida evoluzione. Nuovi e migliori servizi sono stati creati e sono in fase di creazione, attraverso la combinazione di forze rappresentata dal numero sempre maggiore di importanti studi clinici e di sintesi più consistenti, riguardanti le prove di efficacia, nonché da servizi di sinossi e da sistemi e tecnologie migliori, per quanto riguarda la gestione delle informazioni. Potete procurarvi i dati migliori e le conoscenze più attuali utilizzando i servizi più evoluti di informazioni concernenti gli argomenti di vostro interesse.

La figura 2.1 presenta una struttura gerarchica di tipo 4S, con alla base "studi" originali, sopra a tale base le "sintesi" (revisioni sistematiche) di prove, seguite da "sinossi" di studi e di sintesi e, infine, a un livello di evoluzione massimo, dai "sistemi" informativi concernenti le prove di efficacia. *Dovreste incomin-*

\* Per gentile concessione dell'American College of Physicians, questa parte si basa in modo sostanziale sul seguente testo: Haynes RB. Of studies, summaries, synopses, and systems: the 4S evolution of services for finding current best evidence [editorial]. ACP J Club 2001; 134: A11-3 (Evid Based Med 2001; 6: 36-8).

**Figura 2.1** - L'organizzazione delle prove derivanti dalla ricerca secondo il criterio delle 4S



ciare la vostra ricerca delle migliori prove di efficacia partendo dal livello più alto in cui sono disponibili le risorse relative ai problemi che vi spingono alla ricerca. I dettagli di come farlo sono i seguenti.

### *Sistemi*

*Il sistema ideale.* Un perfetto sistema di informazioni cliniche basate sulle prove di efficacia dovrebbe integrare, comprendere e riassumere concisamente tutti i dati pertinenti e importanti della ricerca, collegando automaticamente, attraverso una cartella clinica elettronica, il caso clinico specifico con le informazioni pertinenti. Noi allora consulteremo il sistema (in realtà, saremmo indotti dal sistema alla consultazione) ogni volta che viene rivista la cartella clinica. Le informazioni contenute nel sistema sarebbero basate su un esplicito processo di revisione per trovare e valutare le nuove prove di efficacia non appena pub-

blicate; tale sistema dovrebbe essere successivamente aggiornato in modo attendibile e tempestivo ogni volta che risultino disponibili nuovi dati della ricerca. Il medico e il paziente potrebbero, dunque, sempre beneficiare delle migliori prove di efficacia disponibili.

È importante osservare che un tale sistema non direbbe, a chi è chiamato a decidere, che cosa fare. Questi giudizi devono tenere conto dei dati offerti dal sistema, ma anche delle circostanze specifiche del caso clinico e dei desideri del paziente.<sup>2</sup> Il ruolo del sistema consisterebbe nel garantire che le prove complessive della ricerca, riguardanti il problema del paziente, siano immediatamente consultabili. Inoltre, per rendere il più veloce possibile l'uso del sistema, il nostro primo punto di interazione dovrebbe essere una breve *sinossi*; ma dovrebbero essere offerti anche collegamenti alle *sintesi* e, da queste, agli *studi* originali, così da permetterci di approfondire ogni argomento, secondo le nostre necessità, verificando l'accuratezza, l'aggiornamento e i dettagli delle *sinossi*.

*L'attuale stato dell'evoluzione.* Gli attuali sistemi non raggiungono ancora questo livello di perfezione, ma esistono già modelli di produzione per alcune parti di tali sistemi. Mediante studi randomizzati si è dimostrato che i sistemi di cartelle cliniche elettroniche, associati a un supporto decisionale mediato dal computer, sono in grado di migliorare il processo e, talvolta, l'esito dell'assistenza clinica.<sup>3</sup> Tuttavia, tali sistemi coprono un numero limitato di problemi clinici, non sono necessariamente basati sulle migliori prove di efficacia disponibili e sono, soprattutto, "fatti in casa" e, dunque, non facilmente trasferibili nella maggior parte dei contesti operativi.

Esistono alcuni modi per fare qualcosa, in attesa che le migliori e più aggiornate prove di efficacia siano integrate nell'ambito delle cartelle cliniche elettroniche; sono, infatti, facilmente disponibili alcuni sistemi eccellenti, seppure meno sviluppati. *Clinical Evidence* del BMJ Publishing Group è, in questo momento, quel-



lo che dà il “la” (<http://www.clinicalevidence.com>,\* e, come titolo separato, in Ovid).\*\* Attualmente, *Clinical Evidence* comprende solo prove utili al trattamento di un ambito di questioni cliniche relativamente limitato, sebbene in espansione. L’American College of Physicians (ACP) mette a disposizione PIER (*Physician’s Information and Education Resource*; risorsa informativa e formativa per il medico); si tratta di un testo on line riservato ai membri dell’ACP (<http://pier.acponline.org/index.html>), e pertanto esplicitamente finalizzato alla medicina interna e a quella di base. *UpToDate*,<sup>4</sup> su CD-ROM e sul web (<http://www.uptodate.com>), viene aggiornato trimestralmente, presenta un’estesa bibliografia e offre abstract di MEDLINE per gli argomenti più importanti. Ciò fornisce all’utente, quanto meno, una possibilità di datare e di valutare le prove a sostegno di qualche affermazione di interesse. *ACP Medicine* (precedentemente *Scientific American Medicine*)<sup>5</sup> fornisce anch’essa estesi riferimenti legati ai suoi contenuti e, nella sua versione su Internet (<http://www.acpmedicine.com/>) offre in più i collegamenti alle citazioni e agli abstract di MEDLINE, come pure di altre risorse web. *Harrison’s Principles of Internal Medicine*,<sup>6</sup> disponibile in diversi formati (<http://www.harrisonsmed.com/>), ha aggiornato i propri dati e offre, oggi, molti più riferimenti e abstract nella sua versione web, sebbene l’estensione dei riferimenti bibliografici sia ancora assai limitata e la maggior parte del testo sia aggiornata solamente una volta ogni tre anni. Contenuti clinici più specializzati sono offerti in *Evidence Based on Call* (<http://www.eboncall.org/content.jsp.htm>), *Evidence Based Pediatrics and Child Health* (<http://www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/pediatrics/default.asp>) ed *Evidence Based Cardiology* (<http://www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/cardiology/default.asp>).

\* Nel mondo selvaggio di Internet, gli indirizzi spesso cambiano. Se questo o un qualsiasi altro indirizzo riportato nel presente volume (ultimo accesso, luglio 2007) non risultasse valido, basterà inserire il titolo della pubblicazione sull’apposita maschera del motore di ricerca Google ([www.google.com](http://www.google.com) o [www.google.it](http://www.google.it)) per trovare, con ogni probabilità, l’indirizzo nuovo.

\*\* Domandate al vostro bibliotecario. Ovid serve le biblioteche di molti ospedali e università; tuttavia la vostra biblioteca potrebbe non essere abilitata alla fruizione di *Clinical Evidence*. In tal caso, potete educatamente chiedere che venga sottoscritto l’abbonamento.

Stiamo attendendo di poter disporre di un numero ancora maggiore di testi analoghi entro breve tempo, ma occorre fare attenzione al fatto che essi sono in una fase di transizione. È importante valutare se la considerazione sistematica delle prove promessa nel loro titolo e nell'introduzione sia effettivamente corrispondente al contenuto. Purtroppo, il termine "basato sulle prove di efficacia" è stato adottato da molti editori e autori senza un'onesta e reale intenzione di offrire contenuti corrispondenti. Pertanto, il vostro primo compito, nel ricercare sistemi legati alle prove di efficacia, è di cercare testi e siti web che:

- siano sottoposti a una revisione almeno una volta ogni anno: ciascun capitolo o sezione deve avere la data della revisione più recente;
- selezionino e valutino gli aspetti legati alle prove di efficacia in un modo esplicito: la sezione introduttiva del testo dovrebbe offrire una precisa e riproducibile descrizione della procedura utilizzata;
- citino le prove a sostegno delle affermazioni riguardanti l'assistenza clinica: i lettori possono pertanto risalire alle fonti originali per i dettagli e possono, inoltre, facilmente stabilire la data di pubblicazione dei materiali citati a supporto di determinate affermazioni.

Nessuno dei sistemi descritti sopra è integrato con cartelle cliniche elettroniche; nondimeno, la loro fruizione può avvenire sui medesimi computer sui quali girano i programmi e i dati delle cartelle cliniche elettroniche, in modo che, per trovare i dati della letteratura, non sia necessario andare troppo lontano. Perfino quando le migliori prove derivanti dalla ricerca sono immediatamente giustapposte alle cartelle cliniche, però, collegare la corretta informazione con specifici problemi richiede la comprensione e la conoscenza dei principi dell'assistenza basata sulle prove di efficacia e l'uso di abilità e giudizio critico nell'utilizzazione di tali risorse. Fortunatamente, queste difficoltà sono considerevolmente ridotte dai sistemi d'informazione emergenti.

I portali Internet offrono un particolare servizio di “supermercato delle 4S” riguardante l’accesso alle informazioni basate su prove di efficacia. Ovid, per esempio, offre l’accesso a un’enorme raccolta di testi, riviste e database, tra cui sistemi quali *Clinical Evidence*. *Evidence Based Medicine Reviews* (EBMR) di Ovid va più avanti, offrendo accesso a *Cochrane Library*, *ACP Journal Club*, il *Database di Abstracts of Reviews of Evidence* (DARE) e MEDLINE, tutti in un formato integrato che permette di tracciare il percorso a partire, per esempio, da un articolo completo originale fino a una sinossi che lo descrive e, successivamente, a una sintesi (revisione sistematica) in cui esso è incorporato e ad altri articoli sul medesimo argomento.

I sistemi menzionati sono solo alcuni di quelli oggi disponibili. Se la vostra disciplina non compare in questo capitolo, consultate l’elenco più completo nel CD-ROM allegato al volume, oppure provate SCHARR (<http://www.shef.ac.uk/scharr/ir/netting/>) o Google ([www.google.com](http://www.google.com); inserendo nella maschera di ricerca “evidence-based” o “prove di efficacia” seguito dalla vostra disciplina).

### *Sinossi*

Quando per un problema clinico non esistono informazioni, allora le *sinossi* dei singoli studi e revisioni sono, nell’ordine, la migliore risorsa da usare. Quale medico molto impegnato ha tempo di usare le risorse dell’EBM se queste sono presentate nella loro forma originale o, perfino, come dettagliate revisioni sistematiche? Sebbene gli articoli dettagliati e le revisioni sistematiche siano essenziali mattoni da costruzione, sono spesso troppo pesanti per essere sollevati in corsa. La perfetta sinossi di una revisione o di uno studio originale dovrebbe offrire soltanto, e in modo esatto, le informazioni necessarie a sostenere un’azione clinica. Il titolo dichiarativo di ciascun abstract, che compare in *ACP Journal Club* e in *Evidence Based Medicine* (descriveremo queste riviste orientate all’EBM più avanti, in questo capitolo) rappresenta un tentativo in tal senso; per esempio,

“Revisione: l’eparina a basso peso molecolare è efficace e sicura nelle sindromi coronariche acute”. In alcuni casi, questo titolo offre abbastanza informazioni per consentire, a chi deve prendere una decisione, sia di agire (posta una familiarità con la natura dell’intervento e con le sue alternative) sia di andare a cercare ulteriori dettagli i quali, nel caso di una sinossi ideale, sono immediatamente disponibili. L’abstract completo per quest’argomento si trova in *ACP Journal Club*, con abstract e commento in una pagina,<sup>7</sup> accessibile nella forma a stampa originaria oppure in formato elettronico. L’accesso elettronico è, in fin dei conti, il miglior modo per utilizzare tutte queste risorse.

### *Sintesi*

Se sono necessari ulteriori dettagli o non riusciamo a individuare alcuna sinossi, allora potremo avvalerci dei database delle revisioni sistematiche (*sintesi*), in particolare *Cochrane Library*, disponibile sia in CD-ROM pubblicati trimestralmente, sia su Internet (<http://www.cochranelibrary.com/>) sia come servizio EBMR del portale Ovid. Questi riassunti sono basati su ricerche esaustive delle prove di efficacia, su esplicite revisioni scientifiche di studi trovati nel corso della ricerca, sulla raccolta sistematica delle prove, con lo scopo di fornire un chiaro segnale circa gli effetti di un intervento in ambito sanitario, nella misura consentita dalle prove di efficacia accumulate. *Cochrane Reviews* si concentra prevalentemente sugli interventi preventivi o terapeutici aggiornati, ma recentemente ha dato la propria “benedizione” ai creatori di revisioni che si occupano delle prove relative ai test diagnostici. Dopo il successo di *Cochrane Collaboration*, il numero di revisioni sistematiche nella letteratura medica è cresciuto vertiginosamente, negli ultimi anni. Se *Cochrane Library* non possiede una revisione sull’argomento che v’interessa, varrà la pena di consultare MEDLINE. Ancora meglio, presso EBMR, in Ovid, è disponibile una soluzione di acquisto unica, sia per *Cochrane* sia per revisioni sistematiche diverse da *Cochrane*. Tornando al caso dell’eparina a basso peso moleco-

lare nelle sindromi coronariche acute, una ricerca sulla raccolta integrata in Ovid, che include *ACP Journal Club*, *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR) e DARE, utilizzando i termini “sindromi coronariche acute” ed “eparina a basso peso molecolare”, ha trovato sette risultati, tra cui uno, recentemente aggiornato, di *Cochrane Review* (sintesi) e tre di *ACP Journal Club* (sinossi) ad esso collegati.

### *Studi*

Occorre tempo per riassumere le nuove prove; i sistemi, le sinossi e le sintesi, dunque, seguono necessariamente la pubblicazione di *studi* originali, di solito di almeno sei mesi e, talora, di anni. Se ogni altra “S” fallisce (ovvero non esistono sistemi, sinossi o sintesi con chiare risposte alla vostra domanda) allora è il momento di andare a cercare gli studi originali. Cercarli nelle riviste stampate, in cui essi sono riportati integralmente, come abbiamo visto, è un’impresa generalmente senza speranza, ma gli studi possono essere individuati con relativa efficacia in Internet, in diversi modi. Se non sapete quale database sia migliore ai fini della vostra domanda, potete far ricorso ai cosiddetti metamotori di ricerca orientati alle questioni mediche, i quali sono in grado di mettere insieme l’accesso a un certo numero di servizi basati sul web. Almeno uno di questi motori di ricerca è attento alla qualità delle prove: si tratta di SUMSearch (<http://sumsearch.uthscsa.edu/>). Nondimeno, dobbiamo valutare quanto viene identificato da tale ricerca, con lo scopo di stabilire se ricada nello schema presentato qui. Per molti dei materiali non sarà così, specialmente, quando la facilità di accesso è a scapito della qualità.

Vi sono, inoltre, almeno due livelli di database basati sulle prove di efficacia da utilizzare per una ricerca diretta: quelli specializzati e quelli generali. Se l’argomento ricade nelle aree della medicina interna, della medicina di base, dell’infermieristica o delle discipline legate alla salute mentale, allora sono da consigliare *ACP Journal Club* ([www.acpjc.org](http://www.acpjc.org), in precedenza *Best Evidence*), *Evidence Based Medicine* (<http://ebm.bmj.com/>),

*Evidence Based Nursing* (<http://ebn.bmj.com/>) ed *Evidence Based Mental Health* (<http://ebmh.bmj.com/>), i quali, ciascuno per le proprie aree di interesse, offrono servizi specializzati e basati sulle prove di efficacia, presentando abstract di articoli valutati sulla base del loro merito scientifico e della loro pertinenza clinica. Se una ricerca riguarda un trattamento, sarà utile consultare *Cochrane Library* che comprende il *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, disponibile anche come parte di EBMR nel portale Ovid, dov'è integrato con *ACP Journal Club* e *DA-RE*. Ma tutti questi servizi sono soggetti ai limiti di tempo necessari per il riassunto dei dati trattati, ai quali si somma, per quanto riguarda il portale Ovid, il tempo per l'invio sul sito e l'implementazione generale.

Per gli articoli originali e le revisioni “fresche di stampa”, lo stesso servizio MEDLINE è accessibile gratuitamente (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>), e la Clinical Queries screen (schermata delle query cliniche, disponibile come un menu sulla schermata principale di PubMed o direttamente all'indirizzo <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query/static/clinical.html>) offre dettagliate strategie di ricerca per contenuti clinici riguardanti terapia, diagnosi, prognosi, formulazione di previsioni cliniche, eziologia, aspetti economici e revisioni sistematiche.

Queste strategie di ricerca sono state recentemente aggiornate e incorporate nel Clinical Queries screen, in modo che non debbano essere ricordate dall'utente. Potete usare la strategia di ricerca “sensibile” se volete raggiungere ciascun articolo che potrebbe avere a che fare con la vostra domanda. In alternativa, potete usare la strategia di ricerca “specificata” se volete “poche ma buone voci bibliografiche” e non avete tempo di andare a spulciare le citazioni in modo da poter escludere quelle che non sono di vostro interesse.

Queste strategie di ricerca possono anche essere eseguite in sistemi privati che comprendono anche il database di MEDLINE, sebbene si richieda qualche trasposizione della sintassi di ricerca, che è specifica di ciascun sistema. Nella tabella 2.1 è pre-

sentato un riassunto delle migliori strategie, ottimizzate per il motore di ricerca del portale Ovid.

Se, ancora una volta, non avete avuto fortuna e l'argomento è, diciamo, un nuovo trattamento (quello di cui vi ha chiesto notizie uno dei vostri pazienti, ma che voi non conoscete ancora, per esempio) allora potete provare con Google (<http://www.google.com>). Si tratta di un motore di ricerca incredibilmente veloce, mediante il quale potete raggiungere una singola monografia in pochi secondi e trovare pagine in cui il produttore di un determinato presidio terapeutico ne vanta le caratteristiche, fornendo anche informazioni dettagliate circa gli effetti indesiderati, le controindicazioni e le modalità di prescrizione.

La home page di Google vi consente di aggiungere una barra di ricerca dello stesso motore al vostro browser. Google è il modo più veloce per raggiungere quasi qualsiasi servizio disponibile su Internet e di cui non avete il "segnalibro" nel vostro browser. Fra tali servizi, anche tutti quelli indicati nel presente testo, che siano accessibili attraverso il web.

**Tabella 2.1** - Strategie di ricerca per il reperimento delle prove in MEDLINE a partire dal portale Ovid

Tipo di strategia	Strategia Ovid	Sensibilità (%)	Specificità (%)
<b>Terapia</b>			
Sensibilità elevata	clinical trial.mp. OR clinical trial. pt. OR random:. mp. OR tu.xs	99	70
Specificità elevata	randomized controlled trial.pt. OR randomized controlled trial.mp	93	97
Bilancio ottimale	randomized controlled trial.pt. OR randomized.mp. OR placebo.mp.	96	95

(Segue)

(Segue) **Tabella 2.1**

<b>Tipo di strategia</b>	<b>Strategia Ovid</b>	<b>Sensibilità (%)</b>	<b>Specificità (%)</b>
<b>Diagnosi</b>			
Sensibilità elevata	sensitiv:.mp. OR diagnos:.mp. OR di.fs.	98	74
Specificità elevata	specificity.tw.	64	98
Bilancio ottimale	sensitiv:.mp. OR predictive value:.mp. OR accurac:.tw.	93	92
<b>Prognosi</b>			
Sensibilità elevata	incidence.sh. OR exp mortality OR follow-up studies.sh. OR mortality.sh. OR prognos:.tw. OR predict:.tw. OR course:.tw.	90	80
Specificità elevata	prognos:.tw. OR first episode.tw. OR cohort.tw.	52	94
Bilancio ottimale	prognosis.sh. OR diagnosed.tw. OR cohort:.mp. OR predictor:.tw. OR death.tw. OR exp model, statical	83	84
<b>Guide di previsione clinica</b>			
Sensibilità elevata	predict:.mp. OR scor:.tw. OR obser:mp.	96	79
Specificità elevata	validation.tw. OR validate.tw.	54	99
Bilancio ottimale	predict:tw. OR validat:.mp. OR develop.tw.	90	90

(Segue)



(Segue) **Tabella 2.1**

<b>Tipo di strategia</b>	<b>Strategia Ovid</b>	<b>Sensibilità (%)</b>	<b>Specificità (%)</b>
<b>Revisioni</b>			
Sensibilità elevata	review.pt. OR meta analys.mp,pt. OR tu.xs.	98	69
Specificità elevata	search strategy.tw.	59	99,9
Bilancio ottimale	review.pt. OR meta-analysis:.tw. OR cochrane.tw.*	93	92
Per utilizzare queste strategie di ricerca in Ovid includere i termini dell'argomento clinico per la vostra ricerca in una riga, digitare la strategia di ricerca appropriata riportata in tabella, su una seconda riga, quindi inserire "1 AND 2" nella terza riga.			

\* [N.d.T.] Le espressioni in inglese che rappresentano parti di una sintassi di ricerca nel portale/database devono essere utilizzate come tali, in inglese. L'inglese è la lingua utilizzata nelle risorse qui considerate e le espressioni sono lasciate in originale proprio perché si tratta di "comandi" (alla stessa stregua di operatori booleani come AND e OR).

Seguono le traduzioni di alcuni termini che devono essere usati in inglese ai fini delle ricerche accanto alle spiegazioni di alcuni operatori di ricerca. In ogni caso, oggi Ovid fornisce tutte le indicazioni necessarie per l'uso del portale.

Clinical trial = studio clinico; Random = casuale; Randomized controlled trial = studio randomizzato e controllato; Sensitivity = sensibilità; Diagnosis = diagnosi; Specificity = specificità; Incidence = incidenza; Mortality = mortalità; Prognosis = prognosi; First episode = primo episodio; Cohort = coorte; Course = decorso; Predictor = elemento predittivo, di previsione; Death = morte; Model/models = modello/modelli; Statistical = statistico; Validation = validazione, convalida; Meta-analysis = metanalisi; Search strategy = strategia di ricerca.

- .fs. floating subheading (aspect of topic): not always attached to Medical Subject Heading (MeSH term) being searched  
sottotitolo fluttuante (aspetto di un argomento): non sempre allegato al titolo dell'argomento medico ricercato (Medical Subject Heading; MeSH term)
- .xs. exploded subheading: group of related subheadings  
sottotitolo esploso: gruppo di sottotitoli correlati
- .pt. publication type  
tipo di pubblicazione
- .tw. textword search: searches word or phrase in article titles and abstracts  
termine di ricerca: cerca una parola o una frase in titoli di articoli e abstract
- \$ truncation symbol: any number of characters may follow  
simbolo di troncamento: indica che può seguire qualsiasi numero di caratteri

(Segue N.d.T.)

### 3. Organizzare l'accesso ai servizi di informazione basati sulle prove di efficacia

Vale la pena di sottolineare che quasi tutte le risorse appena menzionate sono disponibili via Internet. Il valore aggiunto dell'accesso ai servizi attraverso Internet è considerevole, comprendendo i collegamenti ad articoli di riviste completi, alle informazioni sui pazienti, a testi complementari. Per essere in grado di servirvi appieno di tutto ciò, dovete trovarvi in un ambiente, come una biblioteca medica, un ospedale, una clinica, in cui siano state ottenute tutte le necessarie autorizzazioni; ancora meglio è avere a disposizione un'autorizzazione (attraverso un server proxy) per l'accesso, indipendentemente dall'organizzazione cui appartenete (università, ospedale o associazione professionale) in modo che possiate utilizzare questi servizi dovunque siate in grado di collegarvi a Internet.

Un pacchetto tipo di servizi per i professionisti dell'area sanitaria potrebbe comprendere una raccolta Ovid di articoli completi di riviste, EBMR, *Clinical Evidence* e *ACP Medicine*, oltre a MD Consult, Stat!Ref e a una licenza separata per il servizio *UpToDate*.

Dovete informarvi presso la vostra università, presso la scuola professionale, l'ospedale o la biblioteca clinica di riferimento, per sapere quali licenze sono disponibili e come potete utilizzarle. Se non avete accesso a istituzioni locali, potete comunque essere fortunati a seconda del paese in cui vivete. Per esempio, il servizio sanitario nazionale britannico mette a disposizione un ampio repertorio di informazioni dedicate sia agli operatori professionali della salute sia al pubblico in genere, aventi per oggetto l'EBM e altri argomenti. Questa risorsa è raggiungibile attraverso la National

---

(Segue N.d.T.)

- / follows valid Medical Subject Headings (MeSH terms)  
segue un valido "titolo dell'argomento medico ricercato" (Medical Subject Heading; MeSH term)
- exp explode: includes narrower subject headings related to Medical Subject Heading (MeSH term) being searched  
esplosi: include titoli più ristretti riguardanti il soggetto o correlati al titolo dell'argomento medico ricercato (Medical Subject Heading; MeSH term)

Library for Health (NLH, <http://www.library.nhs.uk/>). In Australia e nei paesi dell'America Latina è invece libero l'accesso alla *Cochrane Library*. Inoltre, molte associazioni professionali offrono accesso ad alcune delle risorse citate a prezzi ridotti.

Non date per scontato che la vostra istituzione o la vostra associazione professionale facciano delle scelte orientate all'EBM in merito alle pubblicazioni e ai servizi offerti. Dovreste essere voi a decidere quali servizi sono necessari per il vostro lavoro clinico e, quindi, verificare se la vostra istituzione li abbia effettivamente scelti per offrirli ai propri membri. In caso contrario, potrete richiederli. In questo caso, dovrete essere preparati a indicare quale servizio informativo potrebbe essere sostituito. Il bilancio delle biblioteche attualmente è in pareggio, nel migliore dei casi. Le interruzioni degli abbonamenti riguardano più facilmente le riviste di costo elevato ma con un indice di *impact factor* minore. Se chiederete pubblicazioni, nell'ambito della vostra disciplina clinica, che si trovano al più basso livello della scala dell'EBM, esse saranno percepite come un elemento di perdita complessiva, a differenza di riviste di prezzo elevato preferite dai nostri colleghi in altre discipline.

Anche se vivete in un paese con scarse risorse, non disperate! Esiste un programma, denominato Health Internetwork Access to Research Initiative (HINARI, <http://www.who.int/hinari/en/>) che offre accesso istituzionale a un ampio ambito di riviste e di testi per un costo molto basso o nullo.

Se siete da soli, non avete un computer, non potete permettervi di abbonarvi a riviste, ma avete accesso a una biblioteca pubblica con un computer collegato a Internet, siete ancora fortunati. In Internet, l'accesso libero a informazioni di elevata qualità concernenti l'EBM è abbondante; a cominciare da PubMed con i suoi collegamenti a testi completi, per seguire con riviste ad accesso libero, come BioMed Central (<http://www.biomedcentral.com/>) e Public Library of Science (<http://www.plos.org/>).

Vi sono, inoltre, le molte risorse legate all'EBM disponibili attraverso SCHARR (<http://www.shef.ac.uk/scharr/ir/netting/>) ed elenchi nel CD-ROM allegato a questo volume. Fate attenzione,

tuttavia, poiché utilizzare i servizi gratuiti di Internet richiede impegno per trovare e valutare le informazioni; le informazioni gratis di elevata qualità nel campo dell'EBM sono davvero poche su Internet, al di fuori delle risorse specializzate menzionate sopra. Il motivo è semplice: è molto più facile ed economico produrre informazioni di bassa qualità piuttosto che informazioni di elevata qualità. Nondimeno, vi sono molte fonti gratuite di informazioni attendibili sul web a cominciare da PubMed.

#### ***4. È il momento di cambiare il modo di cercare le migliori prove di efficacia?***

Confrontate l'approccio 4S con il modo in cui adesso ricercate le prove di efficacia. È tempo di rivedere le vostre tattiche? Se, per esempio, vi sorprende che MEDLINE non occupi una posizione elevata nella classifica delle risorse coerenti con le 4S, per il reperimento di prove di efficacia aggiornate, allora questa comunicazione sarà servita. Le risorse EBM sono migliorate nel tempo e le ricerche possono diventare molto più rapide e soddisfacenti se le caratteristiche della vostra domanda sono coerenti con quelle di uno dei servizi più evoluti.

Con ciò non si vuole disprezzare MEDLINE, che continua a costituire uno dei principali modi di accesso agli studi e alle revisioni che formano i fondamenti di tutte le altre raccolte di database specializzate indicate sopra. Nondimeno, si possono ottenere grandi risultati acquisendo familiarità con queste nuove risorse e usandole ogni volta che si presenta la giusta domanda clinica.

Un altro modo per organizzare le vostre informazioni richiede un processo che si potrebbe indicare come "suggerire, tirare, spingere". La prima caratteristica corrisponde al livello più elevato delle "S": i "sistemi". La vostra interazione con una cartella clinica elettronica o con un servizio EBM riguardante la diagnosi o la terapia farmacologica dovrebbe suggerire se una caratteristica del vostro paziente corrisponde a una linea-guida basata sulle prove di efficacia che non avete ancora inserito nel piano di trattamento. Come si è detto sopra, tali sistemi non sono ampiamente disponibili attualmente, sebbene le cose stiano cambiando.

“Tirare” corrisponde ai tre livelli inferiori dell’approccio 4S: andate a caccia di prove per “tirare a voi” i dati dalle risorse disponibili. “Spingere” si riferisce al fatto di avere i dati circa le prove di efficacia inviati presso di voi. Controllare tutto ciò costituisce l’argomento del prossimo paragrafo.

## **Come trattare le prove che vi raggiungono: l’aggiornamento efficiente**

### *1. Disdire gli abbonamenti alle riviste che riportano gli articoli completi*

Tentare di tenersi aggiornati nella pratica clinica leggendo le riviste che riportano articoli completi è veramente un’attività senza speranza. In un’ottica EBM, per un ampio spettro disciplinare come quello della medicina generale, il numero di articoli che bisognerebbe leggere per trovarne uno che soddisfi i criteri di base della qualità e della pertinenza va da 86 a 107 nel caso delle cinque più importanti riviste generali che riportano articoli completi.<sup>8</sup> Il che significa, diciamo impiegando due minuti per articolo, che occorrono circa tre ore per trovarne uno che possa fungere da base per un atto clinico. Inoltre, può trattare argomenti vecchi, oppure fornire prove del tipo “lo faccio anch’io” circa un’altra statina, o può non essere utile per voi, in quanto avete dato un’impronta specialistica alla vostra vita professionale. Dovreste rinunciare ai vostri abbonamenti alle riviste tradizionali. Ciò vi farà risparmiare tempo ma non necessariamente denaro, poiché dovrete investire in risorse migliori per tenervi aggiornati (si veda più avanti).

### *2. Investire in riviste orientate alla medicina basata sulle prove di efficacia e in servizi on line*

Un numero crescente di periodici riassume le migliori prove di efficacia presenti nelle riviste tradizionali selezionandole secondo espliciti criteri di merito, offrendo abstract strutturati dei migliori studi e commenti di esperti circa il contesto degli studi e

l'applicabilità clinica dei loro risultati. Tra queste riviste sinottiche figurano *ACP Journal Club*, *Evidence Based Medicine*, *Evidence Based Mental Health*, *Evidence Based Nursing*, *Evidence Based Health Care Policy and Practice*, *Evidence Based Cardiovascular Medicine* e alcune altre. Questo tipo di riviste fa ciò che le riviste tradizionali vorrebbero fare: selezionare i migliori studi e reperire i migliori articoli di tutte le riviste pertinenti, riunendoli in un'unica sede.

Le riviste tradizionali non riescono a farlo poiché pubblicano solamente gli articoli che gli autori hanno scelto di inviare loro.

Se trovate articoli su un argomento di rilevante interesse per voi, e questi compaiono in una rivista alla quale voi (o l'istituzione presso cui lavorate) siete abbonati, allora potete spesso far ricorso a un certo numero di servizi accessori. Per esempio, ammettiamo che siate interessati all'articolo di EBM Online (<http://ebm.bmjournals.com/>) dal titolo: "Revisione: il trattamento protratto con antidepressivi riduce il tasso di recidive o di nuovi episodi di sintomi depressivi, indipendentemente dalla durata del trattamento prima o dopo la randomizzazione". Questa sinossi è linkata all'articolo integrale comparso su *The Lancet*, che potete così andare a leggere. Potete inoltre, con un clic: 1. essere informati quando nuovi articoli citano il lavoro di vostro interesse; 2. essere connessi alle sinossi simili in EBM Online o ad articoli simili in altre riviste dello stesso editore; 3. inviare il materiale per posta elettronica a un amico o a un collega; oppure: 4. scaricare la sinossi, così da caricarla sul vostro software di gestione delle citazioni. La sinossi è inoltre collegata all'abstract, presente in PubMed, dell'articolo originale; ciò comporta la possibilità di servirsi di diverse opzioni di PubMed, quali il richiamo ad "articoli correlati" e a collegamenti ad altri servizi.

Nella maggior parte dei casi, queste riviste di sinossi basate sulle prove di efficacia sono indirizzate ai medici di medicina generale. Se siete dei super-specialisti, potreste trovarvi nella necessità di costruire il vostro servizio di aggiornamento personale. Ciò è facilmente fattibile attraverso un servizio che

vi invia le prime pagine delle riviste pertinenti alla vostra attività gratuitamente, come nel caso di Cubby in MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/login.fcgi?call=0NTQw95KEIM-1pLA3kA7v3&callpath=QueryExt.Quer.last.Show>), oppure a pagamento attraverso *Current Contents*. Inoltre, i journal club dedicati alle varie specialità fioriscono sul web, come nel caso di PedsCCM *Evidence Based Journal Club* ([http://pedscem.org/EBJournal\\_Club\\_intro.php](http://pedscem.org/EBJournal_Club_intro.php)), *Family Practice Journal Club* (POEMS) (<http://www.info poems.com/>) e *Critical Care* (<http://ccforum.com>).

È difficile rintracciare tutti i nuovi servizi. Quelli di nostra conoscenza sono elencati nel CD-ROM e saranno mantenuti aggiornati sul sito web del nostro libro ([www.cebm.utoronto.ca](http://www.cebm.utoronto.ca)). SCHARR offre eccellenti collegamenti a molti altri servizi basati sulle prove ([www.shef.ac.uk/scharr/ir/netting](http://www.shef.ac.uk/scharr/ir/netting)).

## Percorrere il cammino

### CERCARE PROVE DI EFFICACIA PER RISOLVERE I PROBLEMI DEL PAZIENTE

Come in una gara di nuoto o di ciclismo, l'uso delle risorse riguardanti le informazioni basate sulle prove di efficacia si apprende nel modo migliore mediante esempi e nella pratica, non leggendo. Prendete carta e penna e occupatevi di tre argomenti per ciascuno dei problemi sottoindicati, prima di completare la lettura dal resto del capitolo:

1. La domanda chiave alla quale cercare una risposta (utilizzando le linee-guida del capitolo 1).
2. La miglior risposta al problema clinico che avete attualmente in mente (cercando di essere il più possibile quantitativi).
3. Le fonti di prove di efficacia (sia tradizionali sia d'avanguardia) che voi consultereste per trovare le risposte migliori.

## SCENARIO CLINICO

La signora Smothers, una contabile, è moderatamente obesa, ha 56 anni ed è una donna bianca con diabete di tipo 2 diagnosticato per la prima volta tre anni addietro. Viene da voi mostrando una certa agitazione. Ha saltato il precedente appuntamento ("è periodo di tasse") e non viene in clinica da oltre un anno. Sua sorella, di 55 anni, anche lei diabetica, è recentemente deceduta per un attacco cardiaco. La signora Smothers ha trovato alcune informazioni su Internet che le consentono di calcolare il proprio rischio di attacco cardiaco, ma non possiede alcuni dati necessari per il calcolo, tra cui il valore della colesterolemia e una determinazione recente dell'emoglobina A<sub>1c</sub>. Desidera il vostro aiuto per completare il calcolo e il vostro consiglio per ridurre il suo rischio.

La signora sta attualmente tentando di smettere di fumare, abitudine che ha da 25 anni. Segue un regime prescritto di dieta a basso contenuto calorico (senza alcun calo di peso nell'ultimo anno), di attività fisica (afferma di camminare 20 minuti una o due volte a settimana, nonostante la sua artrosi) e assume metformina alla dose di 2500 mg al giorno (qualche volta dimentica di prendere il farmaco, soprattutto quando salta i pasti). Il marito l'accompagna alla visita e interviene affermando che sua moglie assume anche, basandosi su informazioni apprese in Internet, vitamina E e betacarotene per diminuire il proprio rischio di cardiopatia.

Le occasionali determinazioni della glicemia a digiuno hanno rivelato valori fra 7 e 14 mmol/l (126-252 mg/dl). Nell'ultimo anno non è stata sottoposta a controlli oculistici né a vaccinazioni antinfluenzali. Attualmente non lamenta altri sintomi fisici, ma ammette di essere depressa da quando sua sorella è morta. In particolare, nega sintomi di dolore toracico, ictus o claudicazione. All'esame obiettivo, la paziente risulta pesare 98 kg per 172 cm di altezza. La sua pressione arteriosa è 148/86 mmHg nel braccio sinistro, misurata due volte con un manicotto grande da adulto. Il resto dell'esame obiettivo (fondo dell'occhio, sistema cardiovascolare, torace, addome, cute, piedi e sensibilità) non compor- ta rilievi particolari.



Le domandate quale sistema di calcolo del rischio abbia trovato su Internet e la signora vi mostra la pagina che ha stampato. Le dite che controllerete quella pagina ed, entusiasticamente, pensate di proporle un regime più rigoroso, per portarla nella "zona verde" della glicemia, della pressione arteriosa e della colesterolemia. La paziente non è molto contenta della prospettiva di assumere altri farmaci, preferendo i "rimedi naturali", ma afferma di essere aperta alla discussione, soprattutto dopo che la sorella è morta. Desidera conoscere il proprio rischio di attacco cardiaco e in che misura può attendersi un beneficio da qualsiasi farmaco aggiuntivo che voi le potreste proporre. Le dite che sarete lieti di aiutarla a trovare le risposte che cerca, ma che dovete prescriverle nuove indagini di laboratorio e fissare un nuovo appuntamento fra due settimane. La signora Smothers non sembra molto contenta di dover aspettare, ma accetta la vostra spiegazione. Seguendo un'indicazione fornita recentemente dal vostro primario, ordinate una serie minima di analisi di laboratorio: emoglobina A<sub>1c</sub>, profilo lipidico, creatinina, rapporto microalbumina urinaria/creatinina ed elettrocardiogramma.

Prendete nota delle domande chiave che identificano i dati necessari per offrire alla paziente risposte chiare sui rischi circa la sua condizione e sui benefici del trattamento proposto. Quindi indicate le vostre migliori risposte prima della ricerca (rischiate!) e scegliete le fonti di prova che ritenete offrano le migliori prove di efficacia aggiornate, a sostegno delle risposte da dare a questa paziente.

Domanda:

La vostra risposta migliore:

Fonte iniziale delle prove:

A questo punto dovrete avere annotato la domanda chiave, la vostra risposta di partenza, le risorse che ritenete migliori per dare una risposta a queste domande. È il momento di provare a trovare effettivamente le risposte attraverso le strade che avete scelto, prendendo nota del tempo, della difficoltà, del costo in denaro e della vostra soddisfazione finale. Cercate di fare le cose con una certa velocità: riassumete, in 30 minuti o anche meno per ciascuna domanda, le migliori prove di efficacia che potete trovare. Potete anche saltare quest'esercizio, sperando che il resto di questo capitolo vi insegni come farlo senza sforzo. Ma c'è una certa saggezza nella massima secondo la quale "ogni cosa costa fatica". Investite almeno 30 minuti del vostro tempo su almeno una delle domande, prima di andare avanti.

Quanto segue è basato sull'approccio generale descritto in questo capitolo per identificare e utilizzare le risorse chiave basate sulle prove di efficacia. È importante osservare che può esserci più di una buona strada (per non parlare di una miriade di cattive strade) e che, a mano a mano che questo libro invecchierà, strade migliori saranno certamente disponibili. Infatti, molte, e migliori, risorse sono divenute disponibili dopo la pubblicazione della seconda edizione di questo libro, nel 2000, e anche quelle che già esistevano come EBMR, *Clinical Evidence* e *Cochrane Library* sono decisamente migliorate. Pertanto, uno dei fondamenti della capacità di assicurare un'efficiente assistenza basata sulle prove di efficacia è aggiornarvi sulla disponibilità, sugli scopi e sulla qualità delle nuove risorse direttamente pertinenti al vostro ambito professionale.

Se avete cercato prove di efficacia su questi problemi, confrontate ciò che avete fatto da soli con ciò che avete provato a fare seguendo i nostri suggerimenti. Se non avete ancora iniziato a cercare, vi poniamo una sfida: vedete se potete trovare una risposta migliore della nostra (noi abbiamo compiuto ricerche alla fine del 2003, ma non vi invidieremo una risposta migliore che abbiate potuto trovare dopo tale data!).

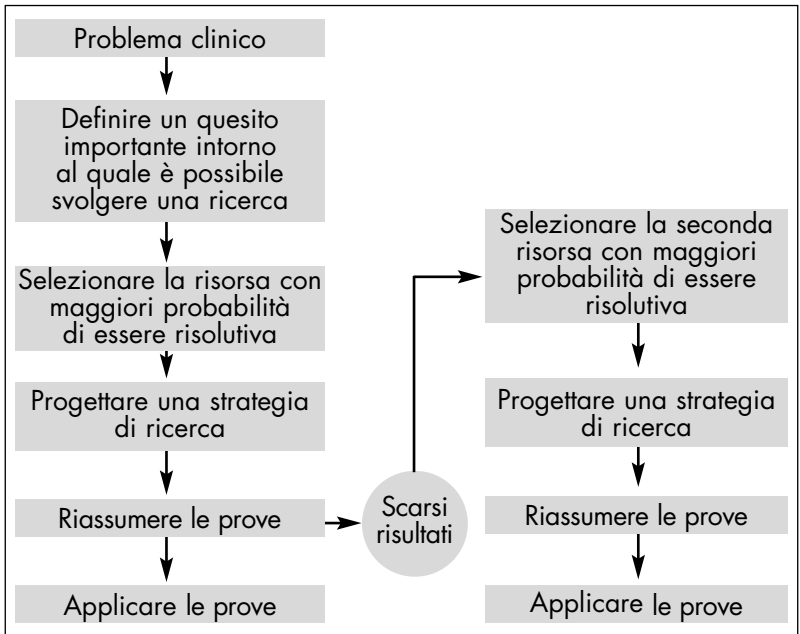
Aggiornamenti sulle strategie efficaci di ricerca, tra cui, in particolare, quelle create dai nostri lettori (se trovate una risposta

migliore, inviatela per posta elettronica, insieme alla strategia seguita, seguendo le indicazioni del nostro sito web) compariranno (con l'attribuzione della loro paternità) sul sito web di questo libro ([www.cebm.utoronto.ca](http://www.cebm.utoronto.ca)).

## ESEGUIRE LE FASI DELLA RICERCA

Le fasi fondamentali per acquisire le prove a sostegno di una decisione clinica sono presentate nella figura 2.2. Abbiamo proposto il problema clinico e vi abbiamo chiesto di fare il primo passo, definendo le domande cui trovare una risposta, in base a quanto illustrato nel capitolo 1. Consultatelo, se già non lo avete fatto. Segue il nostro tentativo circa l'esempio di cui sopra.

**Figura 2.2** - Strategia generale di ricerca



## Problema

Diabete di tipo 2 e rischio cardiovascolare correlato.

### *Fase 1. Rispondere ai quesiti clinici cui è possibile dare una risposta*

Le indagini diagnostiche hanno dimostrato che la paziente presenta emoglobina A<sub>1c</sub> 8,9%, microproteinuria e iperlipemia, con una colesterolemia totale pari a 6,48 mmol/l, LDL 3,4 mmol/l, HDL 0,9 mmol/l e trigliceridemia pari a 3,9 mmol/l. Con queste nuove informazioni, poniamo la seguente domanda: in una donna di 56 anni, con diabete mellito di tipo 2, microproteinuria, ipertensione e iperlipidemia, quali sono le prove concernenti l'aumento del rischio di complicanze cardiovascolari rispetto alla popolazione generale diabetica senza tali fattori di rischio (e, inoltre, il sistema di calcolo del rischio trovato su Internet dalla paziente offre una stima, basata su prove concrete, del rischio, nelle circostanze specifiche della paziente)? In una tale paziente, un controllo "stretto" di glicemia, pressione arteriosa, colesterolemia e proteinuria sarebbe in grado di ridurre morbilità e mortalità?

### *Fase 2A. Scegliere una fonte da cui trarre le prove di efficacia*

La fase 2A consiste nel decidere dove cercare. Poiché l'esempio nel presente capitolo è tratto dalla pratica della medicina interna, si farà principalmente riferimento alle fonti d'informazione migliori e più veloci attinenti a tale disciplina clinica, compresi i database bibliografici generali e specialistici, sia in forma stampata sia in forma elettronica.

Nella maggior parte dei casi, i mezzi elettronici con aggiornamenti periodici (specialmente su Internet, oppure con CD-ROM, di grande utilità nei casi in cui Internet non sia facilmente accessibile) stanno rendendo le fonti cartacee obsolete per la ricerca delle prove. I mezzi elettronici sono generalmente molto più accessibili, indicizzati in modo assai più vasto e approfondito e, cosa ancor più importante, hanno il vantaggio di essere molto più aggiornati di quanto non siano le risorse cartacee. Inoltre, la na-

tura ipertestuale e la stessa struttura di Internet permettono collegamenti illimitati a informazioni correlate e complementari. Pertanto, un buon computer (nostro o di qualcun altro) con un collegamento a Internet (o almeno un drive per CD-ROM) e una conoscenza operativa delle risorse basate sulle prove di efficacia sviluppate per la nostra disciplina clinica possono fare un'importante differenza circa la nostra pratica professionale basata sulle prove di efficacia.

### COME REGOLARSI CON LE PROVE CHE VI TROVANO

La prima quota di informazioni da considerare in questo caso rientra nella categoria generale delle "prove che vi trovano": come nel nostro caso, per esempio, i pazienti vengono spesso da voi con informazioni che vi invitano a commentare, così che è necessario avere un approccio efficiente alla valutazione di tutto il percorso da loro compiuto per reperire informazioni su Internet o tramite altri mezzi. Questa paziente ha portato con sé una pagina web che ha trovato attraverso Google (<http://www.betterdiabetescare.nih.gov/MAINtoolbox.htm>), e in questo modo è stato semplice esaminare a fondo la fonte. Questo sito web ha credenziali impeccabili, con materiale preparato nel quadro del National Diabetes Education Program con la sponsorizzazione dell'US National Institutes of Health, del National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases e dei Centers for Disease Control, senza pubblicità commerciale. Ciò non significa affermare che le informazioni siano necessariamente accurate e aggiornate, ma è molto più probabile che sia così rispetto a siti web che mancano di tali caratteristiche. Potete tirare un sospiro di sollievo, avendo incontrato una ricerca così facile.

In tale sito web sono presentati due criteri di calcolo del rischio di malattie cardiovascolari: uno proveniente dallo studio di Framingham, che può essere eseguito con una matita e un foglio di carta (<http://www.nhlbi.nih.gov/about/framingham/riskwom.pdf>), e l'altro (UKPDS Risk engine) elaborato in Gran Bretagna

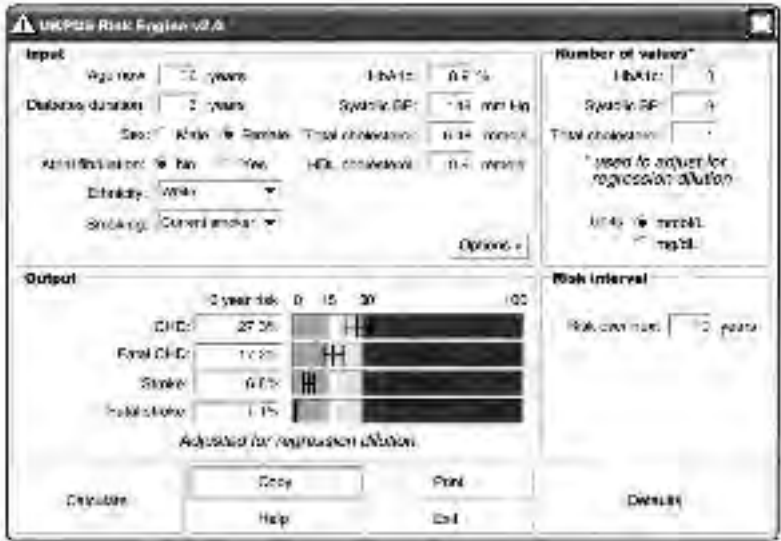
(<http://www.dtu.ox.ac.uk/index.php?maindoc=/riskengine>). Entrambi i criteri sono supportati da studi pubblicati.

Poiché il criterio di calcolo dello studio britannico è specificamente sviluppato per pazienti con diabete ed è più recente, procuratevi il relativo studio citato.<sup>9</sup> Dettagli in questo report indicano che i pazienti erano una “coorte iniziale” di 4540 individui con una nuova diagnosi di diabete mellito di tipo 2, seguiti per una media di oltre 10 anni, con uno stretto monitoraggio delle complicanze cardiovascolari e di altro genere, e con pochissimi pazienti perduti al follow-up o i cui dati non siano più reperibili. Come apprenderete nel capitolo 4, questa caratteristica significa che lo studio soddisfa i criteri di valutazione critica circa la validità degli studi diagnostici. Poi decidete di scaricare il calcolatore di rischio sul vostro computer e di usarlo voi stessi. Inserite i risultati di laboratorio della signora Smothers e la schermata si presenta come nella figura 2.3.

Dunque, la signora Smothers presenta un rischio assoluto sostanziale di andare incontro all’insorgenza di una coronaropatia durante il successivo decennio, ovvero il 27,3%. Anche il rischio di ictus è elevato. Come potete osservare, il sito web offre una versione del software di calcolo per computer palmare: scaricate anche quella, per un uso futuro nell’ambito della vostra attività clinica. Entrambe le versioni vi consentiranno di “giocare” con le percentuali, monitorando lo stato della vostra paziente nel tempo, a mano a mano che si avranno dei mutamenti nei risultati degli esami di laboratorio, stimando, inoltre, l’effetto degli interventi che modificano tali valori.

Per valutare la coerenza di questi risultati confrontate la procedura di cui sopra con il criterio di rischio basato sullo studio di Framingham. Si tratta del famoso studio svolto negli USA, basato su una coorte di 5345 persone inizialmente esenti da coronaropatie, che sono state seguite a cominciare dal 1971-74.<sup>10</sup> Solo il 3% circa dei partecipanti era affetto da diabete all’inizio dell’osservazione, ma non si precisava da quanto la malattia preesistesse all’inclusione nello studio in ciascuno dei casi considerati. Pertanto, questo stu-

**Figura 2.3** - Schermata del motore di ricerca UKPDS per la stima delle complicanze cardiovascolari



di non soddisfa i criteri di validità per la prognosi del diabete. Esso, tuttavia, soddisfa i criteri di base per la valutazione della validità delle indagini circa l'eziologia e i danni (trattati nel capitolo 6). Pertanto, siamo giustificati nel cercare i dati circa il rischio prognostico per pazienti come la nostra. Scegliamo il diagramma concernente la previsione del rischio di coronaropatie nel sesso femminile, in rapporto alla colesterolemia LDL. Date le sue caratteristiche e i suoi valori di laboratorio, il punteggio di rischio della paziente dovrebbe essere 19, associato a un rischio di cardiopatia nei successivi 10 anni superiore al 32%, vale a dire circa tre volte il rischio medio per il suo gruppo di età. Tutto ciò è rassicurante (statisticamente, se non clinicamente!) in quanto questa stima si trova al limite superiore del 95% dell'intervallo di confidenza (*confidence interval*, CI) del rischio stimato servendoci del calcolatore di rischio dello studio UKPDS. Il più basso valore del rischio, stimato secondo il criterio UKPDS, è coerente con il fatto che, in questo studio, i pazienti si trovavano in una fase più precoce del decorso del diabete, ma è an-

che legato al miglior trattamento del diabete e dei fattori di rischio cardiovascolari al momento in cui questo studio è stato condotto, negli anni Novanta, rispetto allo studio di Framingham, che è stato condotto durante gli anni Settanta e Ottanta.

## DOVE TROVARE LE MIGLIORI PROVE DI EFFICACIA

Per una donna della sua età, la signora Smothers si trova certamente in una condizione di alto rischio di un evento cardiocircolatorio o di un ictus negli anni a venire. Le prove che abbiamo potrebbero sembrare sufficienti per andare avanti, anzi, obbligatoriamente per intervenire. Ma la paziente ha chiesto di fornirle le prove della validità del nostro intervento (in confronto, diciamo, all'uso di integratori alimentari quali vitamina E e betacarotene, di cui il marito ci ha parlato). La domanda che abbiamo formulato circa l'intervento era la seguente: in una paziente come lei, il controllo "stretto" della glicemia, della pressione arteriosa, della colesterolemia e della proteinuria è in grado di ridurre la morbilità e la mortalità?

Servendoci dell'approccio delle 4S, noi abbiamo incominciato una ricerca in Ovid, il "supermercato delle 4S" e ci siamo diretti verso *Clinical Evidence*, un repertorio che integra le migliori prove di efficacia oggi disponibili con specifiche domande cliniche. Descritto in precedenza in questo capitolo, Ovid offre diverse risorse e database concernenti le prove di efficacia ed è attualmente uno dei più completi servizi "di aggregazione" circa le prove di efficacia, tra quelli disponibili. Ne consegue che esso sarà una risorsa principale nel caso volessimo scegliere una sola per il nostro "acquisto". Ciò non farà necessariamente di Ovid la migliore risorsa per una data domanda, ma certamente è il posto giusto per cominciare, se avete accesso a Ovid e non sapete esattamente quale sia la migliore fonte disponibile.

### ***Fase 2B. Eseguire la strategia di ricerca***

Utilizzando da casa l'accesso a Ovid della nostra biblioteca (mediante un proxy service; se già non avete impostato oppor-



tunamente il vostro computer, la home page della vostra biblioteca indicherà come fare), con un modem, abbiamo consultato *Clinical Evidence*, esplorato l'indice dei contenuti relativi alle malattie endocrine e trovato cinque sottoargomenti, due dei quali intitolati "Malattia cardiovascolare nel diabete" e "Controllo della glicemia nel diabete". Dal primo di questi argomenti siamo passati al riassunto degli interventi organizzati in tre categorie ("utili", "di probabile beneficio" e "di efficacia ignota"), seguiti da messaggi chiave. Fatto clic sul primo collegamento relativo a un trattamento utile, "Trattamento anti-ipertensivo" abbiamo trovato una tabella riassuntiva circa le prove di efficacia: "Prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari in soggetti con diabete: prove derivanti da revisioni sistematiche e studi randomizzati". Questa parte riassume diversi studi recenti con risultati qualitativi – compreso l'NNT, ovvero il numero di soggetti da trattare per evitare un evento indesiderato (si veda l'Appendice 2 per la definizione, se già non ne conoscete il significato) – mostrando il beneficio cardiovascolare dell'abbassamento della pressione arteriosa, della lipemia e della glicemia, come pure i benefici derivanti dalla prescrizione di acido acetilsalicilico. Messo un segnalibro abbiamo stampato una tabella per riferimento (si veda la tabella 2.2).

Tre minuti e la ricerca è fondamentalmente compiuta, eccetto che per un dettaglio: vi renderete conto, anche facendo una nuova ricerca nella versione italiana del sito (<http://aifa.clinev.it/>) che, entrando nell'indice dei contenuti e cliccando, per esempio, su "Malattie cardiovascolari" e poi su "Prevenzione delle malattie cardiovascolari nel diabete", la data di aggiornamento è novembre 2004. È un bene che la data dell'ultima ricerca sia stata inserita in ciascuna sezione di *Clinical Evidence*, ma non è un altrettanto buon segnale il fatto che questa sezione non sia stata aggiornata per tutto questo tempo. Tornando alla prima ricerca, anche se la tabella che abbiamo trovato appare più che sufficiente per andare avanti, potrebbe valere la pena di confrontare e verificare un'altra fonte. Ancora una volta cerchere-

**Tabella 2.2** - Riassunto delle prove per il trattamento del diabete e delle malattie correlate

Studio	Interventi	Tipo di studio	Durata (anni)	Esito	Dimensione del rapporto tra eventi e campione (%)			NNT	CI 95% per NNT
					Intervento	Controllo			
<b>Farmaci anti-ipertensivi</b>									
UKPDS	Controllo stretto della pressione arteriosa (150/ 85) con captopril o atenololo vs controllo meno rigido (180/ 105)	RCT	8,4	Infarto acuto del miocardio (fatale o no), ictus eventi vascolari periferici	107/758 (14%)	83/390 (21%)		14	Da 9 a 35
					38/758 (5,0%)	34/390 (8,7%)		27	Da 18 a 116
					8/758 (1,1%)	8/390 (2,1%)		ND	ND
<hr/>									
HOT	Felodipina e ACE-inibitore o betabloccante, con tre diversi obiettivi di controllo della pressione arteriosa	RCT	3,8	Infarto acuto del miocardio (fatale o no), ictus (fatale o no), altre cause cardiovascolari di morte	22/449 (4,4%)	45/501 (9,0%)	Obiettivo di riduzione della pressione diastolica a 80 mmHg	22	Da 16 a 57

FACET	Fosinopril vs amiodipina	RCT	2,9	Infarto acuto, ictus del miocardio o ricovero in ospedale per angina	14/189 (7,4%) Fosinopril	27/191 (14%) Amiodipina	15	Da 10 a 199
ABCD	Enalapril vs nisoldipina	RCT	5	Infarto acuto del miocardio (fatate o no), infarto del miocardio, scompenso cardiaco o morte improvvisa da cause cardiache	5/235 (2,1%) Enalapril	25/235 (11%) Nisoldipina	12	Da 10 a 19
Syst-Eur	Nitrendipina; enalapril± idroclorotiazide (riduzione di 20 mmHg della pressione) arte- riosa vs placebo	RCT	2	Infarto del mio- cardio, scompen- so cardiaco cronico o morte improvvisa da cause cardiache	13/252 (5%)	31/240 (13%)	13	Da 10 a 31

(Segue)

(Segue) Tabella 2.2

Studio	Interventi	Tipo di studio	Durata (anni)	Esito	Dimensione del rapporto tra eventi e campione (%)			NNT	CI 95% per NNT
					Intervento	Controllo			
<b>Farmaci liporegolatori</b>									
AFCA PS/ToxCA PS	Lovastatina	RCT	5	Infarto del miocardio, angina instabile, morte improvvisa da cause cardiache	4/84 (4,8%)	6/71 (8,5%)	27	NS	
SENDCAP	Bezafibrato	RCT	3	Infarto del miocardio o nuove manifestazioni ischemiche ECG	5/64 (7,8%)	16/64 (25%)	6	Da 5 a 20	
Helsinki	Gemfibrozil	RCT	5	Infarto del miocardio o morte per cause cardiache	2/59 (3,4%)	8/76 (10,5%)	14	NS	
HPS	Simvastatina vs placebo	RCT	5	Scompenso cardiaco cronico, ictus, rivascolarizzazione	133/1455 (9,1%)	197/1457 (13,5%)	23	Da 15 a 48	

**Controllo della glicemia**

UKPDS	RCT	5	Infarto del miocardio (fatale o non fatale)	387/2729 (14,2%)	186/1138 (16,3%)	46	ND
UKPDS	RCT	5	Infarto del miocardio (fatale o non fatale)	39/342 (11%)	73/411 (18%)	16	Da 10 a 71
DCCT	RCT	6,5	Eventi macrovascolari gravi	23/711 (3,2%)	40/730 (5,5%)	45	Da 28 a 728

**Acido acetilsalicilico**

Physicians' Health Study	RCT	5	Infarto del miocardio (fatale o non fatale)	11/275 (4,0%)	26/258 (10%)	16	Da 12 a 47
ETDRS (insieme legato alla prevenzione primaria e a quella secondaria)	RCT	5	Infarto del miocardio (fatale o non fatale)	289/1856 (15,6%)	336/1855 (18,1%)	39	Da 21 a 716

mo un sistema: scegliamo *UpToDate*. Esso non fa parte di Ovid. Se non siete abbonati attraverso l'istituzione presso cui lavorate, come avviene per noi, dovrete sottoscrivere voi stessi un abbonamento.\*

Una ricerca in *UpToDate* relativa a “diabete” porta al reperimento di un certo numero di titoli; selezioniamo *Diabetes mellitus, type 2* (diabete mellito di tipo 2). Poiché questa ricerca permette di trovare più di una pagina di argomenti secondari, facciamo clic sul pulsante *Narrow the search results* (limita l'ambito dei risultati della ricerca) e selezioniamo *Treatment* (trattamento) e quindi, ancora, *Overview of therapy in type 2 diabetes mellitus* (panoramica della terapia nel diabete mellito di tipo 2). Questa sezione riassume i trattamenti, compreso l'acido acetilsalicilico e i farmaci per abbassare la glicemia, la pressione arteriosa, la colesterolemia e la trigliceridemia, nonché lo screening relativo a complicanze quali la retinopatia. Inoltre, il capitolo riassume i benefici della “riduzione dei fattori di rischio multifattoriali” citando uno studio pubblicato nel 2003 da Gaede et al.,<sup>11</sup> il quale mostra i benefici derivanti da una terapia diretta a ridurre tutti i fattori di rischio.

Tale studio appare proprio quello su cui concentrarsi ai fini della discussione del caso della signora Smothers. L'abstract di questa ricerca è fornito in *UpToDate* insieme al suo identificativo PubMed (PubMed ID). Noi “copiamo” il PubMed ID e lo “incolliamo” nella maschera di ricerca di PubMed. La ricerca permette istantaneamente di trovare l'abstract dell'articolo, insieme ai collegamenti all'articolo completo che descrive la *ricerca* e alla sua *sinossi* in *ACP Journal Club*.

Per soddisfare il criterio della comparazione, cerchiamo alcune altre risorse.

\* Si noti che avremmo potuto fare clic su EBMR e *Clinical Evidence* nella pagina principale di Ovid e le ricerche di queste risorse sarebbero avvenute simultaneamente. Avremmo trovato, con una sola ricerca, sia le voci relative a *Clinical Evidence* sia gli abstract pertinenti e i commenti tratti da *ACP Journal Club*.

Lo studio di Gaede è riassunto in *ACP Journal Club*. *ACP Medicine*, accessibile attraverso il web, presenta un capitolo dettagliato dedicato al diabete, scritto da uno dei maggiori esperti nel campo, ma la data di preparazione di questo capitolo risale al 2001, ovvero due anni prima che fosse pubblicato lo studio di Gaede. *Harrison's Principles of Internal of Medicine*, accessibile attraverso il sito Harrison's Online, dichiara un copyright relativo al periodo 2001-03, ma il più recente riferimento dedicato al diabete (nel capitolo 33) è datato 2000. Questo testo, inoltre, non presenta collegamenti tra affermazioni e raccomandazioni contenute e specifiche citazioni delle prove di efficacia. Ciò che vogliamo sottolineare, con questo, è la necessità di sapere quando un testo, un CD-ROM o un sito Internet è stato preparato, per essere certi che i più importanti e recenti progressi siano inseriti rapidamente. In mancanza di questo, la risorsa dovrebbe, almeno, fornire riferimenti collegati direttamente a contenuti chiave, in modo che possiamo individuare la data di pubblicazione delle prove citate.

Potremmo aver consultato un tradizionale testo a stampa, ma di solito è una perdita di tempo, a meno che la pubblicazione non sia recente. Infatti, nel caso dei libri a stampa, trascorrono mesi da quando i capitoli sono scritti a quando la versione stampata viene distribuita e, pertanto, i libri possono essere già obsoleti al momento della pubblicazione!

### *Fase 2C. Esaminare le prove di efficacia*

Interrompendo la deviazione che abbiamo fatto per parlare dei libri più tradizionali e tornando al nostro problema, abbiamo rapidamente assemblato il *sistema*, la *sinossi* e lo *studio*, come livelli di informazione necessari per una decisione basata sulle prove di efficacia, circa il caso della signora Smothers. Lo studio di Gaede è riassunto in *ACP Journal Club*, così che è già stato esaminato e valutato quanto al merito scientifico e possiamo saltare questa fase di valutazione critica, a meno che non vogliamo cercare dettagli che non appaiono nell'abstract di *ACP Journal*

**Tabella 2.3** - Percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 in cui sono stati raggiunti gli obiettivi di trattamento (periodo di cura otto anni)

	Cura convenzionale (%)	Cura intensiva (%)
Emoglobina A <sub>1c</sub> <6,5%	3	16
Colesterolemia totale <4,5 l	20	72
Trigliceridemia <1,7 mmol/l	45	58
Pressione sistolica <130 mmHg	18	45

**Tabella 2.4** - Studio randomizzato e controllato del trattamento intensivo rispetto al convenzionale in pazienti con diabete di tipo 2 e proteinuria persistente

	Riduzione del rischio relativo (%)	CI 95%
Esiti relativi all'apparato cardiovascolare	53	Da 27 a 76
Nefropatia diabetica	61	Da 13 a 83
Retinopatia	58	Da 14 a 79
Neuropatia autonoma	63	Da 21 a 82

*Club.* Lo studio si è occupato dei benefici del trattamento intensivo del diabete di tipo 2 nell'ambito di una clinica specializzata, confrontati con quelli dell'assistenza convenzionale fornita dai medici di base con accesso libero alla consultazione. I reperti di questo studio sono mostrati nelle tabelle 2.3 e 2.4.

Lo studio ha mostrato un miglioramento nel processo di assistenza quanto agli obiettivi di trattamento relativi all'emoglobina A<sub>1c</sub>, al colesterolo, ai trigliceridi e alla pressione arteriosa sistolica (tabella 2.3). Cosa più importante, ha mostrato significative riduzioni degli esiti infausti di natura cardiovascolare, della nefropatia diabetica, della retinopatia diabetica e delle neuropatie (tabella 2.4). Il rischio assoluto di riduzione degli eventi car-



diovascolari è risultato del 20% (il 24% nel gruppo di intervento contro il 44% nel gruppo di controllo) nel corso degli otto anni di follow-up medio dello studio, con un NNT di cinque pazienti per prevenire un ulteriore evento cardiovascolare. I dettagli delle modalità di svolgimento di questi calcoli sono riportati nel capitolo 5, dedicato alla terapia e alle definizioni di base; i calcoli fondamentali sono riportati nell'Appendice 2.

## LA PRATICA RENDE PERFETTI

Con un ulteriore sforzo per reperire le migliori prove, potreste immettere una definizione della domanda se la vitamina E e il betacarotene possano essere utili alla signora Smothers o possano esserle di danno o, infine, possano rappresentare una mera spesa inutile.

### *Fase 1. Porre una domanda cui è possibile dare una risposta*

Nei fumatori ad alto rischio cardiovascolare, la vitamina E e il betacarotene prevengono gli eventi clinici o la morte, rispetto ai casi in cui tali farmaci non vengono assunti?

### *Fase 2A. Selezionare una fonte di prove + Fase 2B. Eseguire la strategia di ricerca + Fase 2C. Esaminare le prove*

Una breve ricerca (di 30 secondi) in *ACP Journal Club* ([www.acpjclub.org](http://www.acpjclub.org)) circa il betacarotene ha permesso di evidenziare 12 risultati, inclusa una recente revisione sistematica di ampi studi sulle vitamine antiossidanti, la vitamina E o il betacarotene, nei casi di prevenzione primaria e secondaria della mortalità o delle malattie cardiovascolari.<sup>12</sup> La mortalità derivante da tutte le cause e i decessi per cause cardiovascolari risultavano aumentati nelle persone che assumevano betacarotene rispetto ai controlli (di solito con placebo); nel caso della vitamina E non si è evidenziato alcun beneficio.

Difficilmente sarà necessario cercare ancora, ma *Clinical Evidence* e *UpToDate* prendono entrambi in considerazione le “vita-

mine antiossidanti” con le stesse conclusioni. Si osservi che, usando il nostro approccio delle 4S, potremmo aver cercato in primo luogo in *Clinical Evidence* e aver proseguito, con la nostra ricerca, nelle sinossi. Con tutte queste prove che dimostrano l’assenza di benefici degli antiossidanti, potete incominciare a chiedervi come mai questi siano diventati così di moda... e perché il betacarotene sia ancora disponibile come farmaco da banco, da solo o come ingrediente dei composti multivitaminici. Dovete forse mettere un avviso alla parete del vostro ambulatorio?

*Harrison’s Principles of Internal Medicine* e *ACP Medicine* citavano anch’essi due studi che descrivevano gli effetti dannosi del betacarotene usato nella prevenzione del carcinoma del polmone, ma né l’uno né l’altro offrivano dati sulla loro relazione con le malattie cardiovascolari. Una ricerca nella *Cochrane Library* sul betacarotene non ha fatto rilevare revisioni in CD-SR, mentre due figuravano in DARE e molti studi e riferimenti bibliografici si potevano trovare in *Cochrane Central Register of Controlled Trials*.

Solo per fare pratica, provate con PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>) e con PubMed Clinical Queries (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query/static/clinical.html>). Una ricerca sul betacarotene o sulla vitamina E mediante PubMed (nel dicembre del 2003) ha portato in evidenza ben 27.168 riferimenti (diventati 33.417 nel 2007)! Sebbene la maggior parte di essi avesse qualcosa a che fare con l’argomento generale, abbiamo abbandonato la ricerca quando ci siamo resi conto che le prime 20 citazioni non sembravano affrontare direttamente la nostra domanda. Passando a PubMed’s Clinical Queries, selezionando l’opzione Systematic Reviews e utilizzando gli stessi termini di ricerca, la revisione riassunta in *ACP Journal Club* si trova al nono posto in un elenco di 152 citazioni, dopo 8 citazioni che sembrano di minor pertinenza. Aggiungendo “mortalità” e “cardiovascolare” alla strategia di ricerca (per esempio, “betacarotene AND vitamina E AND mortalità AND cardiovascolare”) le citazioni si sono ridotte a 61, tra le quali la revisione sistematica era quarta. Sono tante le

strade che portano a una revisione sistematica aggiornata delle prove di efficacia, ma alcune strade sono molto più brevi e più facili da percorrere di altre.

## APPLICARE LE PROVE DI EFFICACIA

Le prove di efficacia possono mettervi in grado di aiutare molto la signora Smothers a gestire i propri problemi, con la possibilità di ottenere una prognosi accurata, individuando quelli che sono attualmente i metodi migliori per ridurre i suoi rischi di complicanze cardiovascolari e quelli relativi al diabete in generale e fornendole informazioni concernenti i trattamenti non prescritti che sta seguendo. Tuttavia è importante osservare che “le prove non prendono decisioni”. Altri elementi chiave da considerare sono le circostanze cliniche specifiche della paziente e i suoi desideri.<sup>2</sup>

È importante osservare, inoltre, che la paziente presenta un certo numero di problemi medici: obesità, diabete scarsamente controllato, ipertensione, iperlipidemia e infine, abitudine al fumo. È improbabile che ci si possa occupare di tutti questi problemi simultaneamente, poiché, per poter ottenere un buon risultato, sarebbero necessari cambiamenti radicali del comportamento, legati a un regime complesso. È necessario scegliere e concordare le priorità con attenzione, insieme alla paziente, allo scopo di trovare il compromesso tra prove di efficacia e i suoi desideri, inserendo, poi, le prove aggiornate relative agli interventi in grado di aiutarla a seguire un trattamento che lei stessa abbia accettato.<sup>13</sup> Pertanto, le prove che avete raccolto, seguendo questo capitolo, vi daranno solo in parte modo di giungere alle decisioni che voi e la vostra paziente dovrete prendere; ma almeno queste saranno basate sulle migliori prove disponibili concernenti i rischi e gli interventi che potranno ridurli o (è il caso del betacarotene) aumentarli. Nel capitolo 5 tratteremo in maggior dettaglio l'applicazione delle prove alla terapia.

Vi sono molti altri modi di procurarsi prove pertinenti mediante le quali rispondere alle nostre domande cliniche; in que-

sta sede abbiamo offerto solamente un paio di approcci. Per di più, la nostra trattazione si è articolata soprattutto sulle domande circa la terapia e la prognosi. Se avessimo un tipo differente di domande cliniche, dovremmo confrontare la nostra domanda con risorse pertinenti e modificare di conseguenza le nostre strategie di ricerca. Per esempio, se la nostra domanda riguardasse la diagnosi, non dovremmo partire da *Clinical Evidence*, poiché tale risorsa non include le prove ai fini della diagnosi. Parimenti, la *Cochrane Library* non comprende revisioni diagnostiche, almeno attualmente, sebbene tali revisioni saranno fornite in futuro. Abbiamo proposto, sul CD-ROM allegato, alcuni esempi di possibili percorsi di ricerca per questi tipi di indagini.

## Bibliografia

1. Quote in Pickering GW. *BMJ* 1956; 2: 113-6.
2. Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient choice [editorial]. *ACP J Club* 2002; 136: A11-13.
3. Hunt DL, Haynes RB, Hanna SE, Smith K. Effects of computer-based clinical decision support systems on physician performance and patient outcomes: a systematic review. *JAMA* 1998; 280: 1339-46.
4. UpToDate. *UpToDate in Medicine*. Wellesley, MA: BDR Inc.
5. Dale DC, ed. *WebMD Scientific American Medicine*. New York: Scientific American Medicine (Internet, serial CD-ROM, print).
6. Braunwald E, Fauci AS, Isselbacher KJ et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th edn. Philadelphia: McGraw-Hill, 2001.
7. Review: Low-molecular-weight heparin is effective and safe in the acute coronary syndromes [abstract]. *ACP J Club* 2003; 139: 58. Abstract for Wong GC, Giugliano RP, Antman EM. Use of low-molecular-weight heparins in the management of acute coronary artery syndromes and percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2003; 289: 331-42 (<http://www.acpj.org/Content/139/3/issue/ACPJC-2003-139-3-058.htm>).
8. McKibbin KA, Wilczynski NL, Haynes RB. What do evidence-based secondary journals tell us about the clinical meat in primary health care journals? *BMC Med* (to be submitted).

9. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM, and United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001; 101: 671-9.
10. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Balanger AM, Silbershatz H, Kannell WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
11. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-93.
12. Review: Prophylactic use of beta-carotene may increase the risk for all-cause mortality and cardiovascular death [abstract]. *ACP J Club* 2004; 140. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 2017-23.
13. Review: Evidence on the effectiveness of interventions to assist patient adherence to prescribed medications is limited [abstract]. *ACP J Club* 2002; 139: 19. McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA* 2002; 288: 2868-79.



### 3. Diagnosi e screening

In questo capitolo vi aiuteremo a rispondere a domande sulle indagini diagnostiche:

1. Le prove circa l'accuratezza di un'indagine diagnostica sono valide?
2. Tali prove (valide) mostrano effettivamente che questa indagine permette di distinguere accuratamente pazienti che hanno una determinata malattia da quelli che non ne sono affetti?
3. In quale modo posso applicare questa valida e accurata indagine diagnostica a uno specifico paziente?

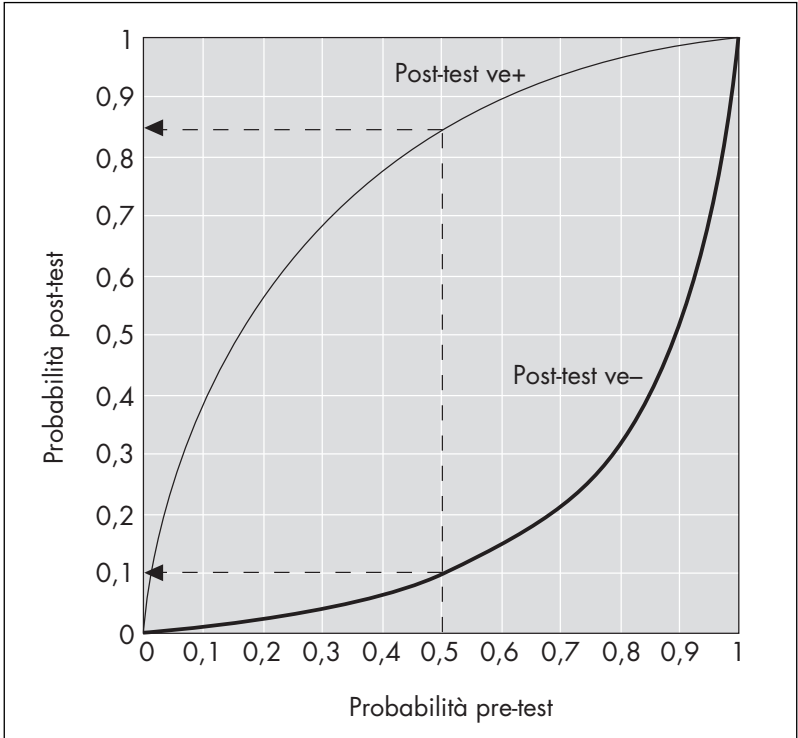
Dopo esserci procurati le prove circa l'accuratezza di un'indagine, le domande 1 e 2 ci indicano la necessità di decidere se essa sia valida e importante prima che possa essere applicata al nostro paziente. Come avviene per la terapia, l'ordine in cui consideriamo la validità e l'importanza non è cruciale e dipende dalle preferenze individuali, ma entrambe le cose devono essere verificate prima di applicare i risultati dello studio. Poiché lo screening e la diagnosi precoce dei pazienti non sintomatici presentano aspetti simili, ma anche differenze rispetto alla diagnosi nei soggetti malati, in chiusura di capitolo ci occuperemo di queste attività di interfaccia tra la medicina clinica e la sanità pubblica.

La figura 3.1 mostra le probabilità post-test con risultato positivo (curva superiore) e negativo (curva inferiore) rispetto alle probabilità di malattia precedenti al test. La prima domanda, sulla validità, riguarda la possibilità di credere alle informazioni del grafico. La seconda domanda, circa l'importanza, riguarda il fatto che i risultati mostrino, oppure no, variazioni clinicamente si-

gnificative di un'area di incertezza (quanto maggiore è la distanza fra le curve post-test tanto più ampio è lo iato). La terza domanda significa che abbiamo bisogno di comprendere come i risultati del test potrebbero cambiare la nostra incertezza diagnostica al momento della loro applicazione, non soltanto per i pazienti studiati ma, cosa più importante, nel caso di un particolare paziente.

Per illustrare la nostra discussione, consideriamo la paziente nel seguente scenario clinico.

**Figura 3.1** - Grafico di revisione delle probabilità. Impatto di un test sul grado di incertezza dalle probabilità pre-test alle probabilità post-test





## SCENARIO CLINICO

Supponiamo di stare studiando una paziente con anemia, pensando che la probabilità che tale paziente abbia un'anemia da carenza di ferro sia del 50% (ovvero l'odds che l'anemia sia derivante da carenza di ferro è circa 50:50). Quando presentiamo la paziente al nostro capo, chiediamo una prescrizione formativa per stabilire l'utilità dell'esecuzione di una ferritinemia nella nostra paziente, come strumento per rilevare l'anemia da carenza di ferro. Quando abbiamo finito di annotare e studiare i dati esterni, la ferritinemia della nostra paziente è pari a 60 mmol/l. Come dovremmo mettere tutte queste cose insieme?

Prima di considerare questo scenario e le nostre tre domande, dovremmo fare una piccola digressione sul concetto di “anormalità” per comprendere che cosa si dovrebbe intendere per ferritinemia normale o anormale.

### **Che cosa è (a)normale?**

La maggior parte dei referti delle indagini ci indurrebbe a indicare alcuni risultati come “normali” e altri come “anormali”. Vi sono almeno sei definizioni di “normalità” nell'uso comune (elencate nella tabella 3.1). In questo capitolo ci occuperemo della definizione 5 (normalità “diagnostica”), poiché pensiamo che le prime quattro definizioni presentino importanti vizi. Le prime due (le definizioni basate sulla gaussiana e sui percentili) si limitano solamente ai risultati del test diagnostico, sia in un gruppo di soggetti normali (il gruppo a sinistra nella figura 3.2) sia in un gruppo di soggetti non differenziato (una miscela ignota dei gruppi a sinistra e destra della figura 3.2), senza alcuno standard di riferimento. Esse definiscono l'“ambito di normalità” sulla base di proprietà statistiche (deviazione standard o percentili). Tali definizioni, non solo implicano che tutte le “normalità” si verifichino con

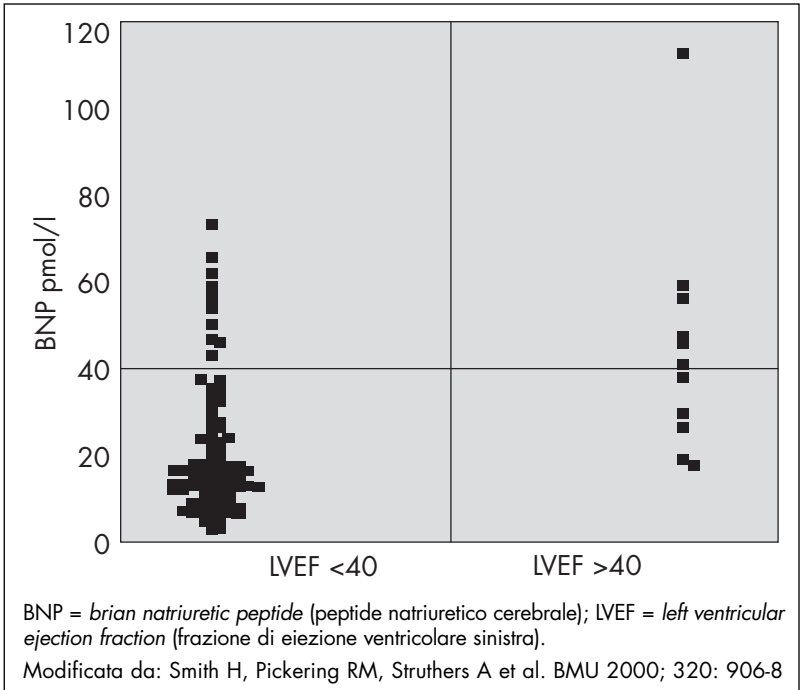
**Tabella 3.1** - Sei definizioni di normalità

1. **Gaussiana:** deviazione standard media  $\pm 2$ ; ciò presuppone una distribuzione normale per tutti i test e i risultati in tutte le "anomalie", con frequenza omogenea
2. **Percentile:** all'interno di un ambito di valori, diciamo del 5-95%; presenta gli stessi difetti di base della definizione precedente
3. **Culturalmente desiderabile:** quando "normale" è quello che viene preferito dalla società, ciò comporta confusioni circa il ruolo della medicina
4. **Fattore di rischio:** non aggiunge ulteriore rischio di malattia; può etichettare bene cose isolate, ma cambiare fattore di rischio necessariamente cambia il rischio?
5. **Diagnostica:** ambito di risultati al di fuori del quale la malattia oggetto di studio diventa altamente probabile; rappresenta il punto focale di questa trattazione
6. **Terapeutica:** ambito di risultati al di fuori del quale il trattamento è più benefico che dannoso; significa che ci dobbiamo tenere aggiornati circa i progressi della terapia!

la stessa frequenza, ma suggeriscono che, se eseguiamo sempre più indagini diagnostiche nella nostra paziente, sarà tanto più probabile trovare qualche cosa di "anormale", conducendo pertanto a una gran quantità di ulteriori indagini inadeguate.

La terza definizione di normalità (ciò che è culturalmente desiderabile) rappresenta i parametri di giudizio rilevabili nella pubblicità di riviste alla moda e si trova ai limiti del cosiddetto movimento dello "stile di vita", laddove i confini della medicina si confondono con quelli della morale. La quarta definizione (basata sui fattori di rischio) presenta lo svantaggio di "etichettare" o stigmatizzare alcuni pazienti indipendentemente dal fatto che si possa intervenire per abbassare il loro grado di rischio: un grande problema che si riscontra nelle indagini genetiche neonatali e in altre indagini di screening, come imparerete verso la conclusione di questo capitolo. La quinta definizio-

**Figura 3.2** - Distribuzione dei risultati in gruppi di soggetti ammalati e non ammalati



ne (diagnostica) è quella che adatteremo qui, mostrando, nella successiva parte del capitolo, come utilizzarla nel lavoro clinico. L'ultima definizione (terapeutica) è in parte una derivazione della quarta (basata sui fattori di rischio) ed è costruita sulla domanda: il trattamento è più benefico che dannoso? Questa definizione, tuttavia, presenta il grande vantaggio clinico di cambiare con il mutare delle nostre conoscenze circa l'efficacia. Per esempio, la definizione di pressione arteriosa normale è mutata radicalmente negli ultimi decenni, a mano a mano che abbiamo imparato che il trattamento dell'ipertensione lieve provoca più benefici che danni.

## Sono valide le prove circa l'accuratezza di un test diagnostico?

Dopo aver trovato un articolo probabilmente utile riguardante un test diagnostico, possiamo rapidamente effettuare una valutazione clinica del grado di verità di quanto afferma? Le domande elencate nella tabella 3.2 si riferiscono a referti individuali, ma possiamo anche applicarle all'interpretazione di una revisione sistematica (panoramica) di diversi studi dedicati allo stesso test diagnostico in rapporto a un'unica malattia.\*



**Tabella 3.2** - Sono valide le prove circa un test diagnostico?

1. **Misurazione:** lo standard di riferimento ("gold") è stato misurato indipendentemente, vale a dire in "cieco", rispetto al test oggetto dello studio?
2. **Rappresentatività:** il test diagnostico è stato valutato in un ambito appropriato di pazienti (simili a quelli che incontreremo nella nostra pratica professionale)?
3. **Accertamento:** lo standard di riferimento è stato verificato indipendentemente dai risultati del test diagnostico?

Quarta domanda da considerare per gruppi di test relativi a norme per la predittività clinica: il gruppo di test è stato validato in un secondo e indipendente gruppo di pazienti?

\* Come rileveremo nel corso di tutto questo libro, le revisioni sistematiche offrono le più valide e utili prove per qualsiasi quesito clinico. Esse sono ancora abbastanza rare per quanto riguarda le prove diagnostiche: per questa ragione descriveremo tali revisioni nel loro habitat terapeutico, nel capitolo 5. Nell'applicare la tabella 5.9 alle prove diagnostiche, sostituite semplicemente "test diagnostico" al posto di "trattamento", mentre leggete.

**1. Misurazione: lo standard di riferimento (“gold”) è stato misurato indipendentemente, vale a dire in “cieco”, rispetto al test oggetto dello studio?\***

I pazienti nello studio dovrebbero essere stati sottoposti a entrambi i test diagnostici in questione (vale a dire, anamnesi, esame obiettivo, test ematici, ecc.) e al test di riferimento standard (ovvero il “gold standard”), come un’autopsia, una biopsia o altre “prove” di conferma del fatto che essi siano affetti, oppure no, dal disturbo in questione. Qualche volta gli studiosi hanno difficoltà a individuare chiari standard di riferimento (per esempio, nel caso dei disturbi psichiatrici), pertanto daremo una maggiore considerazione alle argomentazioni che giustificano la scelta dei loro standard di riferimento. Inoltre, vi mettiamo in guardia dall’acceptare acriticamente standard di riferimento anche quando sono basati su interpretazioni di biopsie fatte da “esperti”; per esempio, in una nota su *Evidence Based Medicine*, Kenneth Fleming<sup>1</sup> sostiene che il grado di accordo circa le possibilità di lettura delle biopsie di mammella, cute e fegato è inferiore al 50%! I risultati di un test non dovrebbero essere noti a coloro che applicano e interpretano l’altro test di riferimento. Per esempio, la decisione di completare la biopsia non dev’essere dipendente dal risultato del test diagnostico oggetto di studio e il patologo che interpreta la biopsia all’interno dello standard di riferimento concernente la malattia di studio non deve conoscere il risultato del test ematico che fa parte del test diagnostico sotto esame. In questo modo, gli studiosi evitano le distorsioni consapevoli e inconsapevoli che potrebbero altrimenti causare “sovrainterpretazioni” dello standard di riferimento quando il test diagnostico risulta positivo, e “sottointerpretazioni” quando esso è negativo.

\* Come approssimazione alla sequenza di fasi della valutazione critica degli articoli di terapia, possiamo considerare le domande di valutazione che utilizzano la *rappresentatività*, l’*accertamento* e la *misurazione*. Vi renderete conto che le prime lettere di queste parole producono l’acronimo RAM, che alcuni potrebbero trovare utile per ricordare tali domande di valutazione. In alternativa, quando si considera la validità dei rapporti circa l’accuratezza del test diagnostico, altri potrebbero trovare più facile considerare in primo luogo la domanda più cruciale: esisteva una comparazione con un appropriato standard di riferimento? Quando non è utilizzato un appropriato standard di riferimento, possiamo lasciar perdere l’articolo senza leggere ulteriormente, diventando così più efficienti gestori delle conoscenze.

***2. Rappresentatività: il test diagnostico è stato valutato in un ambito appropriato di pazienti (simili a quelli che incontreremo nella nostra pratica professionale)?***

L'indagine che avete di fronte comprende pazienti con tutte le comuni manifestazioni della malattia studiata (compresi quelli con le manifestazioni precoci) e pazienti con altre diagnosi comunemente confuse con quelle della stessa malattia? Gli studi che si limitano a confrontare casi conclamati con volontari asintomatici (uno studio diagnostico "caso-controllo") sono utili solamente come prima valutazione grezza del test, poiché, quando la diagnosi è evidente, non vi è nessun bisogno di test diagnostici. Gli articoli realmente utili si occuperanno dei dilemmi diagnostici che dobbiamo affrontare davvero e comprenderanno pazienti con sintomi lievi e gravi, in fasi precoci o tardive della malattia studiata, sottoposti a terapia o no.

***3. Accertamento: lo standard di riferimento è stato verificato indipendentemente dai risultati del test diagnostico?***

Quando i pazienti presentano un risultato negativo del test, gli sperimentatori sono tentati di soprassedere all'uso dello standard di riferimento. Quando un test di riferimento è invasivo o rischioso (per esempio, l'angiografia), può essere errato eseguirlo in pazienti con risultati negativi. Per superare queste difficoltà, oggi molti studiosi impiegano uno standard di riferimento per dimostrare che un paziente non è affetto dalla malattia oggetto di studio; questo richiede che paziente non vada incontro a nessuna evoluzione negativa durante un lungo periodo di follow-up, nonostante l'assenza di un qualsiasi trattamento definitivo (per esempio, la prova convincente del fatto che un paziente con trombosi venosa profonda sospettata clinicamente non è affetto da tale disturbo dovrebbe basarsi sull'assenza di manifestazioni morbose durante un follow-up in cui il paziente non è sottoposto a una terapia antitrombotica).

Se l'articolo che leggiamo non presenta uno o più di questi tre test, o li presenta in modo errato, dovremmo considerare se esso non sia gravato da un errore fatale che invalida le sue conclusioni. In tal caso, torneremo a cercare ancora (ora o più tardi; se ab-

biamo già usato il tempo a nostra disposizione per questa settimana forse possiamo interessare un collega o un tirocinante a farlo come esercizio, proponendolo come “prescrizione formativa”: si veda p. 33 se questo termine vi è nuovo). D’altro canto, se l’articolo supera questa valutazione iniziale e noi decidiamo che possiamo prestare fede ai suoi risultati, ma non abbiamo ancora eseguito la seconda fase di valutazione critica consistente nel decidere se questi risultati sono importanti, allora possiamo passare alla parte successiva.

## **Queste prove valide dimostrano un’importante capacità di questo test di distinguere accuratamente i pazienti affetti da uno specifico disturbo da quelli non affetti?**

### **SENSIBILITÀ, SPECIFICITÀ E RAPPORTI DI VEROSIMIGLIANZA**

Per decidere se le prove circa un test diagnostico siano importanti, dobbiamo concentrarci sull’accuratezza del test nel distinguere tra pazienti con e senza il disturbo considerato. Prenderemo in esame la capacità di un valido test di cambiare le nostre opinioni rispetto a ciò che pensavamo prima del test (che chiameremo probabilità “pre-test” del disturbo oggetto di studio) e ciò che pensiamo dopo (che chiameremo probabilità “post-test” del disturbo studiato). I test diagnostici che producono grandi cambiamenti tra probabilità pre-test e probabilità post-test sono importanti e probabilmente utili nella nostra pratica clinica.

Ritornando al nostro scenario clinico, supponiamo inoltre, nel compilare la nostra prescrizione, di trovare una revisione sistematica di alcuni studi su tale test diagnostico (valutato rispetto a uno standard di riferimento, come un esame microscopico del midollo osseo con colorazione specifica per il ferro), decidere che esso è valido (in base alle guide presentate nella tabella 3.2) e trovare i loro risultati come mostra la tabella 3.3. La prevalen-


**Tabella 3.3** - Risultati di una revisione sistematica sulla ferritinemia come test diagnostico dell'anemia da carenza di ferro

		Malattia oggetto dello studio (anemia da carenza di ferro)		Totali
		Presente	Assente	
Risultati del test diagnostico (ferritinemia)	Positivo ( $<65$ mmol/l)	731 a	270 b	1001 a + b
	Negativo ( $\geq 65$ mmol/l)	78 c	1500 d	c + d 1578
Totali		a + c 809	b + d 1770	a + b + c + d 2579

Prevalenza =  $(a + c)/(a + b + c + d) = 809/2579 = 31\%$ ;

valore predittivo positivo =  $a/(a + b) = 731/1001 = 73\%$ ;

valore predittivo negativo =  $d/(c + d) = 1500/1578 = 95\%$ ;

sensibilità =  $a/(a + c) = 731/809 = 90\%$ ;

specificità =  $d/(b + d) = 1500/1770 = 85\%$ ;

LR+ = sensibilità/(1 - specificità) =  $90\%/15\% = 6$ ;

LR- =  $(1 - sensibilità)/specificità = 10\%/85\% = 0,12$ ;

odds pre-test dello studio = prevalenza / (1 - prevalenza) =  $31\%/69\% = 0,45$ ;

odds post-test = odds pre-test  $\times$  rapporto di verosimiglianza;

probabilità frazionaria post-test = odds post-test / (odds post-test + 1).

Modificata da: Guyat GH, Oxman AD, Ali M et al. J Gen Intern Med 1992; 7: 145-53

za (ovvero la probabilità pre-test dello studio) globale è  $809/2589 = 31\%$ . Per bassi valori di ferritinemia ( $>65$ mmol/l) la probabilità post-test di un'anemia da carenza di ferro *tra i pazienti reclutati negli studi* è  $a / (a + b) = 731 / 1001 = 73\%$ . Questo valore della probabilità post-test dello studio è noto come il "valore predittivo positivo". Per elevati valori di ferritinemia ( $>65$  mmol/l), la probabilità post-test di anemia da carenza di ferro *tra i pazienti reclutati negli studi* è  $c / (c + d) = 78 / 1578 = 5\%$ . Questa probabilità post-test pari al 5% significa che la probabilità, nello studio, che l'anemia da carenza di ferro risulti assente, dopo un risultato negativo, è pari al 95%; ciò è noto come il "valore predittivo



tivo negativo”. Pertanto, nell’ambito dello studio, l’incertezza riguardante la carenza di ferro è passata dal valore iniziale del 31% a valori di probabilità del 73% o del 5%, il che è di fatto un importante mutamento dal punto di vista clinico.

Noi, tuttavia, abbiamo pensato che la probabilità pre-test della nostra paziente di avere un’anemia da carenza di ferro fosse maggiore rispetto a quella indicata nello studio; in effetti, abbiamo stimato che fosse pari al 50%. Potremmo fare un aggiustamento diretto dei valori predittivi delle differenti probabilità pre-test applicando la seguente equazione:

$$\text{odds post-test del paziente} = (\text{odds post-test dello studio}) \times [(\text{odds pre-test del paziente}) / (\text{odds pre-test dello studio})]$$

Il che è analogo all’aggiustamento di un valore di NNT in rapporto al *patient’s expected event rate* (PEER) ovvero “tasso dell’evento atteso nel paziente” (si veda il capitolo 5). Ciò va bene se avete lo studio sottomano, ma, generalmente, è più facile derivare alcune misure di accuratezza del test (sensibilità, specificità e rapporti di verosimiglianza) e applicarle direttamente alla probabilità pre-test del singolo paziente. Pertanto, date uno sguardo a queste misure.

Come potete vedere dalla tabella 3.3, il risultato della nostra paziente (60 mmol/l) la pone nella parte alta della tabella, sia nella cella “a” sia in quella “b”. Potreste osservare dalla tabella 3.3 che il 90% dei pazienti con carenza di ferro presenta una ferritinemia nello stesso ambito della nostra paziente  $[a / (a + c)]$ ; questa proprietà, ovvero la proporzione di pazienti con la malattia oggetto di studio che presentano risultati positivi del test, è denominata “sensibilità”. La sensibilità di un test è definita come la probabilità della positività del test in presenza della malattia oggetto di studio. Nelle indagini diagnostiche talora rileviamo una descrizione della proporzione di pazienti che non sono affetti dalla ma-

lattia oggetto di studio e che presentano risultati negativi del test (cioè normali); questo fatto è indicato con il termine “specificità”. Ritornando al nostro caso clinico, potreste osservare, inoltre, che solo il 15% dei pazienti con altre cause di anemia presenta risultati nello stesso ambito di quelli della nostra paziente.\*

Ciò significa che il risultato della nostra paziente sarebbe circa sei volte più probabile ( $90\% / 15\% = 6$ ) nei soggetti con anemia da carenza di ferro, rispetto a pazienti con anemia da altre cause; tale rapporto è denominato “rapporto di verosimiglianza” (*likelihood ratio*, LR) concernente un risultato positivo del test (LR+). Il rapporto di verosimiglianza per un risultato positivo del test è:

$$\text{LR+} = (\text{probabilità di un risultato positivo in presenza della malattia oggetto di studio}) / (\text{probabilità di un risultato positivo in assenza della malattia oggetto di studio})$$

Il fatto che noi pensiamo in anticipo (prima di avere a disposizione il risultato della ferritinemia) che la nostra paziente presenti un odds del 50% di avere un’anemia da carenza di ferro è chiamato “odds pre-test” di 1:1. Come potete vedere dalle formule in basso nella tabella 3.3, possiamo moltiplicare l’odds pre-test con valore 1 per il rapporto di verosimiglianza pari a 6, ottenendo il valore di “odds post-test” della presenza di anemia da carenza di ferro dopo che il test è stato eseguito ( $1 \times 6 = 6$ ). Ciò porta a ottenere un odds post-test di 6 a 1 in favore dell’anemia da carenza di ferro. Poiché, come la maggioranza dei medici, potete trovare più comodo pensare in termini di probabilità che in termini di odds, l’odds post-test, che nel nostro caso ha un valore di 6:1, può essere convertito (secondo quanto potete vedere in basso nella tabella 3.3) in un valore di probabilità post-test di  $6 / (6 + 1) = 6 / 7 = 86\%$ .

\* Il complemento di questa proporzione descrive la proporzione di pazienti che non sono affetti dal disturbo oggetto di studio e che presentano risultati del test negativi o normali [ $d/(c + d)$ ]; ciò è denominato “specificità”.

Per valutare voi stessi questi calcoli, provate a quantificare le probabilità post-test, per lo stesso risultato della ferritinemia, nel caso di un paziente che, come quelli della tabella 3.3, presenti odds pre-test pari a 0,45.\* Saprete se avete fatto bene il calcolo se la probabilità post-test risulterà identica al suo equivalente, il valore predittivo positivo.

Notate che potremmo usare il grafico nella figura 3.1 a p. 84 (creato con un programma disponibile sul CD-ROM allegato al volume) che ci consente di determinare le probabilità post-test, disegnando una linea a partire dalla probabilità pre-test del 50% fino alla linea positiva post-test (ve+) attraverso la probabilità post-test dell'86%. Valori estremamente elevati di sensibilità e di specificità sono utili, ma non per le ragioni che potreste pensare. Quando il test è dotato di un'elevatissima sensibilità (come, per esempio, la perdita delle pulsazioni retiniche nei casi di ipertensione endocranica) un risultato negativo (la presenza di pulsazione) effettivamente esclude la diagnosi (in questo caso, la diagnosi di ipertensione endocranica). Un impiegato della nostra clinica ha suggerito che possiamo applicare la formula mnemonica "SnNout" a tali reperti: quando un segno presenta una elevata sensibilità (Sn), un risultato negativo (N) esclude (out) la diagnosi. Parimenti, quando un segno presenta una specificità (Sp) elevatissima, com'è il caso del volto di un bambino affetto da sindrome di Down, un risultato positivo (P) permette di formulare efficacemente la diagnosi (di sindrome di Down); non sorprende, dunque, che i nostri impiegati indichino un tale reperto come "SpPin" ("in", in questo caso significa che la diagnosi è certa). Abbiamo elencato alcuni SpPin e SnNout nella tabella 3.4 e abbiamo fornito un elenco più lungo nel nostro sito web ([www.cebm.utoronto.ca](http://www.cebm.utoronto.ca)). Un test perfetto presenterebbe contemporaneamente entrambe le caratteristiche (fateci sapere se ne trovate qualcuno!).

\* L'odds post-test è  $0,45 \times 6 = 2,7$  e la probabilità post-test è  $2,7/3,7 = 73\%$ . Si osservi che ciò è identico al valore predittivo positivo.

**Tabella 3.4** - Alcuni esempi di SpPin e SnNout<sup>a</sup>

<b>Malattia oggetto di studio</b>	<b>SpPin (e specificità)<sup>a</sup></b>	<b>SnNout (e sensibilità)<sup>**</sup></b>
Ascite (evidenziata con studi eidologici o con paracentesi) <sup>b</sup>	Presenza chiara di liquido (92%)	Dato anamnestico di tumefazione delle caviglie (93%)
Versamento pleurico <sup>c</sup>	Suono forte e netto all'auscultazione e alla percussione (100%)	Suono lieve e ottuso all'auscultazione e alla percussione (98%)
Iperensione endocranica (evidenziate mediante TAC o con misura diretta) <sup>d</sup>		Perdita della pulsazione spontanea della vena retinica (100%)
Neoplasia maligna come causa di dolore lombare (mediante ulteriori indagini) <sup>e</sup>		Età >50 anni o precedente neoplasia maligna o perdita di peso non spiegata o insufficienza della terapia conservativa (100%)
Sinusite (mediante ulteriori indagini) <sup>f</sup>		Odontalgia mascellare secrezione nasale purulenta o scarsa risposta ai decongestionanti nasali o aspetto anomalo alla transilluminazione o, infine, emissione di muco nasale colorato (LR = 0,1)
Abuso o dipendenza da alcolici <sup>g</sup>	Risposta positiva a oltre tre domande del questionario CAGE (94%)	
Splenomegalia (mediante indagini eidologiche) <sup>h</sup>	Positività alla percussione (metodo di Nixon) e alla palpazione	
Cause non urgenti di vertigini <sup>i</sup>	Positività del test di sospensione della testa accompagnata da vertigini o vomito (94%)	
<p>* La presenza identifica la malattia oggetto di studio. ** L'assenza esclude la malattia oggetto di studio. <sup>a</sup> Per trovare più esempi e per eventuali aggiunte fate riferimento al sito web di questo libro (<a href="http://library.utoronto.ca/medicine/ebm/">http://library.utoronto.ca/medicine/ebm/</a>); <sup>b</sup> JAMA 1992; 267: 2645-8; <sup>c</sup> J Gen Intern Med 1994; 9: 71-4; <sup>d</sup> Arch Neurol 1978; 35: 37-40; <sup>e</sup> JAMA 1992; 268: 760-5; <sup>f</sup> JAMA 1993; 270: 1242-6; <sup>g</sup> Am J Med 1987; 82: 231-5; <sup>h</sup> JAMA 1993; 270: 2218-21; <sup>i</sup> JAMA 1994; 271: 385-8.</p>		

Un test inutile è quello che lascia le probabilità immutate (in modo che le probabilità post-test si trovino sulla diagonale del grafico pre-test/post-test), cosa che avviene quando la sensibilità (%) + la specificità (%) – 100% (formula nota come indice di Youden) dà un risultato pari a zero.

Possiamo generare i rapporti di verosimiglianza in modo diretto, oppure con riferimento alla sensibilità e alla specificità, utilizzando la formula presentata nella tabella 3.3:

Il rapporto di verosimiglianza per un risultato positivo del test è  
 $LR+ = \text{sensibilità} / (1 - \text{specificità})$

Il rapporto di verosimiglianza per un risultato negativo del test è  
 $LR- = (1 - \text{sensibilità}) / \text{specificità}$

## **Posso applicare questo valido e importante test diagnostico a uno specifico paziente?**

Dopo aver trovato una valida revisione sistematica o un singolo lavoro dedicato a un test diagnostico e dopo aver deciso che la sua accuratezza è sufficientemente elevata per renderlo utile, come applicare tutto ciò al nostro paziente concreto? Per trasferire i risultati dello studio, adattarli al nostro paziente e alla sua specifica probabilità pre-test, nonché per decidere se l'indagine possa essere clinicamente utile, sono tre le domande alle quali è necessario rispondere. Esse sono riassunte nella tabella 3.5 e vengono discusse qui di seguito.

### ***1. Il test diagnostico è disponibile, economicamente conveniente, accurato e preciso nel nostro contesto operativo?***

Ovviamente non possiamo prescrivere un test che non sia disponibile. Anche se fosse disponibile, potremmo voler controllare che sia eseguito secondo criteri di competenza e riproducibilità e che le



**Tabella 3.5** - Domande alle quali rispondere nell'applicazione di un test diagnostico valido a un singolo paziente

1. Il test diagnostico è disponibile, economicamente conveniente, accurato e preciso nel nostro contesto operativo?
2. Possiamo produrre una stima clinicamente rilevante della probabilità pre-test del nostro paziente?
  - Per esperienza personale, statistiche di prevalenza, database pratici o ricerche primarie?
  - I pazienti dello studio sono simili al nostro?
  - È probabile che le possibilità o le probabilità della malattia siano cambiate e rispetto al momento in cui sono state raccolte le prove?
3. Le probabilità post-test risultanti modificheranno la scelta del trattamento e aiuteranno il nostro paziente?
  - Oltrepassiamo in questo modo una qualche soglia test-trattamento?
  - Il nostro paziente sarà consenziente?
  - Le conseguenze del test aiuterebbero il nostro paziente a raggiungere i propri scopi?

sue potenziali conseguenze (si veda più avanti) ne giustificano il costo. Per esempio, alcuni di noi lavorano contemporaneamente in più ospedali e si sono resi conto che laboratori di ospedali diversi usano metodi diversi per misurare la ferritina D-dimero, rendendo l'interpretazione per i clinici più difficile! Inoltre, i test diagnostici spesso si comportano in modo differente in differenti sottogruppi di pazienti, dando luogo a rapporti di verosimiglianza più elevati nelle fasi tardive della malattia conclamata e a rapporti di verosimiglianza inferiori negli stadi più precoci e nei casi più lievi.

Per fortuna, almeno alcuni test diagnostici basati sui sintomi e sui segni diventano meno efficienti a mano a mano che il paziente cambia contesto: dall'assistenza primaria, a quella secondaria, a quella terziaria. Tornate alla tabella 3.3 (p. 92) per capirne il motivo. Se il pazienti sono demandati all'assistenza specialistica, in parte a causa del quadro clinico, i medici di base in-

vieranno i pazienti nelle celle “a” e “b”, e le successive valutazioni dell’accuratezza dei loro sintomi tenderanno a mostrare una caduta di specificità dovuta all’invio di casi falsi-positivi. Se pensiamo che possa essere all’opera uno qualsiasi di questi fattori, possiamo cercare di scoprire che cosa consideriamo una variazione clinicamente sensibile nei rapporti di verosimiglianza circa il risultato del test e vedere se i risultati alterano le probabilità post-test in un modo tale da cambiare la diagnosi (il termine sintetico per indicare tutto ciò è “analisi di sensibilità”).

## ***2. Possiamo produrre una stima clinicamente rilevante della probabilità pre-test del nostro paziente?***

Si tratta di un argomento chiave, che merita attenzione. In qual modo possiamo stimare la probabilità pre-test del nostro paziente? Abbiamo usato cinque differenti fonti per quest’informazione di vitale importanza: l’esperienza clinica, le statistiche di prevalenza regionali e nazionali, i database di pratica clinica (*practice database*), il lavoro originale che abbiamo usato per decidere l’accuratezza e l’importanza del test e gli studi dedicati specificamente a determinare le probabilità pre-test. Sebbene quest’ultimo caso sia l’ideale, noi li prenderemo in esame tutti, nell’ordine in cui li abbiamo citati.

In primo luogo, possiamo ricordare la nostra esperienza clinica con precedenti pazienti che hanno presentato lo stesso problema clinico e andare a ripercorrere all’inverso la via dalla loro diagnosi finale alle loro probabilità pre-test. Sebbene sia facile e rapido ricorrere alla nostra memoria questo si rivela spesso poco attendibile, poiché distorta dal nostro ultimo caso clinico, dal paziente che ha presentato la situazione più drammatica o imbarazzante, dalla nostra paura di perdere un caso raro ma trattabile e da altre cose simili. Dobbiamo, quindi, usare questa fonte con cautela.\*

\* Se volete leggere qualcosa di più sul modo in cui la nostra mente e nostri ricordi possono distorcere il nostro ragionamento clinico, incominciate con: Kassirer JP, Kopelman RI. Cognitive errors in diagnosis: instantiation, classification and consequences. *Am J Med* 1989; 86: 433-41.

Inoltre, se siamo all'inizio della nostra carriera, possiamo non avere abbastanza esperienza clinica. Pertanto, pur utilizzando sempre i casi che ricordiamo, abbiamo necessità di imparare a integrarli con altre risorse, a meno che non abbiamo il tempo e l'energia per documentare tutte le nostre diagnosi e generare un nostro proprio database.

In seconda battuta, potremmo rivolgerci a statistiche di prevalenza, svolte sia a livello regionale che nazionale, sulle frequenze dei disturbi nella popolazione generale o in qualche particolare sottogruppo. Le stime di queste fonti, buone nella misura in cui le loro diagnosi sono accurate, possono fornire elementi di guida per la stima delle probabilità pre-test "di base" cioè prima di considerare i sintomi (il che può essere utile, per esempio, per un paziente che si rechi dal medico di base), mentre noi potremmo essere più interessati alle probabilità pre-test solo in determinati soggetti che presentano un particolare sintomo.

In terzo luogo, potremmo superare tutti questi problemi facendo ricorso ai database locali, regionali e nazionali finalizzati alla pratica professionale, che includono pazienti con lo stesso problema clinico e riportano la frequenza delle malattie diagnostiche in tali pazienti. Sebbene alcuni esempi esistano, questi database sono in gran parte ancora cose del futuro. Come abbiamo già detto, la loro utilità dipenderà da quanto essi useranno criteri diagnostici pertinenti e chiare definizioni dei sintomi rilevabili.

Come quarta opzione, potremmo semplicemente utilizzare le probabilità pre-test osservate nello studio che abbiamo valutato criticamente circa l'accuratezza e l'importanza del test diagnostico. Se davvero è stato campionato l'intero spettro dei pazienti con un determinato sintomo o un determinato problema clinico (la seconda delle nostre guide concernenti l'accuratezza), potremo estrapolare la probabilità pre-test dai pazienti studiati (o da qualche sottogruppo di essi) e applicarla al nostro paziente.



In quinto luogo, infine, potremmo individuare un lavoro di ricerca concernente uno studio espressamente destinato a documentare le probabilità pre-test relative a un ambito di diagnosi correlata a una specifica serie di sintomi e segni simili a quelli rilevati nel nostro paziente. Quando questi studi sono ben fatti, per pazienti molto simili a quello di cui ci dobbiamo occupare, offrono la fonte meno viziata di probabilità pre-test. Tali studi sono difficili da eseguire: uno degli autori ha guidato il gruppo che ha prodotto gli indicatori per la loro valutazione critica.<sup>2</sup> Abbiamo riassunto tali indicatori nella tabella 3.6. Potete osservare che la maggior parte di essi vi è già familiare, poiché si applicano ugualmente ai rapporti riguardanti l'accuratezza e l'importanza del test diagnostico. Abbiamo fornito esempi di probabilità pre-test nella tabella 3.7 e integreremo l'elenco nel nostro sito web ([www.cebm.utoronto.ca](http://www.cebm.utoronto.ca)).

### ***3. Le probabilità post-test risultanti modificheranno la scelta del trattamento e aiuteranno il nostro paziente?***

Vi sono tre elementi per la risposta a questa domanda finale; cominciamo dal fondo: i risultati del test ci porteranno a qual-

**Tabella 3.6** - Linee-guida per valutare criticamente un valido test diagnostico in un singolo paziente



1. Le prove circa la probabilità pre-test sono valide?
  - I pazienti dello studio rappresentano l'intero insieme di coloro che manifestano il problema clinico in questione?
  - I criteri per ciascuna diagnosi finale erano espliciti e credibili?
  - Le indagini diagnostiche erano complete e applicate in modo coerente?
  - Nel caso dei pazienti senza diagnosi iniziale, il follow-up è stato sufficientemente lungo e completo?
2. Le prove circa le probabilità pre-test sono importanti?
  - Quali erano le diagnosi e le relative probabilità?
  - Quanto erano precise queste stime di probabilità di malattia?

**Tabella 3.7** - Esempi di probabilità pre-test

Sintomo o problema clinico	Fonte	Indagini	Probabilità di malattia
Anemia o malattia cronica	90 adulti ricoverati in un reparto di medicina in un ospedale nordamericano <sup>a</sup>	Esame obiettivo, indagini ematochimiche, altre indagini scelte	Infezioni 36% Infiammazioni 6% Neoplasie maligne 19% Malattie renali 15% Altro 24%
Vertigini >2 settimane	100 adulti osservanti in un contesto di medicina generale di un centro urbano nordamericano <sup>b</sup>	Esame obiettivo, neurologico, oculistico e test psicologici, altri test selezionati	Vertigini 54% Disturbi psichiatrici 16% Cause multiple 13% Altro 19% Cause sconosciute 8%
Dispnea >4 settimane, non spiegabile con l'esame obiettivo, radiografico e con la spirometria	72 adulti inviati presso un servizio ambulatoriale pneumologico nordamericano <sup>c</sup>	Esame obiettivo standard, test vari e trattamento	Cause respiratorie 36% Cause cardiache 14% Iperventilazione 19% Altro 12% Cause non spiegate 19%
Epilessia di nuova insorgenza in adulti	333 adulti presentatisi presso un importante dipartimento di emergenza nordamericano (con esclusione delle cause collegate ad alcol, traumi cranici, ipoglicemia) <sup>d</sup>	Esame obiettivo standardizzato, test vari (compresa la TAC del cranio) e trattamento	Cause sconosciute 44% Ictus 11% Tumori 7% Infezioni 17% Cause metaboliche 5% Altro 16%
Palpitazioni	190 pazienti in servizi di pronto soccorso di un centro urbano nordamericano <sup>e</sup>	Esame obiettivo, indagini cardiache e test psicologici, altri test selezionati	Cause cardiache 43% Cause psichiatriche 31% Miscellanea 10% Cause sconosciute 16%

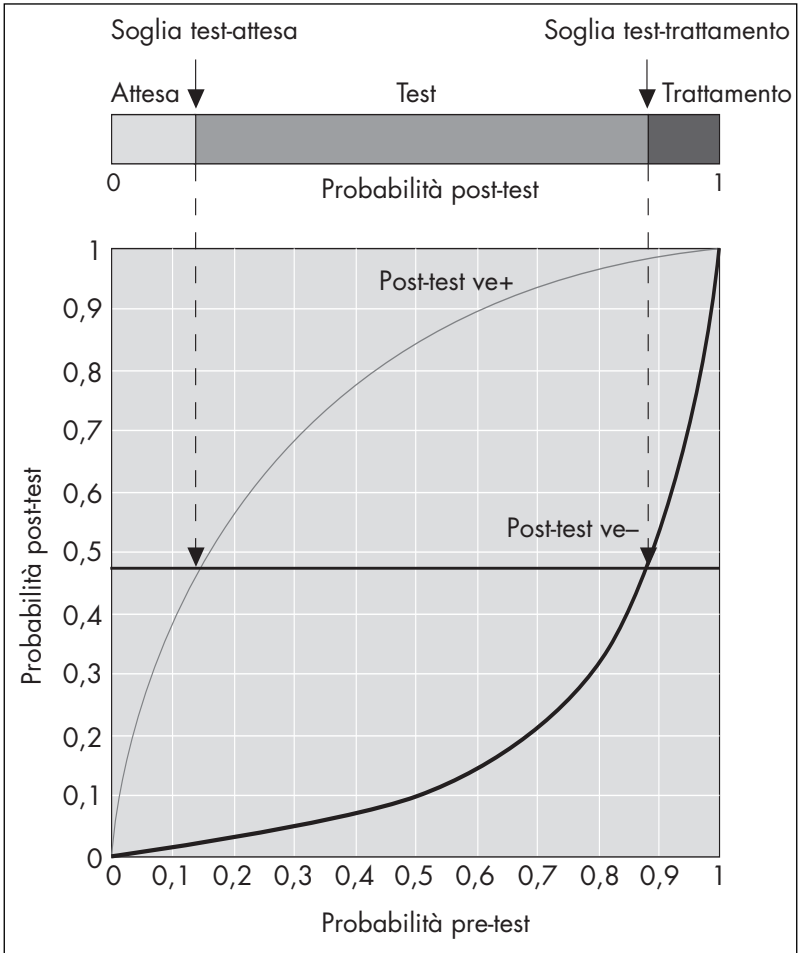
(Segue)

(Segue) **Tabella 3.7**

Sintomo o problema clinico	Fonte	Indagini	Probabilità di malattia
Fenomeno di Raynaud	Rassegna bibliografica di studi pubblicati circa malattie secondarie in 639 pazienti con fenomeno di Raynaud, provenienti da vari contesti <sup>f</sup>	Variabili, di solito esame obiettivo test sierologici selettivi e follow-up	Solo nel 12,6% dei casi si sono evidenziate le malattie associate (per esempio, sclerosi sistemica, MCTD, LES, ecc.)
<sup>a</sup> Am J Med 1989; 87: 638-44; <sup>b</sup> Ann Intern Med 1992; 117: 898-904; <sup>c</sup> Chest 1991; 100: 1293-9; <sup>d</sup> Ann Emerg Med 1994; 24: 1108-14; <sup>e</sup> Am J Med 1996; 100: 138-48; <sup>f</sup> Arch Intern Med 1998; 158: 595-600.			

che “valore-soglia” che potrebbe indurci a non procedere con ulteriori indagini diagnostiche? Due valori-soglia devono essere ricordati, come mostrato nella figura 3.3. In primo luogo, se il test diagnostico è negativo o ha prodotto un rapporto di verosimiglianza basso, prossimo a 0,1, la probabilità post-test potrebbe diventare troppo bassa e noi abbandoneremmo la diagnosi che stiamo perseguendo per volgerci ad altre opzioni diagnostiche. Tradotto in termini di “soglia”, questo test negativo ci ha portato ad attraversare, dall’alto verso il basso, la “soglia del test” della figura 3.3, così da indurci a non effettuare altri esami per sviluppare ulteriormente questa possibilità diagnostica. In secondo luogo, se il test diagnostico risulta positivo o dà luogo a un elevato rapporto di verosimiglianza, la probabilità post-test potrebbe diventare così elevata che noi, anche in questo caso, abbandoneremmo ulteriori indagini poiché avremmo già formulato la nostra diagnosi e cominceremmo a concentrarci sulla terapia più adeguata; in altre parole, abbiamo attraversato ora, dal basso verso l’alto, la “soglia del trattamento” di cui alla figura 3.3.

**Figura 3.3** - Soglie test-trattamento



Solo se il risultato del nostro test diagnostico ci ha intrappolato tra le soglie del test e del trattamento, dovremo continuare a cercare di verificare la diagnosi iniziale eseguendo altri esami. Sebbene vi siano alcuni modi interessanti per calcolare le soglie del test e del trattamento in base all'accuratezza del test

e ai rischi e benefici di conclusioni diagnostiche corrette ed errate,\* soglie intuitive test-trattamento sono comunemente utilizzate dai medici esperti e costituiscono un esempio di esperienza clinica individuale. Vi suggeriamo di guardare diversi scenari pre-test, utilizzando un grafico di probabilità post-test (figura 3.1), per farvi un'idea di quando i risultati del test determinano passaggi clinicamente utili ai fini delle decisioni.

Possiamo non attraversare una soglia test-trattamento fino a quando non abbiamo eseguito diversi test diagnostici; è questo il caso in cui entra in gioco un'altra interessante proprietà del rapporto di verosimiglianza: purché i test siano indipendenti, possiamo "incatenare" i rapporti di probabilità. L'odds post-test, che deriva dal primo test diagnostico applicato, diventa odds pre-test per il nostro secondo test diagnostico. Pertanto è possibile semplicemente moltiplicare il prodotto per il rapporto di verosimiglianza generato dal test successivo. Per esempio, quando un uomo di 45 anni viene nel nostro ambulatorio, la sua probabilità pre-test di stenosi coronarica >75% per una o entrambe le coronarie è circa del 6%. Supponete che ci riferisca un dolore toracico tipico (con solo due o tre sintomi di dolore sottosternale, prodotto dall'attività fisica e alleviato da meno di 10 minuti di riposo, il rapporto di verosimiglianza diventa di circa 13) e che il suo elettrocardiogramma da sforzo riveli un sottoslivellamento del segmento ST di 2,2 mm (che genera un rapporto di verosimiglianza di circa 11). Allora la sua probabilità post-test di stenosi coronarica è la sua probabilità pre-test (convertita in odds) per il prodotto dei rapporti di verosimiglianza di stenosi coronarica derivanti dalla sua storia e dall'elettrocardiogramma da sforzo, con il risultante odds post-test convertito di nuovo in probabilità percentuali (attraverso la divisione del valore +1), ovvero:

$$(0,06 / 0,94) \times 13 \times 11 = 9,13, \text{ e poi } 9,13 / 0,13 = 90\%$$

\* Si veda *Ulteriori letture* (p. 122) o: Pauker SG, Kassirer JP. The threshold approach to clinical decision-making. *N Engl J Med* 1980; 302: 1109.

Il risultato finale di questi calcoli è molto accurato purché i test diagnostici che vengono combinati siano “indipendenti”; ciò significa che, data una “vera” malattia, l’accuratezza di un test non dipende da quella di un altro test; nondimeno, un certo grado di dipendenza è frequente e significa che tendiamo a sovrastimare le capacità informative dei test multipli. Potremmo allora desiderare di conoscere la probabilità post-test calcolata al termine di questa sequenza, per essere sicuri di stare sopra la nostra soglia di trattamento, prima di intraprendere il trattamento stesso. Questo ulteriore esempio di come i rapporti di verosimiglianza rendano esplicita una quantità di ragionamenti diagnostici impliciti rappresenta un altro argomento a favore della ricerca di documenti relativi ai rapporti di verosimiglianza globale per sequenze o batterie di test diagnostici (si veda la parte successiva, dedicata ai test multipli).

Dovremmo aver tenuto informato il nostro paziente, mentre ci chiarivamo le idee tra tutte queste considerazioni, specialmente se abbiamo concluso che vale la pena di effettuare il test diagnostico. Se non l’abbiamo ancora fatto, certamente dovremo farlo ora. Qualsiasi test diagnostico riguarda, in un certo qual modo, un’invasione della riservatezza personale del paziente; alcune indagini, inoltre, sono imbarazzanti, dolorose o pericolose. Per eseguire l’esame, dobbiamo essere sicuri che il paziente sia un partner informato e consenziente. In particolare, i pazienti devono essere consapevoli della possibilità di risultati falsamente positivi o falsamente negativi, così che non ne siano sorpresi quando tornano da noi per discutere i risultati. La domanda ultima da fare circa un test diagnostico che vogliamo effettuare è se le sue conseguenze (rassicurazione nel caso in cui il risultato sia negativo, etichettatura e possibili cattive notizie dal punto di vista della diagnosi e della prognosi in caso di positività, ulteriori test e trattamenti da effettuare in base al risultato conseguito, ecc.) aiuteranno il nostro paziente a raggiungere i propri obiettivi di terapia. In tutto ciò sono comprese considerazioni sulla misura in cui interventi successivi possano sod-

disfare le linee-guida cliniche o le limitazioni circa l'accesso alla terapia, destinate a ottimizzare l'uso delle risorse finite disponibili, per tutti i membri della nostra società.

## **Rapporti di verosimiglianza multilivello**

Quanto più un risultato di un test è prossimo ai valori estremi, tanto più esso è persuasivo. Sebbene la sensibilità e la specificità della ferritinemia considerate separatamente (90% e 85% rispettivamente) appaiano impressionanti, esprimere un'accuratezza del test con i rapporti di verosimiglianza livello-specifici è ancora più attendibile; questo particolare esempio mostra come la limitazione a due livelli soltanto (positivo e negativo) del risultato del test possa essere davvero fuorviante. Molti risultati dei test, come avviene nel caso della ferritinemia, possono essere suddivisi in diversi livelli; nella tabella 3.8 presentiamo un modo particolarmente utile per suddividere i risultati del test per la ferritina in cinque livelli.

Quando si fa così, si osserva quanto i valori estremi della ferritinemia offrano maggiori informazioni. Il rapporto di verosimiglianza concernente i risultati "molto positivi" è un enorme 52, cosicché un estremo del risultato del test, con il suo peso, determina la diagnosi: in questo caso possiamo considerare la diagnosi certa nel 59% (SpPin 59% ovvero 474 / 809) dei pazienti con anemia da carenza di ferro, nonostante una percentuale di sensibilità non impressionante, pari al 59%, che potrebbe essere raggiunta se i risultati della ferritinemia fossero stati separati solo al di sotto di questo livello. I rapporti di verosimiglianza di 10 o più, quando applicati alle probabilità pre-test del 33% o superiori ( $0,33 / 0,67 = \text{odds pre-test di } 0,5$ ) produrranno probabilità post-test pari a  $5 / 6 = 83\%$  o più.

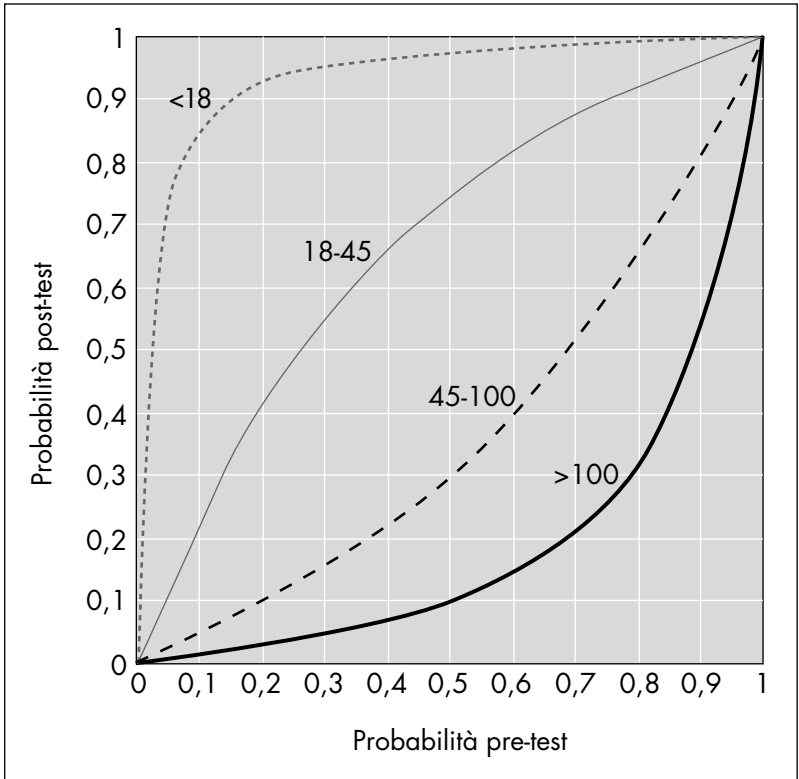
Parimenti, l'altro livello estremo ( $>95$ ) in cui un risultato negativo esclude una diagnosi (SnNout 75% = 1332 / 1770) per coloro che non sono affetti da anemia da carenza di ferro (ancora una volta, nonostante il valore di sensibilità non im-


**Tabella 3.8** - L'utilità di cinque livelli relativi al risultato di un test diagnostico

Risultato del test diagnostico	Ferritinemia (mmol/l)	Presenza della malattia oggetto di studio (carezza di ferro)		Assenza della malattia oggetto di studio		Rapporto di verosimiglianza diagnostico	Impatto diagnostico
		Valore	%	Valore	%		
Molto positivo	<15	474	59,0 (474/809)	20	1,1 (20/1770)	52,0	"SpPin" di inclusione
Moderatamente positivo	15-34	175	22,0 (175/809)	79	4,5 (79/1770)	4,8	Medio-alto
Neutro	35-64	82	10,0 (82/809)	171	10,0 (171/1770)	1,0	Indeterminato
Moderatamente negativo	65-94	30	3,7 (30/809)	168	9,5 (168/1770)	0,39	Medio-basso
Estremamente negativo	95	48	5,9 (48/809)	1332	75,0 (1332/1770)	0,08	"SnNout" di esclusione
Totale		809	100,0 (809/809)	1770	100,0 (1770/1770)		



**Figura 3.4** - Grafico di revisione delle probabilità che utilizza i rapporti di verosimiglianza per quattro livelli di ferritinemia



pressionante, pari al 75%). I rapporti di verosimiglianza di 0,1 o inferiori, quando applicati a probabilità pre-test del 33% o inferiori ( $0,33 / 0,67 = \text{odds pre-test pari a } 0,5$ ), genereranno probabilità post-test di  $0,05 / 1,05 = 5\%$  o inferiori. I due livelli intermedi (moderatamente positivo e moderatamente negativo) possono spostare un 50% di probabilità precedenti al test (odds pre-test pari a 1:1) al valore utile, ma non necessariamente diagnostico, di probabilità post-test di  $4,8 / 5,8 = 83\%$  e  $0,39 / 1,39 = 28\%$ .

Il livello indeterminato (“neutrale”) che si trova a metà (riferibile a circa il 10% di tutti tipi di pazienti) può essere considerato non informativo, con un rapporto di verosimiglianza pari a 1. Quando i risultati del test sono attorno a 1,0, non avremo imparato nulla dall’aver richiesto tale indagine diagnostica. Per permettervi di percepire tutto ciò nel modo migliore, nella figura 3.4 è mostrato l’impatto dei differenti rapporti di verosimiglianza su probabilità differenti di pre-test. Abbiamo fornito altri esempi di rapporti di verosimiglianza sul sito web di questo libro ([www.cebm.utoronto.ca](http://www.cebm.utoronto.ca)).

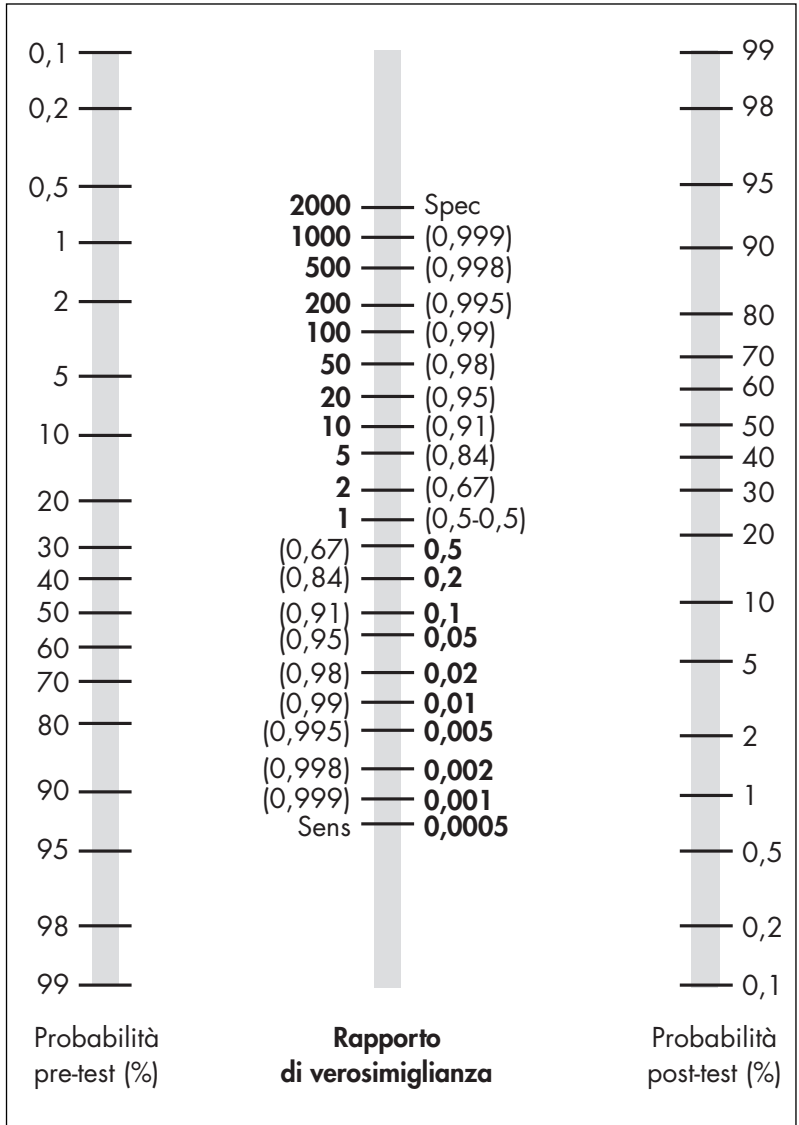
La figura 3.4 può essere utilizzata per fare alcuni calcoli approssimativi. Un modo più facile di gestire tutti questi calcoli è l’uso del nomogramma presentato nella figura 3.5 (fornito anche nelle schede tascabili allegate al presente volume). Potrete anche verificare la comprensione di tale nomogramma utilizzandolo per replicare i risultati delle tabelle 3.3 e 3.8.

Ora ritorniamo alla nostra paziente con la probabilità pre-test di carenza di ferro pari al 50% e con una ferritinemia pari a 60 mmol/l. Con vostra sorpresa (almeno pensiamo!), il test della nostra paziente dà risultati con un rapporto di verosimiglianza indeterminato, pari soltanto a 1, e dunque quell’indagine, che ritenevamo potesse rivelarsi utilissima in base alle vecchie considerazioni sulla sensibilità e sulla specificità, in realtà non si è dimostrata utile ai fini della formulazione della diagnosi. Dovremmo, a questo punto, pensare ad altri test (tra cui, forse, lo standard di riferimento, rappresentato da un esame del midollo osseo) per riuscire a formularla.

Sempre più lavori dedicati ai test diagnostici forniscono rapporti di verosimiglianza multilivello come misure di accuratezza. Quando gli abstract riportano solamente i valori di sensibilità e di specificità, possiamo talora trovare una tabella con più livelli e generare la nostra serie di rapporti di verosimiglianza; altre volte possiamo trovare un diagramma di dispersione (risultati del test in rapporto alle diagnosi) abbastanza adeguato ai nostri usi, che ci permetta di stabilire i vari livelli in cui suddividere i rapporti di verosimiglianza.



**Figura 3.5** - Nomogramma di un rapporto di verosimiglianza



## Test multipli

Alcuni report relativi ai test diagnostici vanno oltre perfino i rapporti di verosimiglianza; una delle loro estensioni merita di essere menzionata in questa sede. Quest'estensione considera i test diagnostici multipli come un gruppo o una sequenza di indagini per un dato disturbo da studiare. Tali risultati multipli possono essere presentati in differenti modi, sia come gruppi di risultati positivi/negativi sia come punteggi multivariati; in ciascun caso possono essere classificati e gestiti esattamente come una serie di rapporti di verosimiglianza multilivello. Quando i risultati sono “quasi buoni” in un secondo gruppo indipendente di pazienti (“test”), spesso li consideriamo come “guide di previsione clinica” (*clinical prediction guides*, CPG).

Nel valutare la validità di uno studio relativo alle CPG, dobbiamo considerare una quarta domanda, oltre a quelle che già abbiamo posto sopra (tabella 3.2, p. 88).

### IL GRUPPO DI TEST È STATO VALIDATO IN UN SECONDO E INDIPENDENTE GRUPPO DI PAZIENTI?

I test diagnostici sono elementi predittivi e non esplicativi di una diagnosi. Come risultato, la loro valutazione iniziale non può distinguere tra una reale accuratezza diagnostica, relativa al disturbo da studiare, e la possibilità di associazioni causate da idiosincrasie nel gruppo iniziale di pazienti (ovvero di “training” o “derivazione”). Questo problema è aggravato per i gruppi di caratteri diagnostici (spesso indicati come “guide di previsione clinica”), in cui i grandi numeri di possibili test considerati significano che possiamo sovrastimare il valore dei pochi scelti come CPG. Il migliore indicatore di accuratezza, in queste situazioni, è la dimostrazione di livelli simili di accuratezza quando il test o il gruppo sono valutati in una seconda serie indipendente di pazienti (gruppo di “test”). Se i risultati sono buoni in questa serie di “test”, possiamo tranquillizzarci circa l'accuratezza. Se, in

questo gruppo di pazienti, l'indagine dà cattiva prova di sé, allora dovremmo cercare altrove. Infine, se non è stato condotto nessuno "studio di test", sarà prudente sospendere il giudizio. Le CPG sono utilizzate, inoltre, per formulare la prognosi.

## Praticare la medicina basata sulle prove di efficacia in tempo reale

Le CPG spesso comprendono diverse variabili che dobbiamo ricordare quando cerchiamo di applicarle ai nostri pazienti. Diversi colleghi hanno tentato di rendere tutto questo più semplice e hanno fornito versioni interattive di guide di previsione clinica disponibili su siti web; le abbiamo presentate nel sito web del libro.

## Imparare e insegnare con i CAT



Ora che abbiamo investito tempo ed energie preziosi per trovare e valutare criticamente un articolo, sarebbe un peccato non riassumerlo e non tenerne traccia affinché noi (o altri) possiamo servircene in futuro. Stephane Sauve, Hui Lee e Mike Farkouh, alcuni anni fa specializzandi presso il servizio clinico diretto da Dave Sackett, hanno escogitato un modo per conseguire lo scopo che consiste nel creare un riassunto standardizzato della lunghezza di una pagina, in cui organizzare le prove come "argomenti valutati criticamente" che chiamarono CAT, ovvero *critically appraised topics*. Tratteremo l'argomento in maggior dettaglio nel capitolo 7, ma intanto qui si può osservare come essi offrano un breve riassunto delle prove che possiamo conservare per poterne usufruire in un secondo momento. Per aiutarvi a produrre dei CAT abbiamo inserito nel CD-ROM allegato il software CATMaker, che può inoltre essere scaricato dal sito web del libro ([www.cebm.utoronto.ca](http://www.cebm.utoronto.ca)) o da [www.cebm.net](http://www.cebm.net). Questo software prende per mano gli utenti passo passo nella creazione di un CAT, calcola alcuni dati clinici utili per la terapia (NNT, rapporti di verosimiglianza) e produce automatica-

mente gli intervalli di confidenza. CATMaker permette di salvare il CAT (anche in forma di bozza, che potrà essere rivista in seguito) come file in formato testo o html. Ciò significa che potrete creare il vostro personale database per conservare il vostro CAT in un formato riutilizzabile, farne copie da fornire a studenti e colleghi o, perfino, inserire i file nell'intranet locale. Ora date un'occhiata al CAT prodotto a proposito della ferritina.

**CAT** - La ferritinemia è in grado di permettere la diagnosi di carenza di ferro nell'anziano.

**Indicazione clinica di base.** La semplice ferritinemia può essere molto utile nel diagnosticare l'anemia da carenza di ferro nell'anziano.

*Scenario clinico.* Nel corso di un check-up, un ex insegnante in pensione di 75 anni presenta valori di Hb pari a 100, con MCV di  $80\mu^3$ , negatività anamnestica e obiettiva e non assume nessun farmaco che possa essere responsabile di una depressione del suo midollo osseo o di emorragie. Io penso che le sue probabilità di avere una carenza di ferro siano una su due ovvero del 50%.

*Quesito tripartito.* In una donna anziana asintomatica con lieve anemia la ferritinemia sarebbe in grado di aiutare a comprendere se vi sia un'eventuale deplezione delle riserve di ferro nel midollo osseo?

*Termini della ricerca.* Una ricerca in *ACP Journal Club* usando i termini *iron deficiency anemia* (anemia da carenza di ferro) e *ferritin* (ferritina) permette di trovare uno studio che sembra interessante e che fornisce un collegamento a una panoramica sull'argomento.

### Lo studio

Indipendente...?	Sì
Condotto in "cieco"...?	Sì
Lo standard è applicato indipendentemente dal risultato del test...?	Sì
Lo spettro è appropriato...?	Non sono in grado di dirlo

*Disturbo oggetto di studio e gold standard.* Midollo osseo, colorazioni specifiche per il ferro.

*Pazienti.* Pazienti con anemia giunti all'osservazione presso diverse strutture ambulatoriali e di ricovero. I pazienti sottoposti a trasfusioni sono stati esclusi.

*Test diagnostico.* Ferritinemia, mediante RIA.

### Le prove

Risultato del test	Presente		Assente		LR
	Numero	Proporzione	Numero	Proporzione	
<15	474	0,59	20	0,01	51,85
15-34	175	0,22	79	0,04	4,85
35-64	82	0,10	171	0,11	1,05
65-94	30	0,04	168	0,09	0,39
95	48	0,06	1332	0,75	0,08

### Commenti

- Nel caso di pazienti anziani con anemia asintomatica andare al CAT sull'anemia nell'anziano per stabilire le possibilità derivanti da studi diagnostici intestinali.
- Una grande quantità di laboratori è molto lenta nel restituire i referti concernenti la ferritinemia.

*Data di scadenza:* 2005.

### Bibliografia

Guyatt GH, Oxman AD, Ali M et al. Laboratory diagnosis of iron deficiency anemia: an overview. *J Gen Intern Med* 1992; 7: 45-53.

Patterson C, Guyatt GH, Singer J et al. Iron deficiency in the elderly: the diagnostic process. *CMAJ* 1991; 144: 435-40.

## Screening e case-finding

Fino ad ora, questo capitolo si è occupato di come formulare la diagnosi per i pazienti malati che si rivolgono a noi. Essi ci chiedono di diagnosticare le loro malattie nel modo migliore, e solo un ciarlatano garantirebbe loro una vita più lunga al primo incontro. Questa parte finale del capitolo si occupa di come formulare una corretta diagnosi di malattia pre-sintomatica nei soggetti, appartenenti alla popolazione generale, che non lamentano sintomi (è quanto chiameremo “screening”) o nei pazienti che sono venuti da noi per disturbi non correlati con la malattia oggetto della nostra attenzione preventiva (è ciò che chiameremo “case-finding”). Gli individui che noi prendiamo in considerazione per screening e case-finding non sono affetti dalla malattia e, dunque, promettiamo loro (in modo esplicito o implicito) che vivranno più a lungo o, almeno, meglio, se ci lasceranno svolgere le nostre indagini. Di conseguenza, le prove di cui abbiamo bisogno circa la validità dello screening vanno oltre l’accuratezza del test per la diagnosi precoce; abbiamo infatti bisogno di provare che i pazienti ne trarranno un beneficio, a lungo termine, dopo che sia eventualmente stata formulata la diagnosi precoce.

Tutti gli screening e i case-finding, almeno a breve termine, finiscono per danneggiare le persone. La diagnosi precoce è in sostanza questo: le persone sono bollate come affette da (o come ad alto rischio di) alcune malattie che mettono paura (carcinoma della mammella, ictus, attacchi cardiaci e simili). Questa etichetta può restare addosso per mesi, anni, o perfino decenni prima che la terribile malattia si manifesti (spesso in una piccola frazione di coloro che risultavano positivi allo screening iniziale). Essere bollati come ipotetici malati pesa. Per esempio, i pazienti di una coorte, in età lavorativa, osservati prima e dopo l’etichettatura di “paziente iperteso” hanno mostrato aumento del tasso di assenteismo nel lavoro, diminuzione del benessere psicologico e



progressiva diminuzione del reddito, in confronto ai colleghi normotesi (questi effetti negativi non possono essere attribuiti agli effetti collaterali dei farmaci, poiché essi si manifestano anche nei soggetti non trattati!).<sup>3</sup> Inoltre, cosa ancora peggiore, nei casi in cui lo screening offra risultati falsamente positivi si avrà solamente un danno (indipendentemente dall'efficacia del trattamento precoce). Ma perfino i soggetti con risultati realmente positivi e che siano sottoposti a un trattamento efficace si sono visti sottrarre un "periodo di salute": la diagnosi precoce può non comportare un vita più lunga, ma certamente li farà sentire "malati" più a lungo!

Abbiamo inserito di proposito questa discussione al termine del capitolo sulla diagnosi, prima del capitolo sulla terapia. Allo scopo di decidere se lo screening e il case-finding apportino più benefici che danni, dovremo considerare sia la validità delle affermazioni concernenti l'accuratezza della diagnosi precoce sia l'efficacia delle terapie che faranno seguito a tale diagnosi. A questo scopo, abbiamo riassunto le guide nella tabella 3.9. I suoi elementi sono trattati in maggior dettaglio altrove (si vedano le indicazioni in *Ulteriori letture* al termine di questo capitolo).

**Tabella 3.9** - Linee-guida per decidere se uno screening o un intervento di diagnosi precoce siano più utili che dannosi

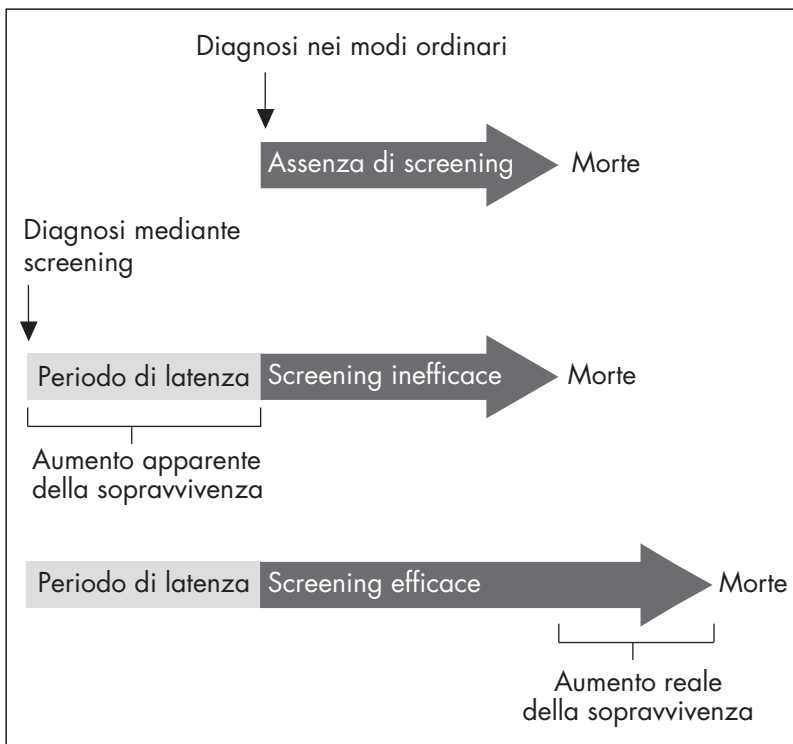


1. Vi è la prova (derivante da un RCT) che la diagnosi precoce realmente comporti un miglioramento della sopravvivenza o della qualità della vita, o di entrambe?
2. I pazienti per cui è formulata la diagnosi precoce collaborano ai fini della strategia di trattamento?
3. Qual è la comparazione tra benefici e danni in persone differenti e con diverse strategie di screening?
4. La frequenza e la gravità della malattia oggetto di studio giustificano l'entità dello sforzo e della spesa?

**1. Vi è la prova (derivante da un RCT) che la diagnosi precoce realmente comporti un miglioramento della sopravvivenza o della qualità della vita, o di entrambe?**

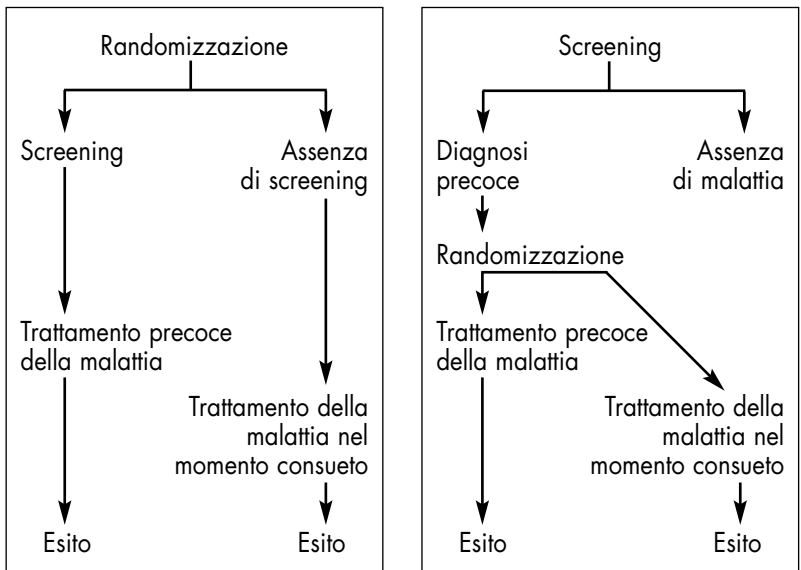
Una diagnosi precoce sembrerà sempre in grado di migliorare la sopravvivenza. Il “periodo di latenza” tra lo screening e il momento in cui viene di solito formulata la diagnosi (figura 3.6) è sempre aggiunto all’apparente sopravvivenza, indipendentemente dal fatto che vi sia un cambiamento reale. Gli studi di follow-up su gruppi trattati con placebo in studi randomizzati e controllati (RCT) ci hanno insegnato che i pazienti che seguono fiduciosamente i consigli per la loro salute (aderendo volontariamente

**Figura 3.6** - Periodo di latenza: tempo intercorrente fra lo screening e la diagnosi formulata nei modi ordinari



allo screening o seguendo le terapie loro prescritte) sono destinati ad esiti migliori ancora prima di cominciare. Inoltre, le operazioni diagnostiche identificano di preferenza i pazienti con malattie più benigne e a più lenta progressione. Perciò le sole prove di cui ci possiamo fidare per stabilire se la diagnosi precoce sia più utile che dannosa consiste in un vero esperimento in cui i soggetti sono raggruppati in maniera randomizzata. Come indicato dalla figura 3.7, si può trattare di: 1. randomizzazione riguardante l'uso dei test per la diagnosi precoce (se realmente positivi, i pazienti saranno trattati per la malattia oggetto d'interesse); oppure: 2. effettuata dopo aver sottoposto tutti i pazienti allo screening (la randomizzazione riguarderà, in questo caso, il trattamento precoce o la terapia usuale dei casi rivelatisi positivi). Quest'ultimo tipo di dimostrazione è stato usato per mostrare i benefici (e i danni) del rilevamento dell'ipertensione e dell'i-

**Figura 3.7** - Due strutture per studi randomizzati sull'efficacia dello screening



percolesterolemia. Il primo tipo di prova mostrava il beneficio della mammografia per ridurre i decessi da carcinoma mammario\* e mostrava l'inutilità (e, addirittura, la dannosità) delle radiografie del torace nel caso del carcinoma polmonare. In teoria, il loro follow-up considererà il decorso in termini funzionali e di qualità della vita, come pure di mortalità e di singoli eventi clinici, e non dovremmo accontentarci quando i soli cambiamenti favorevoli sono limitati ai "fattori di rischio".

## ***2. I pazienti per cui è formulata la diagnosi precoce collaborano ai fini della strategia di trattamento?***

Perfino quando la terapia è efficace, i pazienti che rifiutano o dimenticano di seguire le prescrizioni non possono beneficiarne e sono lasciati con il solo danno prodotto dall'etichetta di malato. La diagnosi precoce produrrà più danni che benefici in questi pazienti e noi dimenticheremo l'entità del problema a loro rischio (perfino se devono esprimere loro stessi il giudizio, i pazienti solo nella metà dei casi si descrivono come individui che seguono la terapia). Vi sono modi rapidi per individuare la scarsa disponibilità dei pazienti a seguire la terapia e ve li presenteremo nel capitolo 5 (comprendono la verifica dell'assenza di disponibilità e di risposte, anche mediante questionari neutri), ma questa è una diagnosi che dovete formulare prima, non dopo, aver intrapreso uno screening o un case-finding.

## ***3. Qual è la comparazione tra benefici e danni in persone differenti e con diverse strategie di screening?***

## ***4. La frequenza e la gravità della malattia oggetto di studio giustificano l'entità dello sforzo e della spesa?***

\* Poiché solo circa un terzo delle donne il cui carcinoma mammario è diagnosticato precocemente va incontro a una prolungata sopravvivenza, perfino in questo caso la maggior parte dei soggetti sottoposti a screening va incontro a un danno, piuttosto che a un aiuto, a seguito della scoperta precoce della malattia.

Questa domanda sorge sia nella nostra pratica professionale individuale sia a livello sociale: è l'inevitabile problema del razionamento. Vale la pena perseguire la diagnosi precoce di una certa malattia a scapito di altro che potremmo ottenere di buono dedicando le risorse, nostre e delle strutture pubbliche, ad altri scopi? A questo punto non vorremmo apparire troppo deprimenti; perciò non vogliamo abbandonare l'argomento senza citare anche casi in cui lo screening e il case-finding sono stati coronati da successo. Un buon posto dove iniziare è *Canadian Task Force on Periodic Health Examination*, dove ci sono alcuni casi sottoposti a rigorosa valutazione.<sup>4</sup>

## Consigli per l'insegnamento relativo ai test diagnostici



Di solito incominciamo domandando agli studenti perché effettuiamo i test diagnostici, poiché essi di solito rispondono “per scoprire quali sono i problemi del paziente [ingenui!]”. Questa risposta ci offre un modo per aiutarli a capire che la diagnosi non è trovare la verità assoluta, ma limitare l'incertezza e determina la necessità e la base logica per l'introduzione dei concetti di probabilità, di soglie pratiche test-trattamento e di altre cose simili. È tempo, inoltre, di indurre i nostri allievi a pensare a ciò che faranno dei risultati del test diagnostico e se l'esecuzione dell'esame aiuti davvero i loro pazienti (può darsi che arrivino alla conclusione che il test non è necessario!). Una tattica utile consiste nel far sorgere alcuni disaccordi tra gli studenti (per esempio, circa una misura o un segno), ma senza andare oltre suggerendo la risposta “giusta”. Il disaccordo provocato può essere usato come occasione per introdurre i concetti di inattendibilità e incertezza. Il paragone con un criterio consolidato (gold standard) può introdurre il concetto di validità. Sebbene i calcoli formali possano risultare difficili, è possibile fare ricorso alle idee quantitative di SpPin e SnNout, avviando così gli studenti, che si trovano all'i-

nizio del loro percorso formativo, a meditare circa l'accuratezza e l'utilità di un test.

Mentre insegniamo cose riguardanti la diagnosi precoce, spesso sfidiamo i nostri studenti con l'affermazione: "Perfino se la terapia è inefficace, la diagnosi precoce migliora sempre la sopravvivenza!" e, quindi, li aiutiamo a riconoscere le distorsioni che sorgono dal fatto di trarre conclusioni sui pazienti volontari, dal basare le misure della sopravvivenza solo limitandole ai pazienti sottoposti a screening e dal non riconoscere che i test per la diagnosi precoce tendono a identificare in modo lento, anziché rapido, le malattie progressive. Quando gli studenti avranno afferrato queste idee, saremo certi di esserci posti al riparo dai danni degli evangelisti della diagnosi precoce.

## **Bibliografia**

1. Fleming KA. Evidence-based pathology. *Evid Based Med* 1997; 2: 132.
2. Guyatt GH, Rennie D, eds. *Users' guides to the medical literature. A manual for evidence-based clinical practice*. Chicago: AMA Press, 2002.
3. Macdonald LA, Sackett DL, Haynes RB, Taylor DW. Labelling in hypertension: a review of behavioural and psychological consequences. *J Chron Dis* 1984; 37: 933-42.
4. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The periodic health examination. *CMAJ* 1979; 121: 1193-254.

## **ULTERIORI LETTURE**

Guyatt GH, Rennie D, eds. *Users' guides to the medical literature. A manual for evidence-based clinical practice*. Chicago: AMA Press, 2002.

McGinn T, Randolph A, Richardson S, Sackett D. *Clinical prediction guides. Evidence-Based Medicine* 1998; 3: 5-6.

Haynes RB, Sackett DL, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical epidemiology: how to do clinical practice research*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006, Ch. 4 (Interpretation of diagnostic data), Ch. 5 (Early diagnosis).

## 4. Prognosi

Ci troviamo spesso a rispondere a domande sulla prognosi poste dai nostri pazienti, dai nostri colleghi o da noi stessi. Per esempio, un paziente cui è stata appena diagnosticata una demenza di Alzheimer potrebbe domandarci di spiegargli che cosa gli accadrà. Come medici, potremmo chiederci se ricercare o no la microalbuminuria in un paziente con diabete mellito. Un paziente con microalbuminuria dev'essere trattato con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina? E ciò influenzerà la sua prognosi? Recentemente ci è stata sottoposta la seguente domanda: dobbiamo effettuare lo screening negli astronauti asintomatici per la pervietà del forame ovale? (Qual è il destino di un caso di forame ovale pervio non diagnosticato durante un volo spaziale?).

Per rispondere a queste domande e decidere quando incominciare e terminare il trattamento, dobbiamo valutare le prove sulla prognosi con riferimento alla loro validità, importanza e pertinenza nel caso del nostro paziente. Le guide presentate nella tabella 4.1 ci aiuteranno ad affrontare tali questioni. Prenderemo in considerazione il seguente scenario per illustrare la nostra discussione.

### SCENARIO CLINICO

Visitiamo una donna di 45 anni per un controllo di routine. La donna si è recentemente trasferita in città e fa da poco parte dei nostri pazienti. Sta bene e non assume farmaci. Non presenta nessun elemento anamnestico rilevante. All'esame obiettivo, il reperto auscultatorio è indicativo di prollasso mitralico con insufficienza valvolare. Il resto dell'esame, compresa la frequenza cardiaca,

non fa emergere dati di rilievo. Alle domande ulteriori, la paziente afferma che un precedente medico di famiglia le aveva diagnosticato un soffio cardiaco. Ci chiede se debba preoccuparsene.

In risposta a tale scenario, abbiamo formulato la domanda: in una donna di 45 anni con un prolasso asintomatico della mitrale, qual è il rischio di un attacco cardiaco o di morte per cause cardiache? Usando la funzione Clinical Queries di PubMed (e cliccando sui filtri *prognosis* e *specificity*), siamo stati in grado di identificare un articolo che potrebbe aiutarci a rispondere alla domanda.<sup>1</sup>

## Tipi di report sulla prognosi

Diversi tipi di studio possono offrire informazioni sulla prognosi di un gruppo di individui con un preciso problema o fattore di rischio. Le migliori prove di efficacia con cui rispondere alla nostra domanda clinica provengono da revisioni sistematiche di studi sulle prognosi. Una revisione sistematica che riunisca tutti gli studi prognostici pertinenti sarebbe particolarmente utile per raccogliere informazioni circa i sottogruppi pertinenti di pazienti. Nella valutazione della validità di una revisione sistematica, dovremmo considerare le guide presentate nella tabella 4.1 e quelle della tabella 5.9. Attualmente, revisioni sistematiche pertinenti, di studi di prognosi, sono rare; pertanto focalizzeremo la trattazione di questo capitolo su singoli studi.

Gli studi di coorte (in cui i ricercatori seguono uno o più gruppi di individui con la malattia oggetto di studio, per un certo tempo, monitorando i decorsi che interessano) rappresentano il progetto migliore per rispondere alle domande circa la prognosi. Gli studi randomizzati possono inoltre servire come fonti di informazioni prognostiche (soprattutto poiché di solito comprendono una documentazione dettagliata dei dati di base), sebbene i partecipanti allo studio possano non essere com-



pletamente rappresentativi della popolazione con quel determinato disturbo. Gli studi caso-controllo (in cui i ricercatori valutano i fattori prognostici determinando l'esposizione dei casi che hanno già sofferto il decorso di interesse e dei controlli che non sono ancora stati esposti) sono particolarmente utili quando l'esito è raro o il necessario follow-up è lungo. Nondimeno, la forza dell'inferenza che può essere tratta da questi studi è limitata a causa della possibilità di distorsioni di selezione e di misura, come indicato nel capitolo 6.

Arrivare alla diagnosi o alla prognosi è raramente possibile basandosi su un singolo segno, sintomo o test di laboratorio. Occasionalmente, quando completiamo la nostra ricerca in letteratura, troviamo articoli che descrivono strumenti che quantificano i contributi dell'esame obiettivo, dei test di laboratorio e degli studi radiologici alla formulazione di una determinata diagnosi o prognosi in un paziente. Questi strumenti, che combinano informazioni diagnostiche e prognostiche, sono denominati "guide di previsione clinica" (CPG) e sono stati discussi in dettaglio nel capitolo 3.

**Tabella 4.1** - Queste prove sulla prognosi sono valide?



1. Si trattava di un campione definito e rappresentativo di pazienti messi insieme in un momento comune del decorso della loro malattia?
2. Il follow-up dei pazienti dello studio era sufficientemente lungo e completo?
3. Esistevano criteri obiettivi di esito applicati secondo una modalità in "cieco" (*blind*)?
4. Se sono identificati sottogruppi con prognosi differenti:
  - Vi è stato un aggiustamento relativo a fattori prognostici importanti?
  - Vi è stata una validazione in un gruppo indipendente di pazienti (*test set*)?

## I risultati di questo studio prognostico sono validi?

### *1. Si trattava di un campione definito e rappresentativo di pazienti messi insieme in un momento comune del decorso della loro malattia?*

In teoria, lo studio di prognosi ideale da trovare dovrebbe comprendere l'intera popolazione di pazienti mai esistiti che abbiano sviluppato la malattia, studiata a partire dall'inizio delle sue manifestazioni. Purtroppo ciò è impossibile, per cui dovremo determinare quanto lo studio che abbiamo trovato si avvicini all'ideale in termini di definizione della malattia prescelta e del reclutamento dei partecipanti. Se lo studio rispecchia pienamente la casistica che troviamo nella nostra pratica professionale, ne siamo rassicurati. Tuttavia, considerando il nostro scenario clinico, se lo studio che abbiamo trovato comprende solo pazienti, per esempio, cardiologici, potremmo non essere soddisfatti della rappresentatività del campione che si riferisce a un tipo di pazienti ai quali non siamo interessati. Lo studio deve descrivere, inoltre, i criteri standardizzati seguiti per diagnosticare la malattia oggetto di interesse.

Ma da quale momento del decorso della malattia è opportuno seguire i pazienti? Se i ricercatori cominciano ad esaminare e registrare gli esiti solamente dopo che alcuni pazienti hanno già terminato il decorso della malattia, allora gli esiti di tali pazienti potrebbero non essere mai considerati. In alcuni casi può esserci stata una rapida guarigione, mentre, in altri casi, il paziente potrebbe essere deceduto in breve tempo. Pertanto, per evitare di perdere la possibilità di considerare gli esiti per aver cominciato troppo tardi a seguire i casi, cerchiamo di verificare che i pazienti nello studio siano stati inclusi in una fase uniforme del decorso della malattia, in teoria, quando essa è diventata manifesta per la prima volta. Ciò è denominato "coorte iniziale". Uno studio che metta insieme pazienti in qualsiasi momento, comune e definito, della loro malattia, può fornire utili informazioni se desideriamo avere dei dati concernenti solamente una fase della malattia. Nondimeno, se le osservazioni fossero fatte in differenti mo-

menti del decorso della malattia per varie persone appartenenti alla coorte, l'individuazione dei tempi relativi al decorso sarebbe difficile da interpretare. Per esempio, sarebbe difficile interpretare i risultati di uno studio progettato per determinare la prognosi di pazienti con artrite reumatoide che includesse sia pazienti con la malattia recentemente diagnosticata sia coloro che soffrono della malattia da 10 anni o più. In teoria, ci piacerebbe trovare uno studio in cui i partecipanti si trovino tutti in una fase simile del decorso della stessa malattia.

Le informazioni circa il tipo di studio e i metodi di campionamento sono reperibili, di solito, nell'abstract e nella sezione dell'articolo dedicata ai metodi. Lo studio che abbiamo trovato si riferisce a una coorte iniziale che comprende pazienti con prolasso asintomatico della valvola mitralica.

## ***2. Il follow-up dei pazienti dello studio era sufficientemente lungo e completo?***

In teoria, ogni paziente della coorte potrebbe essere seguito fino alla completa guarigione o allo sviluppo di uno degli esiti della malattia. Se il follow-up è breve, può accadere che un numero troppo ristretto di individui vada incontro all'esito di nostro interesse e, pertanto, non avremo abbastanza informazioni per poter consigliare i nostri pazienti. In questo caso, faremmo meglio a cercare altre fonti di prova. Al contrario, se, dopo anni di follow-up, si sono manifestati solamente alcuni degli effetti indesiderati, questo buon risultato prognostico è molto utile per rassicurare il nostro paziente sul suo futuro.

Quanto minore sarà il numero dei pazienti disponibili per il follow-up, tanto meno accurata risulterà la stima del rischio circa l'esito della malattia. Le ragioni alla base di questa perdita sono di importanza fondamentale. Alcune perdite nell'ambito di un follow-up sono inevitabili e, spesso, non correlate alla prognosi (per esempio, il trasferimento in un'altra città a seguito di un cambiamento di lavoro) ed esse non sono fonte di preoccupazione, specialmente se il loro numero è modesto. Ma altre perdite

potrebbero insorgere perché i pazienti muoiono o sono troppo malati per proseguire il follow-up (oppure perdono la loro indipendenza e tornano a vivere con loro famiglia) e la mancata documentazione dei loro esiti ridurrà la validità di qualsiasi conclusione che il rapporto possa trarre a proposito della prognosi. Non potendo trovare un rapporto che tenga traccia di ciascun paziente, come possiamo giudicare se il follow-up sia “sufficientemente completo”? Non vi è una sola risposta per tutti i casi, ma vi offriamo alcuni suggerimenti che potrebbero essere d’aiuto. Un’analisi che mostri che gli aspetti demografici di base dei pazienti perduti nel corso del follow-up sono simili a quelli che hanno proseguito il follow-up potrebbe offrire qualche rassicurazione sul fatto che certi tipi di partecipanti non sono stati selettivamente perduti; nondimeno una tale analisi è limitata dalle caratteristiche che sono state misurate in partenza. I ricercatori non sono in grado di controllare ciò che non è stato misurato e che può essere, invece, importante da un punto di vista prognostico e più o meno prevalente nei partecipanti persi rispetto a quelli ancora arruolati nel follow-up. Consigliamo di considerare la semplice regola del “5 e 20”: una perdita inferiore al 5% comporta probabilmente una piccola distorsione; una perdita superiore al 20% mette seriamente in pericolo la validità dello studio, mentre una perdita che si attesti su una percentuale intermedia tra queste due determina una distorsione operante che si attesterà su valori anch’essi intermedi. Sebbene questa formula sia facile da ricordare, può semplificare eccessivamente le situazioni cliniche in cui gli esiti sono infrequenti. In alternativa, potremmo considerare gli scenari “migliori” e quelli “peggiori” secondo un approccio che chiameremo “analisi di sensibilità”. Immaginate uno studio prognostico in cui entrino 100 pazienti, 4 muoiano e 16 siano perduti durante il follow-up. Un rapporto “grezzo” tra casi e decessi potrebbe contare i 4 decessi fra gli 84 soggetti sottoposti a un pieno follow-up e dar luogo a un rapporto di  $4 / 84 = 4,8\%$ . Ma cosa accadrebbe dei 16 perduti durante il follow-up? Alcuni di essi potrebbero essere deceduti. In uno scenario “peggiore”

tutti potrebbero essere deceduti con conseguente rapporto di mortalità (4 noti più 16 perduti) uguale a 20 su 100 (84 seguiti più 16 perduti), ovvero  $20 / 100$  (20%), che è un rapporto quattro volte maggiore del tasso originario che avevamo calcolato! Si osservi che per lo scenario “peggiore” abbiamo aggiunto i pazienti perduti sia al numeratore sia al denominatore, per calcolare le percentuali concernenti gli esiti. D’altro canto, nello scenario “migliore” nessuno dei 16 casi perduti sarebbe deceduto, consentendo un rapporto tra morti e casi totali di 4 su 100 (84 seguiti + 16 perduti) ovvero di  $4 / 100$  (4%). Si osservi che, nello scenario “migliore” abbiamo aggiunto i casi perduti solamente al denominatore. Sebbene questo scenario “migliore” del 4% possa non differire molto dal 4,8% osservato, lo scenario “peggiore” del 20% differisce invece in modo significativo e saremmo pertanto portati a pensare che in questo studio il follow-up non fosse sufficientemente completo, minacciando così la validità dell’intera ricerca. Usando questa semplice analisi di sensibilità, possiamo vedere l’effetto che le perdite durante il follow-up potrebbero comportare sui risultati dello studio. Ciò può aiutarci a giudicare se il follow-up era sufficiente a consentire l’acquisizione di risultati validi.

Nello studio individuato, il follow-up era del 97% con una mediana di 5,4 anni. In questo caso, dunque, la validità delle conclusioni non è a rischio!

### ***3. Esistevano criteri obiettivi di esito applicati secondo una modalità in “cieco” (blind)?***

Le malattie colpiscono i pazienti in molti modi importanti: alcuni sono facili da scoprire, altri più subdoli. In generale, gli esiti ai due estremi (morte o completa guarigione) sono relativamente facili da scoprire in modo valido, ma attribuire una causa di morte è spesso un fatto soggettivo (come sa chiunque abbia stilato un certificato di morte!). Tra le estremità citate vi è un’am-

pia gamma di esiti che può essere più difficile da individuare o da confermare; pertanto, i ricercatori dovranno usare giudizio nel decidere come considerarli (per esempio, la capacità di riprendere le attività lavorative o l'intensità del dolore residuo). Per ridurre al minimo gli effetti della distorsione nel corso della misurazione di questi esiti, gli studiosi devono stabilire specifici criteri per definire ciascun esito importante e utilizzare poi tali criteri nel corso di tutto il follow-up dei pazienti. Dovremo sincerarci del fatto che essi siano sufficientemente obiettivi per confermare gli esiti ai quali siamo interessati. Infatti, se la circostanza della morte è un fatto oggettivo, il giudizio sulle sue cause è alquanto soggetto a errori (specialmente quando è basato sui certificati di morte) e può essere viziato, a meno che non siano applicati criteri obiettivi con attenzione, allo scopo di trarre precise informazioni cliniche. Ma anche qualora siano applicati criteri obiettivi, alcune distorsioni potrebbero verificarsi ugualmente, se i ricercatori che danno un giudizio sugli esiti conoscono anche alcune caratteristiche precedenti dei pazienti. Rendere il giudizio non influenzabile da tali conoscenze ("cieco") è di importanza cruciale per giudicare comunque l'esito, poiché i ricercatori che siano a conoscenza dei dati necessari potrebbero cercare più incisivamente certi esiti nelle persone con caratteristiche ritenute di importanza prognostica, piuttosto che in altri individui. Negli studi validi, i ricercatori fondano i loro giudizi sugli esiti clinici in "cieco" senza possedere conoscenze sulle caratteristiche cliniche dei pazienti e sui fattori prognostici.

Nel caso dello studio sul prolasso della valvola mitralica che abbiamo trovato, gli esiti comprendevano la mortalità totale e la causa della morte. Questa era accertata in base alle cartelle cliniche, ai certificati di morte, ai rapporti di morte e ai referti delle autopsie, oppure contattando il medico che aveva in cura il paziente. Non è chiaro se chi ha valutato gli esiti fosse a conoscenza di dati potenzialmente in grado di creare delle distorsioni (cioè se lo studio fosse realmente in "cieco").

**4. Se sono identificati sottogruppi con prognosi differenti: vi è stato un aggiustamento relativo ai fattori prognostici importanti e vi è stata una validazione in un gruppo indipendente di pazienti ("test set")?**

I fattori prognostici sono di natura demografica (per esempio, l'età e il sesso), specifici della malattia (per esempio, il prolasso della mitrale con insufficienza mitralica), o legati alle malattie concomitanti (per esempio, l'ipertensione), variabili che sono associate all'esito di interesse. I fattori prognostici non devono essere causali (e, in effetti, essi spesso non lo sono), ma devono essere strettamente legati allo sviluppo di un esito, affinché questo possa essere previsto. Per esempio, sebbene una lieve iponatriemia non causi la morte, la sodiemia è un importante fattore prognostico nello scompenso cardiaco congestizio (soggetti con scompenso cardiaco congestizio e iponatriemia presentano una mortalità più elevata dei pazienti con la stessa malattia, ma con sodiemia normale).<sup>2</sup>

I fattori di rischio sono spesso considerati distinti dai fattori prognostici; comprendono i comportamenti legati allo stile di vita e le esposizioni ambientali e sono associati allo sviluppo di un disturbo oggetto dello studio. Per esempio, il fumo è un importante fattore di rischio per lo sviluppo del carcinoma polmonare, ma lo stadio del tumore è il più importante tra i fattori prognostici nei soggetti con carcinoma del polmone.

Spesso vogliamo sapere se i sottogruppi di pazienti hanno prognosi differenti (per esempio, tra i pazienti con prolasso della valvola mitralica ci sono casi con insufficienza mitralica da moderata a grave o con fibrillazione atriale, che sono più a rischio di eventi cardiovascolari e di morte, rispetto ai pazienti senza tali reperti). Se uno studio riporta che un gruppo di pazienti presenta una prognosi differente rispetto a un altro gruppo, in primo luogo dobbiamo verificare se c'è stato un aggiustamento rispetto ai fattori prognostici noti. Vogliamo, cioè, dire che è necessario sapere se gli autori possono garantire che tali previsioni circa sottogruppi non siano distorte da un altro, potente, fattore prognostico (come potrebbe verificarsi nel caso di pazienti con insufficienza mitralica da moderata a gra-

ve o con fibrillazione atriale, che potrebbero, con maggiori probabilità, essere andati incontro a un precedente evento cardiaco, rispetto a pazienti senza tali reperti). Esistono modi semplici (per esempio, le analisi stratificate, che mostrano la prognosi di pazienti con insufficienza mitralica separatamente da quelli senza precedenti eventi cardiaci) oppure complessi (per esempio, analisi di regressione multipla, che possono tener conto non soltanto di precedenti eventi cardiaci, ma anche della funzione ventricolare sinistra e simili) per aggiustare le analisi in caso di presenza di altri importanti fattori prognostici. Possiamo esaminare le sezioni dedicate ai metodi e ai risultati per verificare che sia stato applicato uno di questi metodi, prima di accettare con cautela la conclusione circa una differente prognosi per il sottogruppo in esame.

Diciamo “con cautela” perché le statistiche riguardanti la determinazione della prognosi nei sottogruppi comportano una previsione, non una spiegazione. Tali statistiche sono indifferenti al fatto che i fattori prognostici siano fisiologicamente logici o rappresentino un non-senso biologico; inoltre, possono agire stranezze casuali e non eziologiche nei dati (se il paziente vive al nord o al sud della strada, se è nato sotto un determinato segno zodiacale). Per questa ragione, la prima volta che è identificato, un fattore prognostico non garantisce di possedere un reale valore prognostico in sottogruppi di pazienti con prognosi differenti: potrebbe, infatti, derivare da differenze casuali nella sua distribuzione tra gruppi di pazienti con differenti prognosi. In realtà, se i ricercatori si sono applicati alla ricerca di fattori prognostici potenziali multipli nello stesso gruppo di dati, alcuni probabilmente emergeranno sulla base di elementi del tutto aleatori. Il gruppo iniziale di pazienti in cui sono identificati i fattori prognostici viene chiamato il “gruppo di prova” (*training set*) oppure “gruppo di derivazione” (*derivation set*). A causa del rischio di indicare fattori prognostici spuri e casuali, dovremmo verificare se il potere predittivo di tali fattori sia stato confermato in successivi gruppi indipendenti di pazienti, denominati “gruppi di test” (*test set*) o “gruppi di validazione” (*validation set*). Per verificare se questo



sia stato fatto davvero, dobbiamo ricercare se nella sezione dedicata ai metodi dello studio vi siano affermazioni che descrivono un'intenzione pre-studio di esaminare un determinato gruppo di fattori prognostici in base a come essi si presentano in un gruppo di prova o in uno studio precedente. Qualora un ulteriore studio indipendente convalidi il potere predittivo di determinati fattori prognostici, abbiamo una CPG molto utile del tipo incontrato precedentemente, e che abbiamo trattato esaustivamente nel capitolo 3; ma questa volta si tratta di qualcosa di utile per prevedere l'esito a cui andrà incontro il nostro paziente dopo la diagnosi.

Nel nostro studio, dopo l'aggiustamento per età, sesso e concomitanti malattie, si è rilevato che un'insufficienza mitralica da moderata a grave e una frazione di eiezione diminuita del 50% sono fattori prognostici indipendenti di mortalità da cause cardiovascolari. Gli autori, inoltre, hanno identificato diversi fattori prognostici che predicono indipendentemente la morbilità e la mortalità da cause cardiovascolari. Il significato di questi fattori prognostici non è stato confermato in un gruppo di validazione.

Se le prove circa la prognosi appaiono valide dopo aver considerato i criteri sopra citati, possiamo volgerci ad esaminare la loro importanza e la loro applicabilità. Ma se abbiamo risposto "no" alle domande menzionate sopra, faremmo meglio a cercare altrove.

## Queste prove valide concernenti la prognosi sono importanti? (Tabella 4.2)

**Tabella 4.2** - Queste prove valide concernenti la prognosi sono importanti?



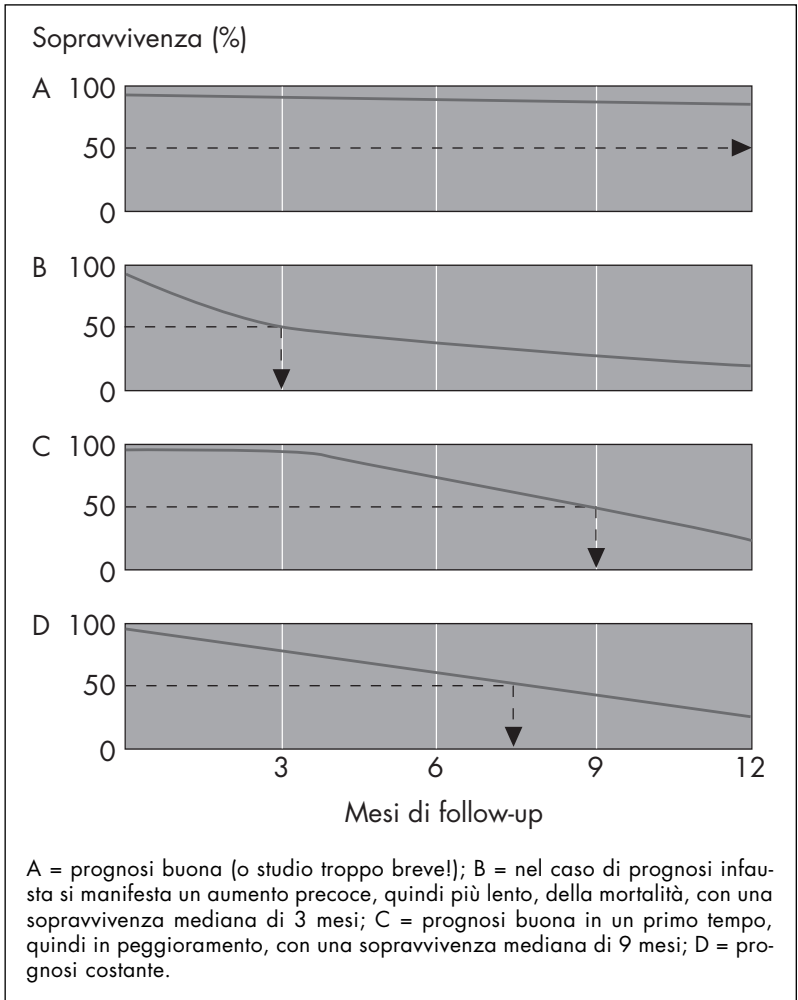
1. Quanto sono probabili gli esiti nel corso del tempo?
2. Quanto sono precise le stime prognostiche?

### ***1. Quanto sono probabili gli esiti nel corso del tempo?***

Una volta soddisfatti della validità delle conclusioni di un articolo, possiamo esaminarle ulteriormente per verificare quanto sia probabile ciascun risultato nel corso del tempo. Tipicamente, i risultati degli studi sulla prognosi sono riportati in uno dei seguenti tre modi: con la percentuale di sopravvivenza in un particolare momento temporale (per esempio, come tassi di sopravvivenza a un anno o a cinque anni); come sopravvivenza mediana (la lunghezza del follow-up mediante il quale il 50% dei pazienti inclusi nello studio è deceduto); oppure come curva di sopravvivenza che indica, in ciascun momento del tempo, la proporzione (espressa in percentuale) dell'originario campione incluso nello studio che ancora NON ha presentato uno specifico esito. Negli studi prognostici spesso troviamo i risultati presentati come curve di Kaplan-Meier, ovvero un tipo di curva di sopravvivenza.

La figura 4.1 mostra quattro curve di sopravvivenza, ciascuna correlata a una differente conclusione. Dal riquadro A di questa figura risulta che praticamente nessun paziente ha presentato eventi particolari entro il termine dello studio, il che potrebbe indicare una prognosi eccellente per il disturbo oggetto di studio (in questo caso, lo studio ci sarà molto utile), oppure può significare che lo studio è stato troppo breve (in questo caso la ricerca non ci sarà di grande utilità). Nei riquadri B, C e D la proporzione di pazienti che sopravvivono a un anno (20%) è la stessa, in tutti e tre i grafici. Potremo così dire ai nostri pazienti che le loro probabilità di sopravvivenza a un anno sono quantificabili in un valore del 20%. Tuttavia, la sopravvivenza mediana (momento in cui la metà dei pazienti è deceduta, mostrato dalla freccia) è assai differente: 3 mesi nel caso del riquadro B, al confronto dei 9 mesi nel caso del riquadro C. Il tipo di sopravvivenza è rappresentato da un costante, uniforme declino solamente nel riquadro D e la sopravvivenza mediana, in questo caso, è all'incirca di 7,5 mesi. Questi esempi mettono in evidenza l'importanza di considerare la soprav-

**Figura 4.1** - Prognosi mostrata come curve di sopravvivenza (la freccia indica la sopravvivenza mediana)



vivenza mediana e le curve di sopravvivenza, allo scopo di informare in modo completo i nostri pazienti riguardo alla loro prognosi.

## 2. Quanto sono precise le stime prognostiche?

Come abbiamo precisato sopra, i ricercatori studiano la prognosi in un campione di individui malati, non nell'intera popolazione composta da chiunque abbia mai avuto la malattia in questione. Per puro gioco del caso, quindi, uno studio ripetuto 100 volte in differenti gruppi di pazienti (anche con identiche caratteristiche d'ingresso) è destinato a produrre differenti stime prognostiche. Per decidere se una data serie di risultati prognostici sia importante, abbiamo bisogno di alcuni strumenti di giudizio relativi alla misura in cui i risultati possono variare per puro caso. Il cosiddetto intervallo di confidenza (CI) offre l'ambito di valori che probabilmente comprende la stima "vera" e quantifica l'incertezza nella misura. Per convenzione, si usa "l'intervallo di confidenza del 95%" (95% CI). Esso rappresenta l'ambito di valori all'interno del quale possiamo avere una sicurezza del 95% che si trovino i valori di una particolare popolazione studiata. Quanto minore è il CI, tanto più sicuri possiamo sentirci circa il risultato. Si osservi che, se la sopravvivenza nel tempo è l'esito di interesse, precedenti periodi di follow-up di solito comprendono i risultati di un numero maggiore di pazienti rispetto ai periodi successivi, cosicché le curve di sopravvivenza sono più precise (vale a dire che si forniscono intervalli di confidenza più ristretti) nei primi periodi di follow-up. Il testo, le tabelle o i grafici di un buono studio prognostico comprendono gli intervalli di confidenza riguardanti le stime della prognosi (in caso contrario, dovrete essere in grado di applicare il metodo presentato nell'*Appendice 1* di questo volume, calcolando da soli il CI per almeno uno di essi).

In base al nostro studio, rileviamo che, con un follow-up medio di 5,4 anni, la mortalità è risultata pari all'11,5%. L'insufficienza mitralica da moderata a grave (rapporto di rischio di 1,8, 95% CI da 1,03 a 3,0) e la frazione di eiezione <50% (rapporto di rischio 2,3, 95% CI da 1,5 a 4,4) sono risultati fattori prognostici indipendenti di mortalità per cause cardiovascolari.

## Possiamo applicare queste prove valide e importanti concernenti la prognosi al nostro paziente? (Tabella 4.3)

**Tabella 4.3** - Possiamo applicare queste prove valide e importanti concernenti la prognosi al nostro paziente?



1. Il nostro paziente è tanto diverso da quelli dello studio da rendere inapplicabili i risultati?
2. Queste prove avranno conseguenze cliniche importanti sulle nostre conclusioni circa ciò che dobbiamo offrire o dire al nostro paziente?

### *1. Il nostro paziente è tanto diverso da quelli dello studio da rendere inapplicabili i risultati?*

Questa guida ci suggerisce di confrontare i nostri pazienti con quelli dell'articolo, utilizzando le descrizioni delle caratteristiche demografiche e cliniche. Inevitabilmente si noteranno delle differenze, ma in quale misura la similitudine è da considerarsi sufficiente? Consigliamo di formulare la domanda in un altro modo: i pazienti dello studio sono tanto differenti dai nostri, da impedirci del tutto di utilizzare i risultati della ricerca per formulare previsioni cliniche relative ai nostri pazienti? Per la maggior parte delle differenze, la risposta a questa domanda è "no" e, dunque, possiamo utilizzare i risultati dello studio come base per le nostre conclusioni prognostiche.

### *2. Queste prove avranno conseguenze cliniche importanti sulle nostre conclusioni circa ciò che dobbiamo offrire o dire al nostro paziente?*

Le prove riguardanti la prognosi di un paziente sono chiaramente utili per decidere se dare inizio alla terapia oppure no, per monitorare la terapia quando questa sia stata già avviata e per decidere quali test diagnostici prescrivere. Se, per esempio, lo studio indica una prognosi eccellente nei pazienti con un particolare disturbo oggetto di studio e non sottoposti a terapia, il nostro col-

loquio con i pazienti dovrebbe riflettere tutto ciò, concentrandosi sull'opportunità di dare inizio a un trattamento oppure no. Se, d'altro canto, le prove indicano che la prognosi è infausta in assenza di trattamento (e se vi sono trattamenti che possono modificare significativamente il decorso) allora dovremo farlo presente ai pazienti, nei confronti dei quali saremmo più probabilmente indotti a intraprendere una terapia.

Perfino quando le prove riguardanti la prognosi non conducono a una decisione sul trattare o no, le prove valide possono essere utili per fornire ai pazienti e alle loro famiglie le informazioni che essi desiderano su cosa il futuro abbia in serbo per loro e per la loro malattia.

Ritornando al nostro caso clinico, l'ecocardiografia transtoracica ha rivelato una lieve insufficienza mitralica e una frazione di eiezione superiore al 65%. Data l'età della paziente (inferiore a 50 anni) e l'assenza di altri fattori prognostici identificati nello studio che abbiamo reperito, possiamo rassicurare la nostra paziente dicendole che è considerata "a basso rischio", quanto alla morbilità e alla mortalità per cause cardiovascolari, e che l'esito atteso (con riferimento al prolasso della valvola mitralica) sarà simile a quello della popolazione generale.

Dopo aver compiuto la fatica di trovare e di valutare un articolo, qualche volta vale la pena di conservare una copia della nostra valutazione. Nel CD-ROM allegato al presente volume abbiamo fornito una versione abbreviata della nostra valutazione, che potete scaricare sul vostro computer palmare.

## **Praticare la medicina basata sulle prove di efficacia in tempo reale**

Qualche volta non riusciamo a trovare le risposte al nostro quesito servendoci di risorse di alta qualità già valutate; in questi casi dobbiamo valutare noi stessi la letteratura originaria. Dopo averlo fat-

to, è utile tenere una copia della nostra valutazione, nell'eventualità che lo stesso quesito si ripresenti in futuro. Nel CD-ROM allegato, abbiamo fornito un software (CATMaker) che potete utilizzare per tenere nota della vostra valutazione, salvandola nel vostro database. Abbiamo trovato questo software un utile strumento di insegnamento, sebbene non venga usato da noi abitualmente nella pratica clinica, poiché richiede troppo tempo. Abbiamo invece sviluppato una sua versione abbreviata, che consente di annotare rapidamente la nostra domanda, i dettagli relativi allo studio principale, i risultati e qualsiasi commento o dubbio che riguardino lo studio esaminato. Possiamo salvare tutto ciò in formato Word, per usarlo nel nostro computer o nel nostro palmare. Utilizzando questo strumento, è possibile sviluppare un proprio database di argomenti incontrati nella pratica clinica. Abbiamo fornito questo software, denominato CQ log, nel CD-ROM allegato a questo volume, così che possiate installarlo nel vostro computer palmare; potete usarlo per tenere traccia dei vostri quesiti clinici e delle risposte che avrete trovato. Ma ricordate che dovrebbero avere una data di scadenza! Se lavoriamo a stretto contatto con i colleghi, potremo perfino condividere con loro il nostro lavoro e collaborare su questi argomenti.

## **Bibliografia**

1. Avierinos JF, Gersh BJ, Melton J et al. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation* 2002; 106: 1355-61.
2. Mettauer B, Rouleau JL, Bichet D et al. Sodium and water excretion abnormalities in congestive heart failure: determinant factors and clinical implications. *Ann Intern Med* 1986; 105: 161-7.

## **ULTERIORI LETTURE**

Guyatt G, Rennie D, eds. *Users' guides to the medical literature. A manual for evidence-based clinical practice.* Chicago: AMA Press, 2002.

Haynes RB, Sackett DL, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical epidemiology: how to do clinical practice research*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.





## 5. Terapia

Dopo aver trovato le prove, dovremo decidere se si tratta di informazioni importanti e valide prima di applicarle ai nostri singoli pazienti. L'ordine in cui considerare la validità e l'importanza dipende dalle preferenze individuali. Potremmo incominciare valutando la validità, pensando che, se una cosa non è valida, non importa a nessuno che essa mostri un enorme effetto. In alternativa, potremmo stabilirne l'importanza clinica, pensando che, se la prova non comporta una conseguenza importante, la sua validità non è rilevante. Potremmo anche cominciare con entrambe le domande, in quanto una risposta favorevole può essere messa in relazione con l'altra domanda. Per illustrare la nostra analisi considereremo il seguente paziente.

### SCENARIO CLINICO

Viene nel nostro ambulatorio un uomo di 75 anni dimesso dall'ospedale due settimane prima. Durante il suo ricovero è stato sottoposto a un'endoarteriectomia carotidea, a seguito di un attacco ischemico transitorio (TIA), con una diagnosi di stenosi carotidea significativa. La sua permanenza in ospedale non è stata accompagnata da complicanze e la sua terapia, al momento della dimissione, comprendeva metoprololo alla dose di 50 mg due volte al giorno per l'ipertensione e acido acetilsalicilico, alla dose di 81 mg al giorno. Il paziente porta con sé, per presentarcelo, un articolo trovato su Internet che descrive i benefici delle statine per la prevenzione dell'ictus, chiedendo che farmaci siano e se debba prenderli. La nostra nota relativa alla sua ultima visita mostra che la colesterolemia totale era pari a 5 mmol/l, il colesterolo HDL era

pari a 2,0 mmol/l e il colesterolo LDL era pari a 2 mmol/l. Nulla da rilevare all'esame obiettivo.

In base a questo scenario abbiamo formulato la seguente domanda: in un paziente con precedenti di TIA, endoarteriectomia carotidea, ipertensione e normale profilo lipidico la terapia con una statina sarebbe in grado di far diminuire il rischio di ictus? Servendoci delle query cliniche di PubMed (vedi il capitolo 2 per una descrizione di questo motore di ricerca) abbiamo identificato il recente studio MRC<sup>1</sup> che potrebbe aiutarci a rispondere a questa domanda (abbiamo anche trovato lo studio nella sua versione on line di *ACP Journal Club*).

## Tipi di report riguardanti la terapia

In questo capitolo cominceremo col prendere in esame la valutazione delle prove concernenti la terapia servendoci di singoli studi. Questi, tuttavia, non sono la migliore fonte di prove per i nostri scopi; in teoria, avremmo bisogno di una panoramica che indagasse sistematicamente, mettendole insieme, le prove derivanti da tutte le indagini pertinenti all'argomento di terapia, poiché queste fornirebbero una risposta più attendibile alla nostra domanda clinica, rispetto ai risultati di uno studio singolo. Per questa ragione, nel capitolo 2 abbiamo consigliato una ricerca basata sempre su una consultazione preliminare delle revisioni sistematiche. I criteri per stabilire la qualità delle fonti sono forniti nella tabella 5.9 (p. 181). Tuttavia, poiché le revisioni sistematiche valutano individualmente gli studi che le compongono (e vogliamo essere sicuri che ciò sia stato fatto in modo ineccepibile) e poiché sull'argomento di nostro interesse troveremo con maggiori probabilità singoli studi, anziché revisioni sistematiche, tratteremo in primo luogo la valutazione dei singoli studi. Qualche volta questi ultimi non saranno, di per sé, sufficienti a per-

mettere di prendere una decisione e potrebbe essere necessario compiere operazioni di estrapolazione o analisi dettagliate del bilancio tra i benefici e i danni dell'intervento terapeutico. Inoltre, la ricerca in letteratura potrebbe estendersi fino a trovare un'analisi decisionale clinica. Le regole per stabilirne la validità sono presentate nella tabella 5.15 (p. 192). Potrebbe anche rendersi necessaria un'analisi economica: le domande che ci aiuteranno a decidere se possiamo raccoglierne i risultati sono elencate nella tabella 5.18 (p. 197). Le linee-guida sulla pratica clinica delineano le prove relative a diagnosi, prognosi e terapia di un particolare disturbo oggetto di studio. I criteri in grado di aiutarci a decidere se applicarle o no sono presentati nella tabella 5.23 (p. 204). Talora anche gli studi qualitativi possono supportare le nostre decisioni terapeutiche: i criteri per considerarne la validità sono presentati nella tabella 5.8 (p. 176). Infine, qualora non fossimo in grado di trovare prove idonee ad aiutare noi e il nostro paziente nelle decisioni sulla terapia, potremmo considerare l'esecuzione di uno studio "n-of-1" (tabella 5.25, p. 213).

## Report di singoli studi

### I risultati di questo singolo studio sono validi? (Tabella 5.1)

**Tabella 5.1** - Le prove relative a questa terapia (derivanti da un singolo studio randomizzato) sono valide?



1. L'assegnazione dei pazienti al trattamento era randomizzata?
2. La randomizzazione era nascosta agli osservatori?
3. I gruppi erano simili all'inizio dello studio?
4. Il follow-up dei pazienti era sufficientemente lungo e completo?
5. Tutti i pazienti studiati si trovavano in gruppi in cui erano stati randomizzati?

(Segue)

(Segue) **Tabella 5.1**

Alcuni punti più delicati:

6. I pazienti, gli operatori clinici e tutto il personale dello studio erano stati tenuti in "cieco" rispetto al trattamento?
7. I gruppi erano stati trattati allo stesso modo, con l'eccezione della terapia sperimentale?

***1. L'assegnazione dei pazienti al trattamento era randomizzata?***

Fino a tempi recenti si riteneva che la terapia ormonale sostitutiva potesse far diminuire il rischio di coronaropatie nelle donne in menopausa che già ne avessero sofferto. Questa convinzione si basa sulle prove derivanti da diversi studi osservazionali che avevano fatto rilevare nelle donne sottoposte a terapia ormonale sostitutiva un minor rischio della malattia.<sup>2</sup> Con molta sorpresa, medici e pazienti hanno appreso, in seguito, i risultati di uno studio randomizzato su donne affette da coronaropatia conclamata che ha mostrato che il rischio non era affatto ridotto dalla terapia ormonale sostitutiva!<sup>3</sup> Inoltre, ancor più di recente, lo studio Women's Health Initiative ha chiarito che la terapia ormonale sostitutiva non è efficace neppure nella prevenzione primaria delle coronaropatie.<sup>4</sup> Perché, dunque, una tale differenza fra i risultati degli studi osservazionali e di quelli randomizzati? Negli studi osservazionali sono i pazienti e/o i medici a decidere, sulla base delle loro preferenze, se si debba effettuare o no la terapia. Spesso, fattori come la presenza di malattie concomitanti, l'uso di altri farmaci e la gravità dei casi influenzano le decisioni terapeutiche, sia del paziente sia del medico. Inoltre, questi stessi fattori possono influenzare le probabilità che si manifesti l'esito oggetto di studio (per esempio, la coronaropatia). Una distribuzione non uniforme di questi fattori nei gruppi di trattamento può far sopravvalutare, annullare o, addirittura, può contrastare gli effetti della terapia.\*

\* Le caratteristiche dei pazienti estranee al quesito di studio, che potrebbero causare esiti clinici che il trattamento mira a prevenire e che potrebbero essere distribuite in modo non uniforme nei gruppi di trattamento, sono denominate "fattori di confondimento". Sebbene vi

La randomizzazione apporta equilibrio nei gruppi di trattamento per quanto riguarda i fattori prognostici, anche quando la nostra scarsa conoscenza della malattia non ci permette ancora di sapere dettagliatamente quali siano tali fattori. Se questi ultimi hanno amplificato alcuni degli effetti apparenti di un trattamento che manca di reale efficacia, lo squilibrio nel gruppo di pazienti studiati può portare a conclusioni falsamente positive, inducendo ad attribuire alla terapia un'utilità che, in realtà, non esiste. Gli stessi fattori prognostici possono, al contrario, mascherare gli effetti di un trattamento realmente efficace o, addirittura, farlo apparire controproducente, portando alla conclusione falsamente negativa che il trattamento sia inutile o perfino pericoloso. Dobbiamo insistere sulla scelta casuale (randomizzata) dei pazienti da sottoporre alla terapia oggetto di studio, poiché tale randomizzazione consente di creare, più di qualsiasi altra tipologia di indagine, gruppi di pazienti statisticamente identici per quanto riguarda il rischio dell'evento morboso che cerchiamo di evitare. Dobbiamo stabilire se i ricercatori usano metodi che equivalgono a tirare in aria una monetina\* per attribuire i pazienti ai gruppi di trattamento (per esempio, il trattamento sperimentale viene effettuato se la monetina presenta "testa" e il trattamento convenzionale "di controllo" o con "placebo"\*\*\* se la monetina presenta "croce").

I ricercatori possono andare fieri di applicare la randomizzazione ai loro studi, tant'è che spesso la troverete menzionata esplicitamente nell'abstract dell'articolo (o, addirittura, nel titolo!). Se lo studio non è stato randomizzato, vi consigliamo di interromperne la lettura e di passare al successivo articolo del vo-

siano altri semplici modi per evitare tale effetto (esclusione, campionamento stratificato, *matching*, analisi stratificata, standardizzazione e *multivariate modeling*), questi presuppongono tutti che il fattore di confusione sia già noto.

\* In pratica, questo potrebbe avvenire con l'ausilio di un computer, ma il principio rimane lo stesso.

\*\* Un placebo è un trattamento che si presenta esteriormente identico alla terapia realmente attiva (nelle forme, nel gusto dei preparati farmaceutici, ecc.) in modo che il paziente, gli operatori sanitari e il personale che si occupa dello studio non possano distinguerli.

stro elenco di ricerca. Un consiglio: è possibile compiere una rapida valutazione preliminare degli articoli esaminandone gli abstract, per stabilire se l'indagine alla quale si riferiscono è randomizzata oppure no. In quest'ultimo caso abbandoniamone la lettura. Solamente se non trovate studi randomizzati potrete tornare a quelli non randomizzati.

Se, tuttavia, l'unica prova che avete in mano, concernente la terapia di vostro interesse, proviene da uno studio non randomizzato, avete cinque possibilità:

1. Controllate ancora il capitolo 2, o cercate qualche aiuto per compiere un'altra ricerca in letteratura, verificando se per caso aveste trascurato qualche studio randomizzato sulla terapia di vostro interesse.
2. Verificate se l'effetto del trattamento descritto nello studio non randomizzato non sia talmente vistoso da indurvi a considerarlo come un falso positivo (questa possibilità è molto rara e, di solito, esiste solo quando la prognosi dei pazienti non trattati è invariabilmente terribile). Come verifica, potete domandare ai vostri colleghi se essi considerino la terapia in studio così efficace da rendere eticamente non ammissibile la randomizzazione dei pazienti in una ricerca che includa soggetti non trattati o trattati con placebo.
3. Se uno studio non randomizzato ha concluso che il trattamento era inutile o pericoloso, in genere si può accettare con sicurezza questa conclusione. Le conclusioni falsamente positive di uno studio non randomizzato sono, invece, di gran lunga più comuni di quelle falsamente negative (poiché i trattamenti sono di norma sospesi quando la prognosi è particolarmente grave, mentre i pazienti che fiduciosamente prendono farmaci sono, di per sé, destinati a migliori esiti anche quando prendono trattamenti inutili o placebo!).
4. Considerate se uno studio n-of-1 potrebbe avere senso per voi e per il vostro paziente (tabella 5.25, p. 213).
5. Cercate di trovare prove relative circa un'altra opzione di trattamento.

Il titolo dello studio MRC che abbiamo trovato per rispondere alla nostra domanda sull'efficacia della terapia con statine afferma che si tratta di un'indagine randomizzata; una rapida ricognizione dei metodi ci porta a un altro articolo per i dettagli completi.

## ***2. La randomizzazione era nascosta agli osservatori?***

Dovremmo verificare se la randomizzazione era nascosta ai medici e al personale incaricato di reclutare i pazienti nello studio. In questo caso, i medici non potevano sapere a quale trattamento sarebbe stato sottoposto il successivo paziente e, dunque, non sarebbero stati in grado, consciamente o inconsciamente, di distorcere l'equilibrio tra i gruppi confrontati. Infatti, in assenza di randomizzazione o quando la collocazione dei pazienti è inadeguatamente nascosta, è possibile che l'effetto del trattamento sia distorto in entrambe le direzioni, causando una valutazione eccessiva o riduttiva rispetto alla realtà. Spesso gli articoli non riportano se l'elenco della randomizzazione è stato tenuto nascosto agli operatori, ma se la randomizzazione è stata effettuata per telefono o con qualche sistema a distanza possiamo essere rassicurati su questa caratteristica. Naturalmente, ciò non vale nei casi in cui vengano utilizzate buste trasparenti, seppure sigillate!

## ***3. I gruppi erano simili all'inizio dello studio?***

È necessario, inoltre, verificare se i gruppi erano simili in tutte le caratteristiche prognosticamente importanti (eccetto il trattamento) all'inizio dello studio. Come si è osservato sopra, il beneficio della randomizzazione consiste nell'uguale distribuzione, nei gruppi studiati, dei fattori che potenzialmente possono confondere i risultati. Tuttavia, le differenze di base tra i gruppi possono essere presenti per caso. Se i gruppi non sono simili, dobbiamo stabilire se sono stati eseguiti degli aggiustamenti per i fattori prognostici potenzialmente importanti. Ci possiamo assicurare se le analisi con e senza aggiustamento offrono risultati simili.

Nello studio sulle statine non c'erano differenze significative tra i pazienti sottoposti a placebo e quelli sottoposti a terapia con statine.

#### **4. Il follow-up dei pazienti era sufficientemente lungo e completo?**

Una volta soddisfatti della randomizzazione dello studio possiamo verificare se tutti i pazienti arruolati siano stati considerati nelle conclusioni. In teoria, sarebbe meglio che nessun paziente fosse perduto durante il follow-up, in quanto tali pazienti potrebbero aver presentato esiti in grado di interferire con la conclusione dello studio. Se, per esempio, i pazienti sottoposti a una terapia sperimentale sono stati esclusi in seguito, a causa di esiti infausti, la loro assenza dall'analisi porterebbe a una stima eccessiva dell'efficacia del trattamento.

Qual è l'entità della perdita che possiamo considerare accettabile? Per essere sicuri della conclusione di uno studio, i ricercatori devono poter assegnare tutti i pazienti perduti ai fini del follow-up all'esito peggiore nel loro gruppo di trattamento (ossia attribuire un esito infausto a ciascun paziente perduto dal gruppo i cui restanti membri hanno presentato esiti migliori e attribuire un esito positivo a ciascun paziente perduto dal gruppo di coloro che hanno mostrato un peggioramento delle proprie condizioni) senza che cambino i termini originari della conclusione. Se questo metodo non muta la conclusione dello studio, la perdita di pazienti non rappresenta una minaccia per la validità dello studio stesso. Tuttavia, se, dopo questa operazione, i risultati dello studio cambiano, la sua validità è da mettere in dubbio e dobbiamo decidere se i risultati derivati dall'applicazione del metodo di cui sopra siano plausibili. Sarebbe insolito che uno studio sperimentale sostenesse tale prova perdendo oltre il 20% dei pazienti (sebbene questo sia legato al numero degli esiti osservati: per esempio, se sono stati osservati pochi esiti in uno studio molto ampio, la perdita del 20% dei pazienti potrebbe avere un grande impatto sui risultati). Riviste come *Evidence Based Medicine* e *ACP*



*Journal Club* non pubblicano studi in cui il numero dei pazienti che completano il follow-up sia inferiore all'80%.

Dovremo inoltre sincerarci che il follow-up dei pazienti sia abbastanza lungo da permettere di osservare effetti importanti dal punto di vista clinico. Per esempio, se il nostro studio valutasse l'uso delle statine seguendo i pazienti solo per una settimana o per un mese, non troveremmo i suoi risultati molto utili. Data la natura della malattia oggetto di studio, vorremmo osservare un follow-up della durata di almeno alcuni mesi o, in teoria, di anni. Qualche volta le informazioni sul follow-up sono disponibili già nell'abstract dello studio, ma, nella maggior parte dei casi, dovremo andare a guardare nella sezione dedicata ai risultati per avere dettagli specifici.

Nello studio sulle statine il follow-up è stato del 99%, con una media di 5 anni.

### ***5. Tutti i pazienti studiati si trovavano nei gruppi in cui erano stati randomizzati?***

Poiché qualsiasi cosa che avvenga dopo la randomizzazione può influire su qualche esito di interesse, è importante che tutti i pazienti (perfino quelli che non seguono le loro terapie o che, accidentalmente o intenzionalmente, ricevono un trattamento sbagliato) siano analizzati nei gruppi ai quali erano stati attribuiti. Una volta che, all'inizio dello studio, siano stati formati gruppi confrontabili, essi dovrebbero restare tali per preservare la randomizzazione. È stato ripetutamente dimostrato che i pazienti che seguono la terapia assegnata e quelli che non la seguono presentano esiti molto differenti, anche quando si tratta di placebo. I partecipanti allo studio che abbandonano il gruppo o che vengono attribuiti a un altro gruppo di trattamento possono presentare una particolare caratteristica, così che la composizione dei gruppi, costituiti dai restanti pazienti, si altera, inficiandone la comparabilità. Affinché il valore della randomizzazione sia preservato, avremo bisogno di un'analisi *intention-to-treat* (*intention-to-treat analysis*) in

base alla quale tutti i pazienti siano valutati nei gruppi ai quali erano stati assegnati inizialmente, indipendentemente dal fatto che essi abbiano ricevuto il trattamento loro destinato.\* È importante non solo cercare il termine *intention-to-treat analysis* nella sezione dedicata ai metodi dello studio, ma anche considerare i risultati ottenuti, per assicurarci che questo tipo di analisi sia stato effettivamente compiuto.

Lo studio sulle statine ha utilizzato l'analisi *intention-to-treat*; possiamo, così, avere la sicurezza che questo studio ha soddisfatto tutti i principali criteri di validità.

### **6. I pazienti, gli operatori clinici e tutto il personale dello studio erano stati tenuti in "cieco" rispetto al trattamento?**

Il *blinding* è necessario per evitare che i sintomi dei pazienti o la loro aderenza al trattamento siano influenzati da percezioni soggettive circa l'efficacia del trattamento stesso. Parimenti, il *blinding* evita che il rapporto o l'interpretazione dei sintomi siano influenzati dalle opinioni o dai sentimenti di chi effettua la valutazione dell'efficacia dell'intervento in studio. Non sorprende che il *blinding* sia particolarmente importante quando l'esito di interesse è soggettivo e, dunque, quando è necessaria l'applicazione di una maggiore attività di giudizio da parte del medico o di chi valuta.

Quando il *blinding* non è possibile nei confronti dei pazienti e degli operatori (come avviene, per esempio, nelle indagini di tipo chirurgico) spesso si può applicare ad altri operatori, che valutano le cartelle cliniche (in cui non deve comparire nessuna menzione del trattamento effettuato) o usano misure oggettive di valutazione. Per esempio, nell'ambito del North American

\* In altre parole, un'analisi *intention-to-treat* è un metodo di analisi applicato agli studi clinici controllati, in cui, per ogni soggetto studiato, l'esito di interesse è valutato sulla base del gruppo di trattamento cui appartiene il soggetto a seguito della randomizzazione e non sulla base del trattamento effettivamente ricevuto [N.d.T.].

Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial<sup>5</sup> (questo studio randomizzato si occupava di pazienti con stenosi carotidea sintomatica sottoposti a endoarteriectomia carotidea o a terapia medica con acido acetilsalicilico), ai pazienti nel gruppo chirurgico non poteva evidentemente essere applicato il *blinding* circa il trattamento ricevuto. Gli esiti furono valutati da quattro gruppi: il neurologo e il chirurgo che partecipavano all'esecuzione del trattamento, il neurologo presso il centro di riferimento dello studio e, in "cieco", i membri della commissione di gestione (*steering committee*) e alcuni controllori esterni.

È degno di nota il fatto che uno studio recente<sup>6</sup> abbia dimostrato che gli operatori clinici interpretano il termine "doppio cieco" in modi differenti; in teoria, un articolo dovrebbe dichiarare esplicitamente chi sia stato sottoposto a *blinding*, ma è raro trovare articoli che davvero lo facciano. Le informazioni sul *blinding* possono essere presenti nell'abstract o nella sezione dedicata ai metodi (e, talora, nel titolo) dell'articolo.

Lo studio MRC si qualifica come uno studio in "doppio cieco" controllato con placebo.

### ***7. I gruppi erano stati trattati allo stesso modo, con l'eccezione della terapia sperimentale?***

Il *blinding* dei pazienti, dei medici e degli altri soggetti coinvolti nello studio può impedire che essi, oltre al trattamento sperimentale, attuino una qualsiasi forma di trattamento aggiuntivo (i cosiddetti "co-interventi") in uno solo dei gruppi. Di solito, possiamo trovare informazioni concernenti i co-interventi nella sezione dell'articolo dedicata ai metodi e/o ai risultati.

Se lo studio non soddisfa tutti i criteri esposti sopra, dobbiamo stabilire se la sua validità complessiva sia inficiata da qualche distorsione significativa. Qualora questo fosse il caso, dovremmo cercare un altro studio. Se constatiamo, invece, che il nostro articolo soddisfa tutti i criteri, possiamo procedere a considerarne l'importanza.

## I risultati validi di questo singolo studio sono importanti?

**S** **Tabella 5.2** - Le prove valide concernenti la terapia (derivanti da un singolo studio randomizzato) sono importanti?

1. Qual è l'entità dell'effetto del trattamento?
2. Quanto è precisa la stima dell'effetto del trattamento?

Ci occuperemo ora di come stabilire se i benefici (o i danni) del trattamento descritti in uno studio sono importanti. Per fare questo, faremo riferimento alle guide presentate nella tabella 5.2. Decidere se considerare positivamente le conclusioni di uno studio presuppone due fasi: in primo luogo, trovarne l'espressione più utile dal punto di vista clinico; in secondo luogo, effettuare il confronto fra questi risultati e quelli di trattamenti diversi per altre malattie.

### *1. Qual è l'entità dell'effetto del trattamento?*

I metodi utilizzabili per descrivere i risultati sono vari; abbiamo incluso i più importanti nella tabella 5.3 e li illustreremo con l'aiuto dello studio sulle statine. Come potete vedere dagli effettivi risultati della ricerca illustrati nella tabella 5.3, in un periodo di follow-up medio di cinque anni, l'ictus si verificava in circa il 5,7% dei pazienti randomizzati nel gruppo di controllo (chiameremo questo valore "tasso di eventi nel gruppo di controllo", *control event rate*, CER) e nel 4,3% dei pazienti assegnati al gruppo sottoposto a terapia con statine (chiameremo questo valore "tasso di eventi nel gruppo sperimentale", *experimental event rate*, EER). Com'è possibile esprimere in modo clinicamente utile questa differenza, peraltro statisticamente significativa? Spesso quest'effetto è indicato nelle riviste cliniche come riduzione relativa del rischio (*relative risk reduction*, RRR) calcolato come  $(|CER - EER| / CER)$ . Nell'esempio riportato, il valore di RRR è  $(5,7\% - 4,3\%) / 5,7\%$  (ovvero il 25%), tale da permettere di affermare che la terapia con sta-


**Tabella 5.3** - Misure dell'entità dell'effetto

	Tasso di eventi = ictus (durata media del follow-up 5 anni)	RRR
	Tasso di eventi nel gruppo di controllo (CER)	Tasso di eventi nel gruppo sperimentale (EER)
	<b>  CER - EER   / CER</b>	
Studio MRC	5,7%	4,3%
		<b>  5,7% - 4,3%   / 5,7% = 25%</b>
Casi ipotetici non significativi (%)	0,000057%	0,000043%
		<b>  0,000057% - 0,000043%   / 0,000057% = 25%</b>
<b>ARR</b>		
<b>NNT</b>		
	<b>  CER - EER  </b>	<b>1 / ARR</b>
Studio MRC	<b>  5,7% - 4,3%   = 0,014</b> o 1,4%	1 / 1,4% = 72
Casi ipotetici non significativi (%)	<b>  0,000057% - 0,000043%   = 0,000014%</b>	1 / 0,000014% = 7.142.857

tine consente di ridurre il rischio di ictus del 25% rispetto ai soggetti trattati con placebo. In un modo simile, possiamo descrivere la situazione in cui il trattamento sperimentale fa aumentare la probabilità di un evento positivo in termini di “aumento relativo del beneficio” (*relative benefit increase*, RBI; calcolabile come  $|CER - EER| / CER$ ). Infine, se il trattamento fa aumentare le probabilità di un evento infausto, possiamo utilizzare il concetto di “aumento relativo del rischio” (*relative risk increase*, RRI).

Uno degli svantaggi della RRR, che la rende non utile ai nostri scopi, si manifesta nei dati ipotetici evidenziati nella parte bassa della tabella 5.3. La RRR non riflette il rischio dell'evento in assenza di terapia; pertanto, non può distinguere tra effetti massimi e minimi del trattamento. Per esempio, se il rischio di ictus è marginale (0,000057%) nel gruppo di controllo e parimenti marginale nel gruppo sperimentale (0,000043%), la RRR resta pari al 25%!

Una misura che supera questa mancanza di discriminazione fra piccoli e grandi effetti del trattamento fa riferimento alla differenza aritmetica assoluta tra le percentuali nei gruppi. Essa è denominata “riduzione assoluta del rischio” (*absolute risk reduction*, ARR) e conserva il rischio di base. Nello studio sulle statine, la ARR risulta pari a  $5,7\% - 4,3\% = 1,4\%$ . Nel nostro caso ipotetico, in cui il rischio di base è marginale, anche la ARR è marginale, pari a 0,000014%. Pertanto, la ARR è una misura più significativa, per quanto riguarda gli effetti del trattamento, rispetto alla RRR. Quando il trattamento sperimentale fa aumentare le probabilità di un evento favorevole, possiamo calcolare il cosiddetto “aumento assoluto del beneficio” (*absolute benefit increase*, ABI), anch'esso mediante la differenza aritmetica assoluta nelle percentuali degli eventi. Parimenti, quando il trattamento sperimentale fa aumentare la probabilità di un evento sfavorevole, possiamo calcolare l'“aumento assoluto del rischio” (*absolute risk increase*, ARI).

L'inverso dell'ARR ( $1 / ARR$ ) è un numero intero e possiede l'utile proprietà di farci conoscere il numero di pazienti che è necessario trattare (NNT) con la terapia sperimentale, nel corso dello studio, per evitare un ulteriore esito infausto. Nel nostro

esempio, il valore di NNT è  $1 / 1,4\% = 72$ , il che significa che dovremmo trattare 72 persone con una statina (anziché con un placebo) per 5 anni, allo scopo di evitare che un individuo in più vada incontro a ictus. Nel nostro esempio ipotetico, nella parte bassa della tabella 5.3, l'utilità clinica dell'NNT è sottostimata, poiché questo lieve effetto del trattamento significa che dovremmo trattare oltre 7 milioni di pazienti per evitare un ulteriore evento sfavorevole!

Un valore di NNT pari a 72 è degno di nota? Possiamo averne un'idea facendo un confronto con i valori di NNT relativi ad altri interventi e a terapie di durata diversa, integrando tutto ciò con la nostra esperienza e le nostre abilità cliniche. Quanto più piccolo è il valore di NNT, tanto più notevole è il risultato. Tuttavia, dobbiamo anche considerare la gravità dell'esito che stiamo cercando di evitare. Abbiamo offerto alcuni esempi di NNT nella tabella 5.4. Per esempio, avremmo bisogno di trattare solo 7 pazienti con demenza di Alzheimer da lieve a moderata con donepezil, per evitare il declino funzionale di una persona a un anno di distanza. Per contro, invece, dovremmo trattare oltre 100 persone con ipertensione per 5,5 anni per prevenire un decesso, un ictus o un infarto miocardico. Se volete saperne di più sul concetto di NNT visitate il nostro sito web ([www.cebm.utoronto.ca](http://www.cebm.utoronto.ca)) o date uno sguardo al CD-ROM allegato al presente volume: potrete scaricare alcune tabelle concernenti l'NNT nel vostro computer palmare e potrete proporre un NNT da presentare nel sito web.

Possiamo descrivere gli effetti indesiderati della terapia in un modo analogo, cioè in termini di numero necessario a produrre un danno in un paziente (*number needed to harm*, NNH) a causa della terapia. Il valore di NNH è calcolato come  $1 / \text{ARI}$ . Nello studio sulla statina, lo 0,03% dei pazienti del gruppo di controllo è andato incontro a rabdomiolisi, al confronto dello 0,05% del gruppo trattato con statina. Questo aumento del rischio assoluto di  $|0,03\% - 0,05\%| = 0,02\%$  dà luogo a un NNH in 5 anni pari a 5000. Ciò significa che dovremmo trattare 5000 pazienti, per 5 anni, con una statina, per far sì che un ulteriore paziente vada in-

Tabella 5.4 - Alcuni NNT utili<sup>a</sup>

Malattia oggetto di interesse	Intervento	Eventi da prevenire	Tasso di evento CER EER	Periodo di follow-up	NNT
Pressione arteriosa diastolica 115-129 mmHg <sup>b</sup>	Farmaci anti-ipertensivi	Decesso, ictus, o infarto miocardico	13% 1,4%	1,5 anni	8
Pressione arteriosa diastolica 90-109 mmHg <sup>c</sup>	Farmaci anti-ipertensivi	Decesso, ictus, o infarto miocardico	5,5% 4,7%	5,5 anni	128
Stenosi carotidea sintomatica di grado elevato <sup>d</sup>	Endoarteriectomia carotidea (confrontata alla terapia medica)	Decesso o ictus grave	18% 8%	2 anni	10
Demenza di Alzheimer da lieve a moderata <sup>e</sup>	Donepezil (vs placebo)	Declino funzionale	44% 59%	1 anno	7
Angina instabile <sup>f</sup>	Trattamento invasivo entro 7 giorni (confrontato al trattamento medico)	Decesso o infarto miocardico	16% 12%	24 mesi	24
Insufficienza renale e angiogramma coronarico <sup>g</sup>	Aceflicisteina per os (vs placebo)	Riduzione della funzione renale indotta dal mezzo di contrasto	12% 4%	48 ore	12

<sup>a</sup> Si veda [www.cebm.utoronto.ca](http://www.cebm.utoronto.ca) per ulteriori NNT; <sup>b</sup> JAMA 1967; 202: 116-22; <sup>c</sup> BMJ 1995; 291: 97-104; <sup>d</sup> N Engl J Med 1991; 325: 445-53; <sup>e</sup> Neurology 2001; 57: 613-20; <sup>f</sup> J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1902-14; <sup>g</sup> JAMA 2003; 289: 553-8.



contro a rabdomiolisi. Pertanto, NNT e NNH ci offrono una valida e chiara misura dello sforzo che noi e i nostri pazienti dobbiamo compiere per evitare o per provocare uno o più esiti sfavorevoli. È facile individuare il loro interesse in termini di rapporto tra sforzo e risultato conseguito (potremmo chiamare tutto questo “l’analisi costo-efficacia del povero medico”).

Per comprendere il significato dell’NNT, dobbiamo considerare alcune caratteristiche aggiuntive. In primo luogo, a questa grandezza si associa la dimensione del tempo di follow-up. Una rapida consultazione della tabella 5.4 ci fa vedere che un valore di NNT pari a 10 per evitare un ulteriore grave ictus, o il decesso, mediante l’endoarteriectomia in pazienti con stenosi carotidea di grado elevato, si riferisce ad esiti nel corso di un periodo di 2 anni (in questo caso, a partire da un intervento effettuabile in pochi minuti). Una conseguenza di questa dimensione temporale è che se vogliamo confrontare i valori di NNT per periodi differenti di follow-up, dobbiamo far ricorso a valori ipotetici e compiere un “aggiustamento temporale” in almeno uno dei due casi. Ammettiamo di voler confrontare i valori di NNT con riferimento alla prevenzione di un ulteriore caso di ictus, di infarto miocardico o del decesso, mediante terapia farmacologica, in pazienti con ipertensione lieve, rispetto a casi di ipertensione grave. Un altro rapido sguardo alla tabella 5.4 ci mostra un valore di NNT a 1,5 anni pari soltanto a 8 per l’ipertensione grave (che già ha prodotto molti danni in organi bersaglio) e un NNT a 5,5 anni pari a 128 per i casi di ipertensione più lieve (la maggioranza dei quali non ha ancora subito danni agli organi bersaglio). Per confrontare i due valori di NNT, dobbiamo aggiustare almeno uno dei valori temporali in modo che il confronto si riferisca a un medesimo lasso di tempo del follow-up. In questo caso, supponiamo che il valore di RRR della terapia anti-ipertensiva resti costante nel tempo, ovvero che questa produca lo stesso beneficio relativo nel primo anno, così come farebbe nei successivi quattro. Accettando questa tesi (che appare sicura nel caso dell’ipertensione) possiamo procedere agli aggiustamenti temporali.

Aggiustiamo il valore di NNT per i casi di ipertensione lieve (128 nei 5,5 anni di osservazione effettiva) riportandolo a un valore di NNT corrispondente ai 1,5 anni “ipotetici”. A questo scopo moltiplichiamo il valore di NNT relativo al tempo di follow-up “osservato”, per una frazione, con il tempo di osservazione al numeratore e il tempo ipotetico al denominatore. In questo caso, l’aggiustamento del valore di NNT di 128 dei casi di ipertensione lieve per riportarlo al suo corrispondente valore ipotetico per un periodo di 1,5 anni diventa:

$$\begin{aligned} \text{NNT}_{\text{ipotetico}} &= \text{NNT}_{\text{osservato}} \times (\text{tempo osservato} / \text{tempo ipotetico}) \\ \text{NNT}_{1,5} &= 128 \times (5,5 / 1,5) = 470 \end{aligned}$$

Per convenzione, arrotondiamo per eccesso qualsiasi cifra decimale al numero intero superiore. Ora possiamo apprezzare l’ampia differenza del guadagno derivante dagli sforzi clinici per trattare i casi lievi rispetto ai casi gravi di ipertensione: dovremmo trattare 470 casi lievi, ma solo 3 di quelli gravi per 1,5 anni allo scopo di impedire un caso di esito sfavorevole. La spiegazione di ciò risiede nell’enorme differenza tra i valori di CER (molto più elevati nei casi di ipertensione grave seguiti per solo 1,5 anni rispetto ai casi lievi seguiti per 5,5 anni).

In secondo luogo, tornando alla tabella 5.3, abbiamo calcolato un valore di NNT di 72; ma i pazienti possono presentare un differente rischio di base circa l’esito (dipendente, per esempio, della presenza di malattie concomitanti) e, pertanto, possono trovarsi in una condizione di rischio maggiore o minore di andare incontro all’evento sfavorevole rispetto alla “media” dei pazienti studiati. Il valore di NNT può essere aggiustato rispetto al rischio individuale di base del nostro paziente di andare incontro all’evento: l’argomento sarà trattato in dettaglio a p. 165.

## ***2. Quanto è precisa la stima dell’effetto del trattamento?***

La terza cosa che dobbiamo ricordare riguardo all’NNT è che, come qualsiasi altra misura clinica, si riferisce a stime di un ipotetico

valore “reale”; dobbiamo dunque specificare l’ambito entro il quale fissare attendibilmente i limiti “reali” dei valori di NNT. Se vogliamo specificare i limiti entro i quali si trova il vero valore di NNT per il 95% del tempo, lo indichiamo come “intervallo di confidenza del 95%” (95% CI). Il CI indica l’ambito di valori in cui è possibile includere il rischio reale, presentando in modo quantitativo il grado di incertezza della misura. Per esempio, consideriamo un NNT ipotetico pari a 72, con un CI 95% di  $51 \div 1170$ : in questo caso, l’attendibilità è riferita a un reale valore di NNT compreso fra 51 e 1170 e sarà pari al 95%. Quanto minore è il numero di pazienti dello studio che ha generato il valore di NNT, tanto maggiore sarà il CI. Tuttavia, perfino quando il CI è ampio, esso può offrirci un certo riferimento e sarà dunque meritevole di attenzione. Nel nostro esempio ipotetico citato sopra, gli studi mostrano un effetto positivo, ma dobbiamo prendere in considerazione il limite superiore del CI per il valore di NNT. Il valore di 1170 è clinicamente importante? Se decidiamo che non lo è, i risultati dello studio non ci sono utili, anche in presenza di significatività statistica. Parimenti, se i risultati dello studio si rivelano negativi, possiamo guardare ai limiti del CI per verificare se un beneficio potenziale sia stato escluso. Nell’*Appendice 1* potrete leggere qualcosa di più sugli intervalli di confidenza.

## Praticare la medicina basata sulle prove di efficacia in tempo reale

### CALCOLARE LE MISURE DELL’EFFETTO DEL TRATTAMENTO: UNA SCORCIATOIA

Anziché memorizzare la formula descritta sopra, possiamo usare un calcolatore EBM ogni volta che abbiamo la necessità di misurare l’effetto del trattamento (ovvero, se i risultati dello studio non sono presentati nell’articolo usando queste grandezze). Questo strumento fa risparmiare tempo e fa diminuire il rischio di errori di calcolo. Dal nostro sito web e dal CD-ROM allegato al presente volume potete scaricare un calcolatore EBM da noi svi-

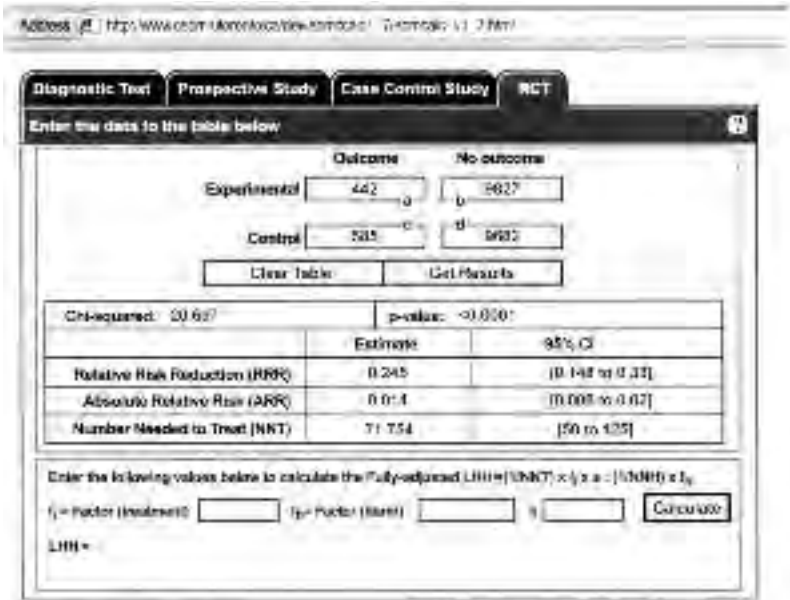
luppato ([www.cebm.utoronto.ca](http://www.cebm.utoronto.ca)); il calcolatore può essere scaricato anche sul vostro computer palmare.

Lasciateci ripetere i calcoli che abbiamo svolto nella tabella 5.3. Nel menù a discesa del calcolatore, cliccate sull'opzione RCT. Possiamo immettere i dati della tabella e, cliccando sul pulsante, ottenere le misure dell'effetto e il loro CI (figura 5.1).

### USARE LE PROVE PRE-VALUTAZIONE

Ai fini della nostra indagine, abbiamo svolto una ricerca in *ACP Journal Club* e identificato un collegamento che ci porta allo studio MRC.<sup>7</sup> Sappiamo che quest'articolo ha superato un qualche filtro qualitativo, essendo stato pubblicato nella rivista (capitolo 2). Confrontate questo abstract, più ricco di informazioni, con quello che si trova nell'articolo originale. Si può osservare rapidamente

**Figura 5.1** - Esempio di una schermata del calcolatore EBM



che si tratta di uno studio randomizzato, controllato con placebo e in cui pazienti, medici, addetti alla raccolta dei dati e tutti coloro che erano preposti alla valutazione dei risultati erano stati sottoposti a *blinding*. I ricercatori hanno utilizzato un'analisi *intention-to-treat* e oltre il 99% dei pazienti sottoposti a follow-up aveva raggiunto una media di 5 anni. È degno di nota che siano stati inclusi nell'abstract il titolo dichiarativo e il quesito clinico oggetto dello studio (nel formato PICO!). Usando l'abstract dell'*ACP Journal Club* siamo dunque in grado di valutare la validità dello studio e la sua importanza in meno di un minuto, potendo così decidere rapidamente se applicare le prove al nostro paziente!

## I risultati validi e importanti di questo singolo studio sono applicabili al nostro paziente?

Ora che abbiamo stabilito che le prove che abbiamo trovato sono valide e importanti, ci troviamo nella necessità di considerare se possiamo applicarle al nostro singolo paziente. Per utilizzare le prove dobbiamo integrarle con la nostra esperienza e con la nostra cultura clinica, nonché con i valori e le preferenze del paziente. I criteri per farlo sono presentati nella tabella 5.5.

**Tabella 5.5** - Queste prove valide e importanti (derivanti da un singolo studio randomizzato) sono applicabili al nostro paziente?



1. Il nostro paziente è così diverso da quelli dello studio, tanto da rendere inapplicabili i risultati?
2. Il trattamento è attuabile nel nostro contesto operativo?
3. Quali sono i potenziali benefici e danni per il nostro paziente, derivanti dalla terapia?
4. Quali sono i valori e le attese del nostro paziente, relativi sia al decorso che desideriamo evitare sia al trattamento che offriamo?

***1. Il nostro paziente è così diverso da quelli dello studio, tanto da rendere inapplicabili i risultati?***

Dobbiamo far ricorso alla nostra cultura e alla nostra esperienza clinica per decidere se il nostro paziente sia così diverso da quelli dello studio da rendere i risultati di questo non applicabili. Un approccio potrebbe essere quello di verificare se il nostro paziente risponda a tutti i criteri di inclusione nello studio, che, in caso contrario, non sarebbe applicabile. Questo non è un approccio molto sensato, poiché la maggior parte delle differenze tra i nostri pazienti e quelli nello studio tende ad essere quantitativa (età differenti, diversi gradi di rischio dell'evento sfavorevole o differente grado di risposta alla terapia) piuttosto che qualitativa (totale assenza di risposta al trattamento o assenza di rischio per l'evento sfavorevole considerato). Noi suggeriamo che un approccio molto più appropriato consista nel considerare se le caratteristiche sociodemografiche o quelle patologiche e biologiche del nostro paziente siano così diverse da quelle dei pazienti studiati da rendere inutile l'applicazione dei risultati della ricerca per noi e per il nostro paziente. Solo in questo caso dovremmo rifiutare i risultati dello studio considerato e riprendere la nostra ricerca di prove pertinenti. Vi sono solo poche occasioni in cui questo potrebbe verificarsi; per esempio, una diversa situazione farmacogenetica, l'assenza di reazioni immunitarie, la presenza di concomitanze morbose che impediscano il trattamento e cose simili. Seguendo tale approccio clinico (opposto a quello attuariale) è raro che si debba respingere uno studio per questo motivo. Una differenza che dobbiamo prendere in considerazione è se il nostro paziente accetterà il nostro consiglio e aderirà alle necessità del regime terapeutico: affronteremo quest'aspetto al termine di questo capitolo.

Talora i trattamenti sembrano produrre differenze qualitative nella risposta di sottogruppi di pazienti, tanto da far apparire che i benefici riguardino alcuni sottogruppi e non altri. Queste differenze qualitative nella risposta sono assai rare. Per esempio, alcuni dei primi studi riguardanti l'acido acetilsalicilico nei pazienti con TIA avevano mostrato grandi benefici nel sesso maschile, ma

non in quello femminile: studi successivi e revisioni sistematiche hanno poi dimostrato che si trattava di un reperto casuale e che l'acido acetilsalicilico è altrettanto efficace anche nel sesso femminile. Se ritenete che il trattamento che state esaminando possa funzionare in un modo qualitativamente differente in diversi sottogruppi di pazienti, dovete fare riferimento ai criteri presentati nella tabella 5.6. Per riassumerli, a meno che la differenza di risposta non abbia un senso biologico, oppure sia ipotizzata prima dell'esecuzione dello studio e sia stata confermata in un secondo studio, non correlato al precedente, suggeriamo di accettare l'efficacia globale del trattamento come il miglior punto di partenza per la stima della sua efficacia nel vostro singolo paziente.

## ***2. Il trattamento è attuabile nel nostro contesto operativo?***

Dovremo poi considerare se il trattamento sia attuabile nel nostro contesto oggettivo. Può il nostro paziente, o il servizio sanitario, pagare il trattamento, la sua somministrazione e il monitoraggio necessario? Il trattamento è disponibile nel contesto in cui ci trovia-

**Tabella 5.6** - Linee-guida circa l'attendibilità di apparenti differenze qualitative nell'efficacia della terapia in alcuni sottogruppi di pazienti



Una differenza qualitativa nell'efficacia del trattamento tra i sottogruppi di pazienti è verosimile solo se è possibile rispondere positivamente a TUTTE le seguenti domande:

1. Le differenze hanno senso biologicamente e clinicamente?
2. La differenza qualitativa è significativa clinicamente (beneficio per alcuni, ma danno o inutilità per altri) e statisticamente?
3. Le differenze sono state ipotizzate prima dell'inizio dello studio (anziché evidenziate nel raccogliere i dati)?
4. Nell'ambito dello studio è stata condotta almeno un'analisi nei sottogruppi?
5. I risultati sono stati confermati da altri studi indipendenti?

mo? La terapia con statine è attualmente gratuita in determinate condizioni e in determinate aree e paesi, mentre, in altri, non è così.

### ***3. Quali sono i potenziali benefici e danni per il nostro paziente, derivanti dalla terapia?***

Dopo che abbiamo stabilito che lo studio è applicabile ai nostri pazienti e che il trattamento è attuabile, dobbiamo fare una stima dei benefici peculiari per il nostro paziente, nonché dei rischi della terapia. Esistono due approcci generali per fare questo. Il primo (e più lungo) comincia con la migliore stima disponibile di ciò che accadrebbe al nostro paziente se non fosse trattato: il valore del suo CER individuale, ovvero il “tasso dell’evento atteso nel paziente” (*patient’s expected event rate*, PEER). Per questa stima possiamo applicare la RRR globale (per gli eventi che speriamo di evitare con la terapia) e la RRI (per gli eventi indesiderati della terapia) e generare valori corrispondenti di NNT e NNH per il nostro particolare paziente. Il secondo metodo, molto più rapido, salta la fase PEER e si basa interamente sui valori di NNT e NNH dello studio. Si osservi che, con entrambi gli approcci, noi supponiamo che i benefici e i rischi relativi della terapia siano gli stessi nei pazienti con valore di PEER alto o basso. Poiché il secondo metodo è assai più veloce, potreste passare subito a p. 169 ma se, prima, volete leggere come si applica il metodo più lungo, andate pure avanti nella lettura.

#### *Il metodo lungo, attraverso il PEER*

Esistono quattro metodi per effettuare una stima del PEER del nostro paziente. In primo luogo possiamo assegnargli il CER globale dello studio: per quanto ciò sia facile, la sensibilità è però adeguata solo se il nostro paziente è simile alla “media” dei pazienti arruolati. In secondo luogo, se un sottogruppo di pazienti dello studio presenta caratteristiche simili a quelle del nostro paziente, possiamo assegnare a quest’ultimo il valore di CER di tale sottogruppo. In realtà, nell’improbabile eventualità di una ri-



sposta affermativa a tutte le domande poste nella tabella 5.6, potremmo perfino applicare il valore di ARR di quel sottogruppo per generare un NNT del nostro paziente. In terzo luogo, se l'articolo che descrive lo studio include una valida guida di previsione clinica, possiamo servirci di quest'ultima per assegnare un PEER al nostro paziente. In ultimo, potremmo cercare un altro articolo che descriva la prognosi dei pazienti non trattati, come il nostro, e usare tali risultati per assegnare a quest'ultimo un valore di PEER. Tutti questi metodi danno luogo a un PEER individuale per il nostro paziente, ovvero una misura relativa al suo decorso, nel caso fosse sottoposto all'intervento di "controllo" o di confronto dello studio al quale abbiamo fatto riferimento. Per eseguire una conversione che ci porti a valori di NNT o NNH, sempre riferiti al nostro particolare paziente, dobbiamo applicare i valori corrispondenti di RRR e RRI, usando la formula:

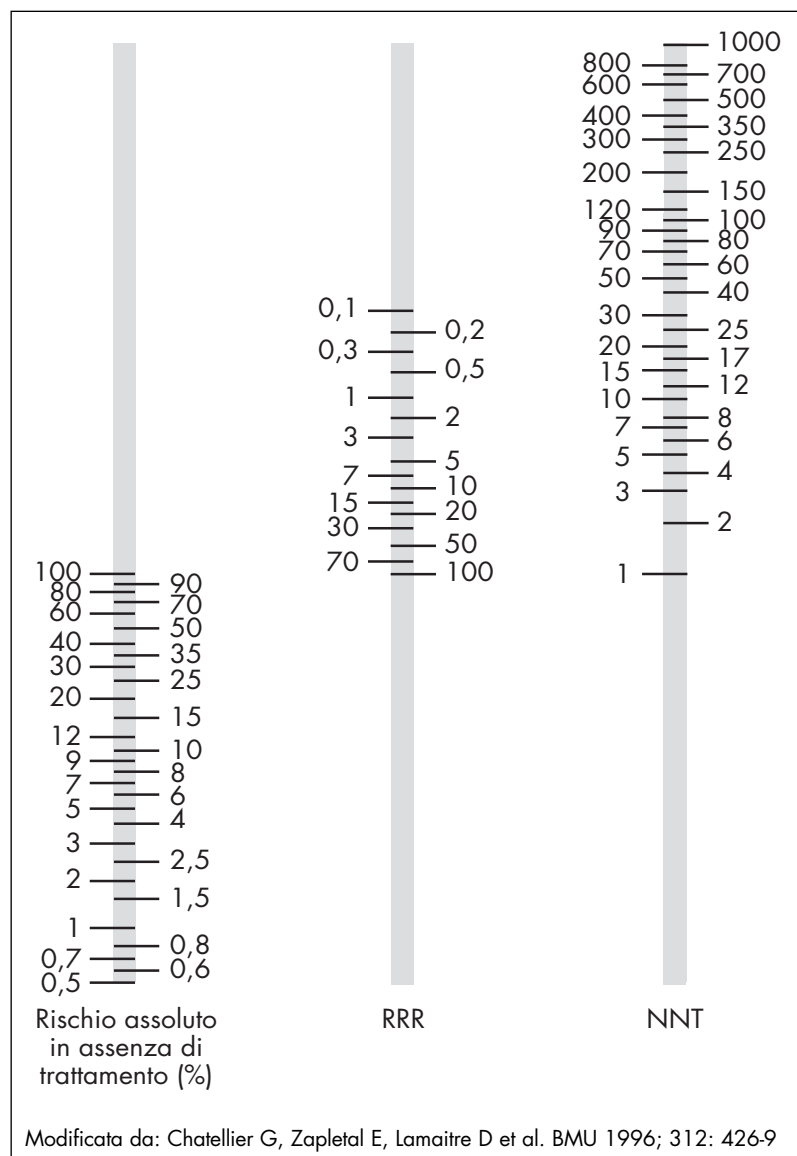
$$\text{NNT} = 1 / (\text{PEER} \times \text{RRR})$$

Supponiamo, per esempio, di aver trovato un articolo secondo il quale il nostro paziente vascolare presenta un rischio di ictus del 30% in 5 anni, tenendo conto dei suoi fattori di rischio e delle comorbidità (e, dunque, che il suo PEER sia del 30%). Poiché lo studio MRC ha prodotto un valore globale di RRR del 25%, il valore di NNT per pazienti come il nostro sarà pari a  $1 / (30\% \times 25\%) = 13$ . Si procede analogamente per calcolare il valore di NNH:

$$\text{NNH} = 1 / (\text{PEER} \times \text{RRI})$$

Come potete vedere, questi calcoli possono essere scomodi da fare senza uno strumento di calcolo. Fortunatamente Chatellier e i suoi collaboratori hanno pubblicato un nomogramma per effettuare tale conversione, mostrato nella figura 5.2, che ci facilita il compito. In alternativa, potremmo servirci del calcolatore EBM del nostro sito web ([www.cebm.utoronto.ca](http://www.cebm.utoronto.ca)).

**Figura 5.2** - Nomogramma per stabilire i valori di NNT



*Il metodo breve, basato sull'NNT*

Si tratta di un modo più veloce e più semplice per stimare l'NNT per il nostro paziente. Di solito usiamo questo metodo al letto del malato o in ospedale. Secondo questo approccio, la stima dell'esito probabile cui andrebbe incontro il nostro paziente (se ricevesse solo la terapia di "controllo") è specificata in relazione a quella del paziente medio di controllo e viene espressa come "frazione decimale" che chiamiamo  $f_t$ . Per esempio, se riteniamo che il nostro paziente (senza trattamento) vada incontro a un rischio doppio di un esito come quello dei pazienti del gruppo di controllo dello studio,  $f_t$  sarà uguale a 2; se invece pensiamo che il rischio sia pari alla metà, allora  $f_t$  sarà uguale a 0,5. Possiamo, in base alla nostra cultura ed esperienza clinica, attribuire un valore a  $f_t$ , oppure possiamo servirci di una delle fonti di informazione descritte in precedenza. Ricordando il postulato secondo cui il trattamento produce un RRR costante nell'ambito di suscettibilità, il valore di NNT dei pazienti come il nostro sarà semplicemente il valore riportato di NNT diviso per  $f_t$ .

Nel nostro esempio sulle statine, lo studio ha riportato un valore di NNT pari a 72; dunque, dovremmo trattare con una statina 72 pazienti come quelli dello studio, per un periodo medio di 5 anni, per evitare che uno o più di tali individui vada incontro a ictus.

Se, tuttavia, riteniamo che il nostro paziente corra un rischio tre volte più elevato senza trattamento, come i pazienti del gruppo di controllo, allora  $f_t = 3$  e  $NNT / f_t = 72 / 3 = 24$ . Ciò significa che dovremmo trattare solo 24 pazienti a maggior rischio, come i nostri, per 5 anni, per evitare un altro caso di ictus.

Ancora una volta, dobbiamo tenere conto del rischio del paziente di andare incontro a eventi indesiderati a causa della terapia. Allo scopo possiamo servirci di uno degli stessi metodi usati per individualizzare il valore di NNT nei nostri pazienti. Seguendo la via più semplice, possiamo stabilire che il nostro paziente è espo-

sto a un rischio triplo ( $f_h = 3$ ), o a un terzo del rischio ( $f_h = 0,33$ ). Ipotizzando che il valore di RRI del danno sia costante nello spettro delle suscettibilità, possiamo apportare un aggiustamento rispetto al valore di NNH dello studio di 5000, mediante  $f_h$  (esattamente come abbiamo fatto per NNT), e generare valori di NNH di 1667 e 15.152 corrispondenti ai valori di  $f_h$  di 3 e 0,33, rispettivamente.

#### ***4. Quali sono i valori e le attese del nostro paziente, relativi sia al decorso che desideriamo evitare sia al trattamento che offriamo?***

Fino ad ora abbiamo individualizzato i benefici e i rischi della terapia per il nostro paziente, ignorando, però, i suoi valori e le sue preferenze. Come possiamo integrare tali valori e preferenze nelle raccomandazioni sul trattamento? E, cosa più importante, come possiamo convertirli in una forma che consenta al nostro paziente di decidere autonomamente? Vi sono diversi metodi per offrire un sostegno al processo decisionale condiviso, tra cui modi elaborati (vere e proprie “Rolls Royce”) consistenti in un’“analisi decisionale clinica” (*clinical decision analysis*, CDA) formale, che tenga conto sia delle probabilità del paziente di andare incontro a determinati eventi nel decorso della malattia sia dei suoi valori e preferenze in rapporto a ciascun tipo di stato di salute. Tuttavia, far ricorso a una CDA per ciascun paziente richiederebbe troppo tempo, sia per il medico oberato di lavoro sia per lo stesso paziente; pertanto, questo approccio fa, in genere, affidamento su un’analisi decisionale preesistente. Per potersi servire di quest’ultima (ne parleremo più avanti) i valori e le preferenze del nostro paziente (come pure i rischi) devono essere prossimi a quelli considerati nell’analisi preesistente; oppure, l’analisi decisionale deve fornire informazioni sull’impatto delle modificazioni dei valori (e dei rischi) del paziente sui risultati dell’analisi stessa. Perfino esperti analisti del processo decisionale in clinica trovano tale analisi proibitivamente lenta per essere applicata alla vita reale. Gli operatori clinici possono, inoltre servirsi di ausili decisionali convalidati, che presentino informazio-

ni descrittive e probabilistiche circa la malattia oggetto di studio, le opzioni di trattamento e gli eventi del decorso, allo scopo di facilitare la condivisione del processo decisionale. Nondimeno, ancora oggi, ausili decisionali ben convalidati possono essere difficili da reperire (se siete interessati a trovarne qualcuno, date un'occhiata al sito web di O'Connor all'indirizzo [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/OPDSL/a\\_to\\_z.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/OPDSL/a_to_z.asp)).

Esiste qualche modo rapido per integrare i valori del paziente (diciamo, una versione “Ka”, o di base) che non vada troppo lontano dalla verità? Nel tentativo di venire incontro alle necessità di comprensibilità, di utilizzabilità pratica e di facilità di uso in servizi clinici saturi di lavoro, abbiamo proposto una misura, centrata sul paziente, della sua probabilità di essere aiutato o danneggiato da un intervento, basata sul valore di NNT relativo agli eventi considerati, prodotti dall'intervento clinico (come espressione dei potenziali benefici), sul valore di NNH relativo agli effetti indesiderati della terapia (come espressione dei rischi) e sul loro rapporto. Questo risultato, quando è supportato dalla percezione individuale del paziente del bilancio fra questi due ordini di possibilità, permette di giungere a una misura comprensibile, aggiustata qualitativamente e rapidamente calcolabile, della “probabilità di essere aiutato o danneggiato” (*likelihood of being helped and harmed*, LHH) a seguito di una particolare terapia.

Tornando al nostro paziente con ictus e usando i dati della tabella 5.3 (p. 153), troviamo che il valore di ARR era pari a 1,4% e quello di NNT pari a 72. Potremmo servirci di tali valori per dire al nostro paziente che va incontro a una probabilità su 72 di essere aiutato dalla somministrazione di una statina per prevenire l'ictus. Parimenti, guardando al rischio del danno, secondo quanto riportato nella tabella 5.3, potremmo dirgli che, con la somministrazione di statine, la sua probabilità di andare incontro a un danno (per esempio, la rabdomiolisi) è pari a 1 su 5000. La nostra prima approssimazione circa il rapporto fra benefici possibili e rischi possibili sarà:

$$\begin{aligned} \text{LHH} &= (1 / \text{NNT}) : (1 / \text{NNH}) \\ &= (1 / 72) : (1 / 5000) \\ &= 70^* \end{aligned}$$

Potremmo dunque dire al nostro paziente che la terapia con statine comporta per lui una probabilità 70 volte maggiore di determinare un beneficio, piuttosto che un danno. Ma, ancora una volta, non si tiene conto del rischio peculiare del singolo paziente circa i benefici e i danni della terapia con statine. Potremmo ritenere che il suo rischio di base di andare incontro a ictus sia più elevato di quello dei pazienti nel gruppo di controllo, a causa dell'età e delle comorbidità (anche in questo caso, esistono diversi modi per poter stabilire il suo valore di PEER, ma noi, ora, ci atterremo al metodo  $f_t$ ). Potremmo stimare il valore di  $f_t$  in base alla nostra esperienza clinica, stabilendo che il suo rischio di ictus sia tre volte più elevato ( $f_t = 3$ ) rispetto ai pazienti di controllo (in realtà, osservando l'analisi di un sottogruppo nel lavoro considerato, e data l'età del nostro paziente, il rischio potrebbe essere del 30% più elevato); parimenti, potremmo pensare che il suo rischio di rabdomiolisi sia minore rispetto a quello del gruppo di controllo (ovvero  $f_h = 0,33$ ). Il valore di LHH diventa allora:

$$\begin{aligned} \text{LHH} &= (1 / \text{NNT}) \times f_t : (1 / \text{NNH}) \times f_h \\ &= (1 / 72) \times 3 : (1 / 5000) \times 0,33 \\ &= 635 \end{aligned}$$

Si osservi che, in questo caso, eseguiamo una moltiplicazione, anziché dividere  $f_t$ , poiché il nostro aggiustamento è riferito a  $1 / \text{NNT}$ . Noi, dunque, riferiremo al nostro paziente che, in base alle sue peculiari probabilità nel rapporto tra benefici e rischi, è 635 volte più probabile che sia aiutato dalla terapia, piuttosto che danneggiato.

\* Si osservi che si potrebbe anche affermare che  $\text{LHH} = \text{ARR} : \text{ARI}$ .

Ma ciò non include i valori e le preferenze peculiari del nostro paziente, la considerazione dei quali ci porta alla fase più critica nel calcolo del valore di LHH: sollecitare le preferenze del nostro paziente, al quale domandiamo di formulare dei giudizi di valore sulla gravità relativa di un esito infausto che speriamo di poter evitare con la terapia, rispetto all'evento indesiderato che potremmo causare con la terapia stessa. Cominciamo, come suggeritoci dell'esperienza, descrivendogli entrambi gli aspetti, positivo e negativo, ripetendo tali descrizioni quanto è necessario affinché il nostro paziente possa capire e riflettere, discutendone anche coi suoi familiari, ecc. Quando l'opzione prescelta per il trattamento è quella di prassi (nel nostro servizio, si tratta di assumere a lungo il warfarin per una fibrillazione atriale non valvolare), potremmo concludere il nostro colloquio lasciando al paziente una descrizione scritta degli esiti legati all'accettazione e all'avvio del trattamento considerato. Un esempio delle informazioni da fornire a un paziente che sta considerando di mettersi in terapia con statine è fornito nella tabella 5.7 (p. 172). Attenendoci a queste spiegazioni dell'evento che desideriamo evitare e dell'evento indesiderato che potremmo provocare, lavoriamo insieme al paziente per aiutarlo ad esprimere l'entità della gravità dell'uno rispetto all'altro: un ictus è venti volte più grave degli effetti indesiderati? Cinque volte più grave? Ciò può essere fatto in un modo rapido e semplice chiedendo al nostro paziente di dirci che cosa per lui è peggiore e in quale misura. Se il paziente ha difficoltà a fare un confronto diretto, possiamo presentargli una scala di valutazione (figura 5.3) le estremità della quale vanno da 0 (= morte)\* a 1 (= piena salute). Gli chiederemo di apporre un segno corrispondente al valore da lui attribuito all'evento che vogliamo evitare con la terapia (il nostro paziente ha attribuito all'ictus un valore di 0,05) e di apporre un secondo segno in corrisponden-

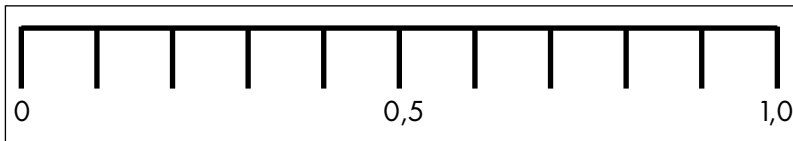
\* I pazienti a volte considerano certi esiti ancora peggiori della morte, nel qual caso estenderemo la linea sotto lo zero, con valori negativi.

**Tabella 5.7** - Esempio di descrizione dell'evento che desideriamo evitare e degli effetti indesiderati potenziali che potremmo provocare a seguito della terapia con statine

Un ictus può avere conseguenze gravi e potrebbe provocare conseguenze nella comunicazione col paziente, in quanto questi potrebbe avere difficoltà a parlare o a comprendere. Possono manifestarsi difficoltà nell' eseguire le normali attività quotidiane, tra cui vestirsi e lavarsi. Potrebbe essere necessaria l'assistenza di altri per tali attività. Può manifestarsi debolezza degli arti superiori e inferiori omolaterali, con necessità di una stampella per la deambulazione. Il trattamento con un farmaco denominato "statina" può ridurre il rischio di ictus. Si deve prendere una pillola al giorno. Il trattamento può comportare effetti collaterali, fra cui dolore e crampi muscolari. L'eventuale comparsa di intenso dolore muscolare può portare a grave insufficienza muscolare per il relativo trattamento, con possibile necessità di ricovero in ospedale. Questo effetto collaterale è in genere di breve durata e cessa con la sospensione del farmaco.



**Figura 5.3** - Scala graduata per stimare i valori del paziente



za della sua valutazione dei possibili effetti indesiderati del trattamento (a questi il paziente ha assegnato il valore di 0,95, considerandoli solo un "fastidio" lieve). Confrontando queste due valutazioni possiamo affermare che il nostro paziente considera l'ictus 19 volte peggioro ( $0,95 / 0,05$ ) degli eventi indesiderati derivanti dalla terapia (indichiamo questo valore relativo come "gravità", *severity*, ovvero come fattore "s"). Chiediamo allora se questo confronto gli appaia sensato e, di solito, ripetiamo il procedimento in occasione di un secondo incontro per verificare che il risultato sia lo stesso.



Integrando tutto ciò con il valore di LHH corretto in base ai rischi, il valore di LHH diventa:

$$\begin{aligned} \text{LHH} &= [(1 / \text{NNT}) \times f_t \times s] : (1 / \text{NNH}) \times f_h \\ &= [(1 / 72) \times 3 \times 19] : (1 / 5000) \times 0,33 \\ &= 11.970 \end{aligned}$$

Dunque, dall'analisi conclusiva, risulta che il nostro paziente può trarre un beneficio dalla terapia con statine 11.970 maggiore rispetto all'assenza di terapia.

Anziché servirci del fattore "s", potremmo inserire l'utilità soggettiva per il paziente direttamente nel valore di LHH:

$$\begin{aligned} \text{LHH} &= (1 / \text{NNT}) \times f_t \times (1 - U_{\text{evento}}) : (1 / \text{NNH}) \times (1 - U_{\text{tossicità}}) \times f_h \\ &= (1 / 72) \times 3 \times (1 - 0,05) : (1 / 5000) \times 0,33 \times (1 - 0,95) \\ &= 11.970 \end{aligned}$$

Si noti che  $1 - \text{utilità}$  misura la "disutilità" associata con l'esito considerato.

Questo esempio può anche mostrare l'importanza dell'individualizzazione delle probabilità riguardanti i benefici e i danni, effettuata in base ai valori del nostro paziente. Che cosa accadrebbe se il suo rischio di ictus fosse un terzo di quello dei soggetti del gruppo di controllo e il rischio di rabdomiolisi tre volte maggiore? Il valore di LHH allora diventerebbe:

$$\begin{aligned} \text{LHH} &= (1 / 72) \times 0,33 : (1 / 5000) \times 3 \\ &= 8 \end{aligned}$$

Nel considerare la propria scala di valori circa l'ictus e la rabdomiolisi, il paziente decide che un ictus sarebbe quattro volte peggiore della rabdomiolisi; il suo LHH è ora, pertanto, pari a 32.

Se, nel caso del nostro paziente, non siamo certi del valore di "f" relativo ai danni e ai benefici, o se egli ha dei dubbi cir-

ca il valore del fattore “s”, possiamo effettuare un’analisi di sensibilità inserendo altri valori clinici sensibili, relativi a “f” e “s” e verificarne le conseguenze sull’entità e sulla direzione di LHH.

Quello che vi abbiamo appena descritto rappresenta il modello “Ka” di LHH, che, tuttavia, è di gran lunga meno evoluto del modello “Rolls Royce” di analisi decisionale clinica. Potremmo aggiungere alcune caratteristiche al modello base di LHH, rendendolo, per così dire, un modello “Jaguar”, che metta a confronto due trattamenti efficaci (in luogo di un trattamento sperimentale rispetto a un placebo, come nell’esempio precedente). Inoltre, qualora vi fossero diversi eventi indesiderati correlati al trattamento, potremmo inserire ciascuno di essi nella nostra analisi, per dar luogo a un valore di LHH pienamente corretto. Infine, come mostreremo più avanti in questo stesso capitolo, potremmo anche “fare la tara” circa eventi futuri, come in una CDA.

Abbiamo appurato che la misura di LHH è utilizzabile anche in contesti clinici sovraccarichi di lavoro (la mediana del tempo necessario per portare a termine l’analisi di ciascun caso è risultata pari a 6,5 minuti). Un software per il calcolo del valore di LHH è disponibile nel CD-ROM allegato al volume; potete scaricarlo sul vostro computer palmare e dirci che cosa ne pensate. A mano a mano che altri approcci in questo campo, in rapido sviluppo, saranno convalidati in un setting clinico, essi saranno inseriti e presentati nel nostro sito web, come pure nelle prossime edizioni di questo libro.

Ora che abbiamo completato la valutazione critica dello studio esaminato, possiamo scegliere di “archiviarlo” in modo permanente. Riteniamo che i CAT siano anche strumenti di insegnamento estremamente utili. Le “banche dei CAT”, se create usando un metodo rigoroso, basate sulla revisione tra pari e costantemente aggiornate, sono importanti strumenti per la pratica clinica; nondimeno, poiché si tratta di attività che richiedono grandi risorse, le “banche dei CAT” che soddisfano i

requisiti necessari sono ancora poche, almeno secondo la nostra esperienza.

#### ULTERIORI LETTURE SUI SINGOLI STUDI RANDOMIZZATI

Guyatt G, Rennie D, eds. *Users' guides to the medical literature. A manual for evidence-based clinical practice*. AMA Press: Chicago, 2002.

Haynes RB, Sackett DL, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical epidemiology: how to do clinical practice research*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

Straus SE. Individualizing treatment decisions: the likelihood of being helped versus harmed. *Eval Health Prof* 2002; 25: 210-24.

## Qualche parola sulla letteratura dedicata agli studi qualitativi

In questo libro ci occupiamo soprattutto della ricerca e della valutazione della letteratura quantitativa. La ricerca qualitativa può offrirci, tuttavia, un indirizzo per decidere se applicare i reperti degli studi quantitativi ai nostri pazienti. Essa può aiutarci a comprendere i fenomeni clinici mettendo l'accento sulla comprensione delle esperienze e dei valori dei nostri pazienti. Per esempio, ritornando al nostro caso, potremmo cercare gli studi che descrivono le esperienze e i sentimenti dei pazienti che, come avverrebbe per il nostro, hanno assunto statine, oppure potremmo esplorare la letteratura che descrive il motivo per cui i pazienti potrebbero non aderire alla terapia con statine.

La ricerca qualitativa ha una storia vasta nel campo delle scienze sociali, ma solo in tempi relativamente recenti è stata applicata alla medicina clinica. Poiché non ci consideriamo esperti di ricerca qualitativa, vi suggeriamo di far riferimento alle *Ulteriori letture* riportate al termine di questa parte. Nella tabella 5.8 abbiamo incluso alcuni criteri che potrebbero risultare utili nella valutazione della validità, dell'importanza e dell'applicabilità di uno studio qualitativo.

## I risultati di questo studio qualitativo sono validi?

**S** **Tabella 5.8** - Le prove derivanti dallo studio qualitativo sono valide, importanti e applicabili?

I risultati di questo studio qualitativo sono validi?

1. La selezione dei partecipanti era esplicita e adeguata?
2. I metodi per la raccolta e l'analisi dei dati erano espliciti e appropriati?

I risultati di questo valido studio qualitativo sono importanti?

1. I risultati appaiono rilevanti?

I risultati validi e importanti di questo studio qualitativo sono applicabili al mio paziente?

1. Questi stessi fenomeni si applicano al mio paziente?

### ***1. La selezione dei partecipanti era esplicita e adeguata?***

Gradiremmo sapere che gli autori abbiano incluso un adeguato spettro tipologico di pazienti; con il termine “adeguato” intendiamo dire che i pazienti devono rappresentare la popolazione alla quale siamo interessati, con riguardo alla pertinenza rispetto al quesito posto dallo studio stesso. Il campionamento randomizzato dei partecipanti non viene, di solito, effettuato; viene, invece, utilizzato un campione scelto intenzionalmente, nell'ambito del quale i ricercatori selezionano gli individui che soddisfano i loro specifici criteri, in funzione dell'esperienza alla quale sono interessati. Per esempio, in un recente studio che valutava le conseguenze dell'epidemia di SARS (*severe acute respiratory syndrome*, insufficienza respiratoria acuta grave) sulla condotta professionale dei medici, anziché randomizzare un gruppo di medici selezionandoli da un elenco di professionisti della Provincia di Ontario, è stato usato un campionamento intenzionale, per assicurarsi che fossero inclusi sia

medici ospedalieri sia tirocinanti, e che fossero effettivamente rappresentati gli ospedali interessati dalle conseguenze dell'epidemia. Il campione comprendeva partecipanti direttamente coinvolti nell'assistenza ai pazienti con SARS e medici che non si erano occupati di tali casi.

## ***2. I metodi per la raccolta e l'analisi dei dati erano espliciti e appropriati?***

Esistono molti differenti metodi per raccogliere e analizzare i dati in uno studio qualitativo; dobbiamo garantire che tali metodi siano esposti in modo esplicito. Per apprendere qualcosa di più su questi metodi, vi suggeriamo di far riferimento alle voci bibliografiche menzionate alla fine del capitolo. Nondimeno, ci sono domande da cui è possibile partire. I ricercatori si sono serviti dell'osservazione diretta (o, magari, di videoregistrazioni)? Hanno utilizzato singoli colloqui a due, oppure hanno fatto ricorso a *focus groups*? È stata applicata un'analisi del testo? Gli autori hanno sviluppato una cornice concettuale di cui si sono serviti nella raccolta dei dati e l'hanno sottoposta a perfezionamenti in maniera iterativa? Per esempio, nel recente studio sulla SARS gli autori, servendosi di un fondato approccio teorico, hanno sviluppato una cornice concettuale utilizzando dati provenienti da colloqui iniziali. In seguito, hanno utilizzato i dati provenienti da una serie di interviste semistrutturate, per mettere alla prova la cornice concettuale elaborata, mentre il campionamento dei medici proseguiva fino alla saturazione: con questo vogliamo dire che i nuovi partecipanti non hanno potuto far sorgere nuove tematiche. Gli autori hanno seguito una triangolazione, mediante la quale due o più ricercatori hanno analizzato i dati in modo indipendente.

A differenza di quanto avviene nella ricerca quantitativa, nella quale si prediligono articoli che descrivono studi in "cieco", il *blinding* può dimostrarsi inadatto alla ricerca qualitativa, proprio perché può limitare la capacità del ricercatore di interpretare i dati.

## **I risultati validi di questo studio qualitativo sono importanti?**

### ***1. I risultati appaiono rilevanti?***

Lo studio offre sufficienti dettagli per formare un quadro chiaro dei fenomeni descritti? Di solito i risultati sono presentati in forma narrativa, con esempi e citazioni pertinenti ai temi più rilevanti. Talvolta gli autori includono una componente quantitativa, per mettere in evidenza temi dominanti e dettagli demografici.

## **I risultati validi e importanti di questo studio qualitativo sono applicabili al mio paziente?**

### ***1. Questi stessi fenomeni si applicano al mio paziente?***

L'articolo descrive davvero pazienti simili ai nostri e fenomeni pertinenti ai casi di nostro interesse?

### ULTERIORI LETTURE SUGLI STUDI QUALITATIVI

May N, Pope C, eds. Qualitative research in health care. London: BMJ Publishing, 1996.

## **Aderenza**

Amnesso che nostro paziente accetti un LHH favorevole e cominci il trattamento, tutto ciò che noi e i nostri pazienti abbiamo investito nella diagnosi, nella valutazione critica e nell'individualizzazione dei benefici e dei rischi della terapia non varrebbe nulla, se il paziente non potesse, o volesse, seguire la terapia farmacologica prescrittagli, oppure una dieta, un'attività fisica e cose simili. Definiamo questo comportamento del paziente come "aderenza" e sottolineiamo che l'uso del termi-

ne non implica che il medico sia autoritario e il paziente sottomesso. In poche parole, l'aderenza è un problema di fondamentale importanza nell'assistenza sanitaria. Di solito il valore dell'aderenza è del 50%, sia per i trattamenti a breve termine sia per quelli a lungo termine (in un ambito di variabilità di 0-100+++%, e con variazioni settimanali considerevoli nei pazienti). Spesso le cause di scarsi tassi di aderenza non sono quelle che potremmo pensare: età, sesso, razza, intelligenza, livello di istruzione non sono importanti. D'altro canto, i lunghi tempi di attesa, il costo elevato, la lunga durata e l'elevata complessità del trattamento sono tutti fattori che portano a una scarsa aderenza. Dovremmo ricordarcene ogni volta che un paziente non riesce a raggiungere lo scopo del trattamento (e, specialmente, prima di aumentare la dose di un farmaco o introdurne un altro). Un indizio importante è rappresentato dal fatto che gli appuntamenti siano presi in modo irregolare; inoltre, una risposta positiva alla domanda: "Ha saltato una o più dosi del farmaco?", posta in modo non autoritario, dà luogo a un rapporto di verosimiglianza (LR+) di 4,4 a favore di una scarsa aderenza (si veda p. 94 per la trattazione dedicata ai rapporti di verosimiglianza) e a un LR- di 0,5. Se l'incertezza persiste, possiamo impiegare metodi più costosi, come quello di contare le pillole, verificare i database delle prescrizioni, misurare le concentrazioni dei farmaci nei liquidi corporei e fornire speciali contenitori per pillole che permettano di registrare l'ora della somministrazione.

Il nostro obiettivo, nel mettere in luce una scarsa aderenza, è offrire ai nostri pazienti strategie che possano aiutarli a rendersi disponibili alla terapia (ma, prima, dobbiamo riesaminare il regime proposto e convincerci che valga davvero la pena seguirlo!). Diverse strategie per migliorare l'aderenza dei pazienti sono state convalidate in studi randomizzati, ma nessuna di esse ha mostrato di apportare grandi miglioramenti. Il trattamento a breve termine comprende istruzioni precise, preferibilmente accompagnate da un promemoria scritto. Le misure a

lungo termine constano di complesse (e talora costose!) combinazioni di maggiore attenzione e supervisione: assistenza più adeguata, informazioni dettagliate sul regime terapeutico (ma non una dettagliata spiegazione della malattia, salvo che il paziente non la desideri), counseling, ausili mnemonici, automonitoraggio, rinforzi e terapia familiare.

#### ULTERIORI LETTURE SUL TEMA DELL'ADERENZA

Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. Cochrane Library Issue 3. Oxford: Update Software, 2003.

Stephenson BJ, Rowe BH, Macharia WM, Leon G, Haynes RB. Is this patient taking their medication? JAMA 1993; 269: 2779-81.

## Report di revisioni sistematiche

La collocazione di questa parte potrebbe apparire impropria, poiché il primo obiettivo di ciascuna ricerca concernente la terapia dovrebbe essere una revisione sistematica, trattandosi della fonte di prove più forte e più utile. Tuttavia, poiché la valutazione critica di una revisione sistematica richiede la capacità di valutare i singoli studi sperimentali che la comprendono, in questo libro abbiamo cambiato l'ordine.

Una revisione sistematica è un riassunto della letteratura medica che si serve di metodi espliciti per ricercare, valutare criticamente e sintetizzare la letteratura mondiale su un certo argomento. Il suo scopo è sia quello di ridurre al minimo le distorsioni (di solito non solo limitandosi agli studi randomizzati, ma anche ricercando dati, pubblicati e non pubblicati, in ogni lingua) e di randomizzare l'errore (mettendo insieme un numero grandissimo di individui). Le revisioni sistematiche possono includere, anche se non obbligatoriamente, alcuni metodi statistici per combinare i risultati dei singoli studi (possiamo chiamare questo sottogruppo



“metanalisi”). Per contro, le tradizionali revisioni della letteratura di solito non comprendono una ricerca esaustiva nella letteratura stessa o la sintesi di studi pubblicati.

Seguono le indicazioni-guida che prendiamo in considerazione nel valutare una revisione sistematica. Non deve sorprendere il fatto che molte di esse (soprattutto quanto all’importanza e all’applicabilità) siano le stesse usate per gli studi singoli, ma quelle circa la validità siano, invece, differenti.

## I risultati di questa revisione sistematica sono validi? (Tabella 5.9)

**Tabella 5.9** - Le prove di questa revisione sistematica sono valide?



1. Si tratta di una revisione sistematica di studi randomizzati?
2. La revisione si riferisce a una ricerca completa e dettagliata degli studi pertinenti?
3. I singoli studi sono stati valutati quanto alla loro validità?

Una questione meno frequente:

4. Nell’analisi sono stati utilizzati dati (o aggregati di dati) di singoli pazienti?

### *1. Si tratta di una revisione sistematica di studi randomizzati?*

Inizialmente, dobbiamo stabilire se la revisione sistematica unisca studi randomizzati e non randomizzati. Abbiamo già menzionato in questo stesso capitolo la capacità degli studi randomizzati di ridurre le distorsioni. Le revisioni sistematiche, unendo tutti gli studi randomizzati pertinenti, riducono ulteriormente sia le possibili distorsioni sia gli errori di randomizzazione e, dunque, offrono il massimo livello di prova attualmente raggiungibile circa gli effetti di una terapia.\* Per

\* È questo il motivo per cui la *Cochrane Collaboration* è stata paragonata al Progetto Genoma Umano; tuttavia, riteniamo che la *Cochrane Collaboration* sia di fronte a difficoltà maggiori, dato il numero infinito di studi rispetto al numero finito di geni!

contro, può accadere che revisioni sistematiche di studi non randomizzati mettano insieme i problemi di singoli studi erronei, producendo così una quantità minore di elementi probanti. Per questa ragione, se le revisioni sistematiche che troviamo includono sia studi randomizzati sia studi non randomizzati, noi le evitiamo, salvo che esse non li tengano separati nelle loro analisi.

## ***2. La revisione si riferisce a una ricerca completa e dettagliata degli studi pertinenti?***

Dobbiamo esaminare la parte dedicata ai metodi di ciascuna revisione per verificare se vi sia descritto il modo in cui i ricercatori hanno reperito tutti gli studi pertinenti all'argomento. Diversamente, lasciamo perdere e continuiamo a cercare. Se la ricerca dei singoli studi è stata fatta, prudentemente verifichiamo che non si sia limitata ai database bibliografici, poiché questi hanno dimostrato di non riuscire a classificare correttamente fino al 50% degli studi in essi pubblicati.

Una revisione sistematica più rigorosa dovrebbe comprendere anche riviste ricercate manualmente (il punto di partenza delle *Cochrane Reviews*), atti di conferenze, tesi di laurea o di specializzazione, banche dati di case farmaceutiche, come pure i contatti concernenti gli autori degli articoli pubblicati. Gli studi che abbiano dato esiti negativi hanno meno probabilità di essere inviati e scelti per la pubblicazione (il che potrebbe dar luogo a una conclusione falsamente positiva in una revisione sistematica limitata alle indagini pubblicate).

Il ricorso alle altre fonti fa emergere, regolarmente, studi meno entusiastici non pubblicati. Se, inoltre, gli autori della revisione sistematica avevano limitato la loro ricerca ai lavori pubblicati in una lingua soltanto, dobbiamo ammettere, anche in questo caso, possibili distorsioni nelle conclusioni della revisione stessa.

È stato rilevato, per esempio, che ricercatori tedeschi bilingui inviano con maggior probabilità indagini con risultati posi-

tivi alle riviste in lingua inglese e quelli con risultati negativi alle riviste in lingua tedesca.\*

### ***3. I singoli studi sono stati valutati quanto alla loro validità?***

La sezione del report dedicata ai metodi dovrebbe presentare, inoltre, informazioni sul modo in cui i ricercatori hanno valutato la validità dei singoli studi (servendosi di criteri simili a quelli presentati nella tabella 5.1). Avremmo la massima fiducia in una revisione sistematica in cui fossero presentate varie revisioni indipendenti di singoli studi, le quali rivelassero un buon accordo.

### ***4. Nell'analisi sono stati utilizzati dati (o aggregati di dati) di singoli pazienti?***

Una questione considerata meno frequentemente è se gli autori abbiano utilizzato dati di singoli pazienti (anziché tabelle riassuntive o rapporti pubblicati) per la loro analisi. Avremmo maggior fiducia nelle conclusioni dello studio, soprattutto se legati a sottogruppi, se fossero stati usati i dati individuali dei pazienti, poiché essi offrono l'opportunità di valutare sottogruppi promettenti, provenienti da uno studio, rispetto a un identico sottogruppo proveniente da altri studi (si veda anche tabella 5.6, p. 163). I dati dei singoli pazienti permettono, inoltre, analisi più attendibili della cronologia degli eventi clinici specifici nei soggetti considerati.

## **Le prove valide derivanti dalla revisione sistematica sono importanti?**

Una volta soddisfatti della validità della revisione sistematica, ci volgiamo a considerarne i risultati. La tabella 5.10 evidenzia i criteri guida di cui possiamo avvalerci.

\* Quest'osservazione si applica agli interventi allopatrici: la situazione è ribaltata per quanto riguarda le indagini che prendono in esame terapie complementari/alternative!

**S** **Tabella 5.10** - Le prove valide derivanti dalla revisione sistematica sono importanti?

1. Nell'ambito dello studio i risultati sono coerenti?
2. Qual è l'entità dell'effetto del trattamento?
3. Quanto è preciso l'effetto del trattamento?

**1. Nell'ambito dello studio i risultati sono coerenti?**

Gli effetti del trattamento erano coerenti nei diversi studi? Saremmo più portati a credere ai risultati di una revisione sistematica se i risultati di ciascuno studio in essa incluso dimostrassero un effetto del trattamento che, almeno, andasse in una direzione omogenea (questo è ciò che intendiamo parlando di risultati “qualitativamente” simili).

Non dovremmo attenderci esattamente lo stesso grado di efficacia (ovvero risultati “quantitativamente” identici), ma dovremmo allarmarci se alcuni studi concludessero attendibilmente che esiste un effetto benefico del trattamento, mentre altri studi, nell'ambito della stessa revisione, portassero fortemente ad escludere qualsiasi beneficio, oppure dimostrassero un chiaro pericolo. Potremmo semplicemente considerare il grado di sovrapposizione degli intervalli di confidenza nei vari studi. L'ideale sarebbe che i ricercatori avessero verificato i loro risultati, per capire se una qualsiasi mancanza di coerenza (ovvero una “eterogeneità”) fosse, improbabilmente, da attribuirsi al caso. Inoltre, se hanno trovato un'eterogeneità statisticamente significativa, hanno spiegato in maniera soddisfacente il motivo di ciò che hanno osservato (per esempio, le differenze dei pazienti dello studio, delle dosi dei farmaci, della durata delle terapie, delle misure degli esiti e cose simili)? Se risultati degli studi esaminati sono coerenti, è possibile per gli autori servirsi di metodi statistici per riassumere risultati; fare, cioè, la cosiddetta “metanalisi”.

**2. Qual è l'entità dell'effetto del trattamento?**

Come abbiamo fatto per i risultati dei singoli studi sulla terapia, dobbiamo trovare un'espressione clinicamente utile concernente i

risultati delle revisioni sistematiche; qui, siamo vittime della storia e di alcune statistiche di alto livello (la parte più difficile in questo libro). Sebbene un numero crescente di revisioni sistematiche presenti i risultati in termini di NNT, la maggior parte di esse ancora si serve dei concetti di odds ratio (OR) o di rischio relativo (*relative risk*, RR).<sup>\*</sup> In una parte precedente di questo capitolo abbiamo mostrato che il valore di RRR non conserva né il CER né il PEER; questi svantaggi si estendono ai concetti di OR e RR. Fortunatamente, sebbene OR e RR siano di uso molto limitato nel contesto clinico, essi possono essere convertiti in termini di NNT (o NNH) servendoci delle formule presentate nella tabella 5.11. Abbiamo fornito i risultati di alcune tipiche conversioni nelle tabelle 5.12 e 5.13. Infine, possiamo velocizzare il calcolo utilizzando il calcolatore EBM presentato nel nostro sito web e nel CD-ROM, che consente di convertire un valore di OR in uno di NNT cliccando semplicemente su un pulsante ([www.cebm.utoronto.ca](http://www.cebm.utoronto.ca)). Interpretiamo i valori di NNT e NNH di una revisione sistematica così come faremmo per gli studi singoli.

**Tabella 5.11** - Formule per convertire i valori di OR e quelli di RR in valori di NNT



Per RR < 1:

$$\text{NNT} = 1 / (1 - \text{RR}) \times \text{PEER}$$

Per RR > 1:

$$\text{NNT} = 1 / (\text{RR} - 1) \times \text{PEER}$$

Per OR < 1:

$$\text{NNT} = 1 - [\text{PEER} \times (1 - \text{OR})] / (1 - \text{PEER}) \times (\text{PEER}) \times (1 - \text{OR})$$

Per OR > 1:

$$\text{NNT} = 1 + [\text{PEER} \times (\text{OR} - 1)] / (1 - \text{PEER}) \times (\text{PEER}) \times (\text{OR} - 1)$$

<sup>\*</sup> Per “odds ratio” si intende il rapporto tra la probabilità del verificarsi di un evento del gruppo sperimentale e la probabilità che lo stesso si verifichi in un paziente del gruppo di controllo. Il “rischio relativo” è il rischio di un evento in un paziente del gruppo sperimentale in rapporto al rischio di un paziente del gruppo di controllo.

**S** **Tabella 5.12** - Conversione dei valori di OR in valori di NNT quando OR <1

PEER	Per valori di OR INFERIORI a 1						
	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5	0,4	0,3
0,05	209 <sup>a</sup>	104	69	52	41	34	29 <sup>b</sup>
0,10	110	54	36	27	21	18	15
0,20	61	30	20	14	11	10	8
0,30	46	22	14	10	8	7	5
0,40	40	19	12	9	7	6	4
0,50	38	18	11	8	6	5	4
0,70	44	20	13	9	6	5	4
0,90	101 <sup>c</sup>	46	27	18	12	9	4 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> L'RRR è qui pari al 10%; <sup>b</sup> RRR = 49%; <sup>c</sup> RRR = 1%; <sup>d</sup> RRR = 9%.  
Modificata da: Geddes, 1999 (comunicazione personale)

**S** **Tabella 5.13** - Conversione dei valori di OR in valori di NNT quando OR >1

PEER	Per valori di OR SUPERIORI a 1						
	1,1	1,25	1,5	1,75	2	2,25	2,5
0,05	212	86	44	30	23	18	16
0,10	113	46	24	16	13	10	9
0,20	64	27	14	10	8	7	6
0,30	50	21	11	8	7	6	5
0,40	44	19	10	8	6	5	5
0,50	42	18	10	8	6	6	5
0,70	51	23	13	10	9	8	7
0,90	121	55	33	25	22	19	18

I numeri all'interno della tabella sono i valori di NNT per i corrispondenti valori di OR, in rapporto a un particolare PEER. Questa tabella si applica sia quando un decorso favorevole è aumentato dalla terapia sia quando questa provoca un effetto collaterale.  
Modificata da: Geddes, 1999 (comunicazione personale)

## I risultati validi e importanti di questa revisione sistematica sono applicabili al nostro paziente? (Tabella 5.14)

**Tabella 5.14** - Queste prove valide e importanti provenienti da una revisione sistematica sono applicabili al nostro paziente?



1. Il nostro paziente è tanto diverso da quelli dello studio da rendere impossibile l'applicazione dei risultati?
2. Il trattamento è attuabile nel nostro contesto?
3. Quali sono i potenziali benefici e i danni della terapia?
4. Quali sono i valori e le attese del nostro paziente circa il decorso che stiamo cercando di evitare e gli effetti indesiderati che potremmo provocare?

Una revisione sistematica offre indicazioni sull'effetto globale, medio, della terapia, che può essere rilevato in una popolazione molto eterogenea. Come possiamo applicare queste prove al nostro paziente? Come per i singoli studi, applicando le linee-guida elencate nella tabella 5.14. Un vantaggio delle revisioni sistematiche rispetto alla maggior parte degli studi randomizzati consiste nel fatto che le prime possono offrire precise informazioni sui sottogruppi e possono aiutarci a individualizzare le prove da applicare ai nostri pazienti. Per fare ciò, tuttavia, dobbiamo ricordarci le cautele relative ai sottogruppi, già riassunte nella tabella 5.6 (p. 163).

### ULTERIORI LETTURE SULLE REVISIONI SISTEMATICHE

Egger M, Altman DG, Smith GD. Systematic reviews in health care. London: BMJ Books, 2001.

Glasziou P, Irwig L, Bain C, Colditz G. Systematic reviews in health care: a practical guide. Cambridge: Cambridge University Press, 2001.

Guyatt G, Rennie D, eds. Users' guides to the medical literature. A manual for evidence-based clinical practice. Chicago: AMA Press, 2002.

## Praticare la medicina basata sulle prove di efficacia in tempo reale utilizzando le prove già valutate

In molti casi, trovare e valutare la letteratura primaria richiede un impiego di tempo che non possiamo permetterci durante la nostra attività clinica; possiamo, invece, cercare prove di alta qualità già valutate (si veda il capitolo 2). Per esempio, potremmo cercare una risposta alla nostra domanda clinica sulle statine servendoci di *Clinical Evidence* (come si è detto nel capitolo 2, *Clinical Evidence* si serve di metodi espliciti e rigorosi per trovare, valutare, riassumere e aggiornare le prove pertinenti). In meno di 30 secondi potremmo trovare in *Clinical Evidence* una sezione dedicata a descrivere le prove circa la riduzione del colesterolo dei pazienti con precedenti TIA. Essa segnala che una revisione sistematica e un ulteriore RCT hanno preso in esame gli effetti sulle coronaropatie e sull'ictus derivanti dalla riduzione della colesterolemia mediante la somministrazione di statine; gli RCT originari non avevano specificamente incluso persone con TIA, ma un successivo RCT lo ha fatto. Lo studio in questione evidenzia i benefici e i danni della terapia con statine, fornendo i valori di CER, EER e OR. Servendoci di queste prove già valutate, possiamo ottenere la risposta ai nostri quesiti clinici in meno di 30 secondi, rendendo possibile la pratica dell'EBM in tempo reale, al letto del malato! Consigliamo di visitare il sito web di *Clinical Evidence* ([www.clinicalevidence.org](http://www.clinicalevidence.org)); l'accesso a queste risorse può essere ottenuto anche per un tempo limitato così che potete provare voi stessi a fare la ricerca.

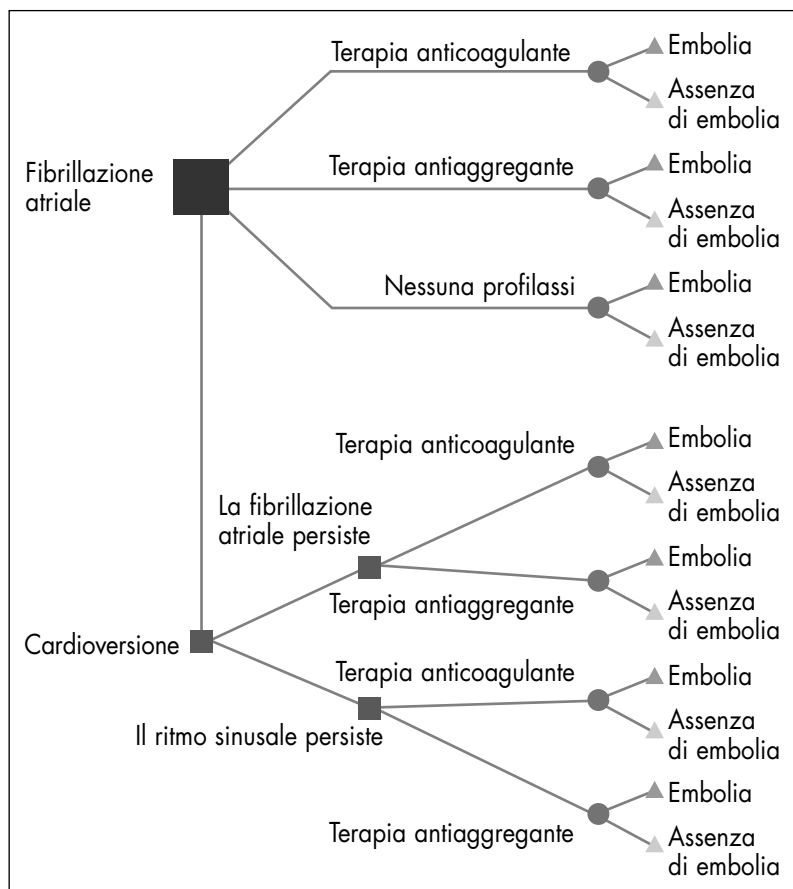
## Report di analisi decisionali cliniche

Occasionalmente, quando tentiamo di rispondere a un quesito di terapia, i risultati della nostra ricerca potranno portarci a consultare un'analisi decisionale clinica (CDA). Una CDA applica metodi espliciti e quantitativi per confrontare le conseguenze probabili di strategie terapeutiche differenti, inte-



grando le probabilità di danni e benefici delle varie possibilità di trattamento, con i vari trattamenti e gli esiti potenziali della terapia. Una CDA incomincia con un diagramma denominato “albero decisionale” il quale illustra il disturbo oggetto di studio, le strategie alternative di trattamento e i loro possibili esiti. Nella figura 5.4 è presentato un esempio di un semplice albero decisionale che si riferisce alle possibili strategie

**Figura 5.4** - Un semplice albero decisionale



di trattamento della fibrillazione atriale, tra cui la terapia anticoagulante e quella antiaggregante, l'assenza di profilassi antitrombotica e la cardioversione. Il punto in cui viene presa una decisione di trattamento è segnalato da un riquadro. I possibili esiti che insorgono in conseguenza delle strategie di trattamento che seguono questo nodo decisionale sono precedute da circoli (denominati "nodi di possibilità"). Le probabilità relative a ciascuno di questi eventi sono stimate in base alla letteratura (sperabilmente, con una certa accuratezza!) o, in certi casi occasionali, in base all'esperienza e alla cultura clinica del ricercatore. Dei triangoli sono posti alla fine di ciascuna branca relativa agli esiti e, in questa sede, per ciascuno degli esiti, viene segnalata "l'utilità" per il paziente. L'utilità, ovvero la misura delle preferenze della persona per uno stato di salute, viene di solito espressa con una scala decimale che va da 0 a 1. Convenzionalmente, a uno stato di salute perfetta viene assegnato il valore 1, mentre al decesso è assegnato il valore 0; tuttavia, vi sono alcuni esiti che pazienti possono ritenere peggiori della morte, così che la scala può essere estesa al di sotto dello 0, con valori negativi. Per valutare i valori di utilità devono essere utilizzati metodi formali, tra cui le tecniche *standard gamble* e *time trade-off*.<sup>\*</sup> Qualche volta le CDA possono utilizzare gli anni di vita, gli anni di vita vissuti con buona qualità (*quality-adjusted life-years*, QALY, secondo cui un anno trascorso in uno stato di salute di maggiore qualità contribuisce in misura maggiore a qualificare il decorso, rispetto a un anno trascorso in un cattivo stato di salute) o riferirsi al numero di casi di malattie o di complicanze

<sup>\*</sup> Si tratta di tecniche che permettono di derivare l'utilità in rapporto a stati individuali di salute, per l'uso nell'analisi costo-utilità. Nel primo caso, i pazienti scelgono fra uno specifico stato patologico e la scommessa (*gamble*) di ottenere una completa guarigione o la morte. Le probabilità fra le due alternative variano fino a che il paziente è indifferente a entrambe le opzioni; nel secondo caso, gli intervistati scelgono (*trade-off*) fra un periodo trascorso in un certo stato di salute e un periodo in perfetta salute, fino a risultare indifferenti a entrambi i periodi di tempo [N.d.T.].

evitate. L'utilità di ciascun esito è moltiplicata per la probabilità che esso si verifichi; la somma dei risultati (per ciascun nodo di possibilità, nella branca del trattamento) dà luogo a un'utilità media per quello specifico ramo dell'albero decisionale. La strategia "vincente" e, dunque, quella preferita nell'attività clinica, è quella che comporta la maggiore utilità. Si osservi che questa figura presenta un albero molto semplice, che potrebbe essere modificato includendovi le possibilità dei pazienti di andare incontro a più di un decorso o a diverse condizioni di salute.

Durante il nostro lavoro nei servizi clinici abbiamo incontrato un'insormontabile barriera all'uso delle CDA, derivante dallo scarso tempo a disposizione (e, come si è detto, dalle discussioni con i nostri colleghi particolarmente esperti in quest'area è emerso che pochi sono in grado di fare tutte queste cose in tempo reale). Per essere fatto bene, tutto ciò deve generare e integrare le probabilità e le utilità per tutti gli esiti pertinenti, che devono essere adattate al caso particolare del nostro specifico paziente. Il risultato è decisamente apprezzabile e, a volte, pensiamo che sarebbe bello poterlo applicare a tutti pazienti, ma il processo richiede un tempo medio di tre giorni solo per completare un albero decisionale semplice. Abbiamo scelto, dunque, di seguire gli approcci meno complessi e più rapidi, ma umanamente attuabili, allo scopo di integrare le prove con i valori del singolo paziente (un esempio è rappresentato dall'LHH). Noi non ci consideriamo degli esperti per quanto riguarda la CDA; se siete interessati a leggere di più su come procedere in questo campo, controllate le nostre proposte bibliografiche al termine di questa parte del capitolo.

Ma perfino quando non ricorriamo alla CDA leggiamo talora lavori sul tema. La fine di questa parte del capitolo descriverà brevemente come decidiamo se tali CDA siano valide, importanti e applicabili a un paziente. Le linee-guida che utilizziamo a questo proposito sono presentate di seguito.

## I risultati di quest'analisi decisionale clinica sono validi? (Tabella 5.15)

**S** **Tabella 5.15** - Queste prove derivanti da un'analisi decisionale clinica sono valide?

1. Sono state incluse tutte le importanti alternative terapeutiche (compresa l'assenza di trattamento) e tutti i possibili esiti?
2. Le probabilità degli esiti sono valide e credibili?
3. Le utilità degli esiti sono valide e credibili?

La CDA deve comprendere tutte le strategie di trattamento e tutto l'ambito degli esiti (sia quelli auspicati sia quelli infausti) che riteniamo importanti. Per esempio, se vogliamo prendere in considerazione una CDA che possa aiutarci a stabilire il miglior trattamento di pazienti con fibrillazione atriale non valvolare e la CDA che abbiamo trovato non comprende l'acido acetilsalicilico come trattamento alternativo agli anticoagulanti, dovremmo mostrarci scettici circa la sua utilità (poiché entrambi hanno valore, sebbene in misura differente). Una CDA deve descrivere esplicitamente un processo completo e sistematico utile a identificare, selezionare e combinare le migliori prove esterne, per individuare le probabilità di tutti gli esiti clinici importanti. Vi può essere un certo grado di incertezza relativo a una stima di probabilità; in questo caso, gli autori dovrebbero quantificare tale incertezza, facendo, per esempio, riferimento all'ambito dei valori provenienti da differenti studi oppure a un CI del 95% correlato a un singolo studio o a una revisione sistematica. I metodi che abbiamo utilizzato per valutare le prove circa la validità (si veda p. 126) devono essere inclusi nello studio.

Se una revisione sistematica non offre una stima della probabilità, dobbiamo chiederci se i risultati degli studi che abbiamo trovato possano essere combinati tra loro in qualche modo razionale. Infine, alcuni ricercatori possono far ricorso all'opinione di esperti per generare stime di probabilità, se queste non sono disponibili

nella letteratura clinica; tali stime, però, non avrebbero la stessa validità di quelle ottenute da fonti basate su prove certe.

I risultati utili sono stati ottenuti in un modo esplicito e razionale a partire da fonti valide? In teoria, le misure sono effettuate nei pazienti con metodi vari e standardizzati, come il metodo dello *standard gamble* o quello del *time trade-off*. Occasionalmente, i ricercatori useranno valori già presenti nella letteratura clinica o ottenuti in base all’“opinione concorde” (consenso) di esperti. Questi ultimi due metodi presentano scarsa attendibilità per quanto riguarda la misura delle utilità direttamente in pazienti appropriati.

In teoria, in una CDA di elevata qualità, i ricercatori dovrebbero “scontare” gli eventi futuri. Per esempio, la maggior parte delle persone non cambierebbe un anno di perfetta salute oggi con vent’anni futuri: di solito diamo maggior valore al presente che al futuro. La considerazione delle utilità dovrebbe tener conto anche di questo. Se riteniamo che la CDA soddisfi tutti i criteri sopra menzionati, incominceremo a considerare se i risultati di tali analisi siano importanti. Se i criteri non sono soddisfatti, dovremo riprendere la nostra ricerca.

## I risultati validi di quest’analisi decisionale clinica sono importanti? (Tabella 5.16)



**Tabella 5.16** - Queste prove valide derivanti da un’analisi decisionale clinica sono importanti?

1. Una data linea di condotta ha portato guadagni clinicamente importanti?
2. La stessa linea di condotta è stata preferita nonostante mutamenti clinicamente rilevanti nelle probabilità e nelle utilità?

Abbiamo individuato un chiaro “vincitore” in questa CDA, in modo da far emergere chiaramente che un determinato tipo di azioni è in grado di portare a una maggiore utilità media? Sor-

prendentemente, gli esperti di quest'area spesso concludono che valga la pena di perseguire guadagni, in termini di QALY, di due mesi (soprattutto quando i loro intervalli di confidenza sono grandi, così che alcuni pazienti realmente godono di grandi guadagni in termini di QALY). D'altro canto, guadagni di pochi giorni e di poche settimane sono, in genere, considerati alla stessa stregua di un "lancio di monetina", in cui entrambi i tipi di strategie tra cui scegliere conducono ad esiti identici e, dunque, non vi è nulla fra cui scegliere realmente.

Prima di accettare i risultati positivi di una CDA, dobbiamo accertarci che essa chiarisca se eventuali cambiamenti sensibili nelle probabilità o nelle utilità siano in grado di alterare le sue conclusioni. Se quest'"analisi di sensibilità" non dà luogo a nessun cambiamento nella scelta del trattamento preferito, l'analisi è solida. Se, d'altro canto, l'individuazione del trattamento preferito è sensibile a piccoli cambiamenti di (una o più) probabilità o utilità, i risultati della CDA sono da considerarsi incerti, così che l'analisi non è in grado di offrire una guida per noi e per il nostro paziente.

## I risultati validi e importanti di quest'analisi decisionale clinica sono applicabili al nostro paziente? (Tabella 5.17)

**S** **Tabella 5.17** - Queste prove valide e importanti derivanti da una analisi decisionale clinica sono applicabili al nostro paziente?

1. Le probabilità di questa CDA si applicano al nostro paziente?
2. Il nostro paziente può esprimere le proprie utilità in una forma costante e utilizzabile?

Dopo aver deciso che le conclusioni di una CDA sono valide e importanti, dobbiamo ancora stabilire se possiamo applicarle al nostro paziente. Le probabilità del nostro paziente di andare incontro a vari esiti sono considerate nell'analisi di sensibilità? Se esse si trovano fuori dell'ambito vagliato dall'analisi, dob-

biamo eseguire un nuovo calcolo o, perlomeno, essere molto cauti nel seguire le raccomandazioni proposte. Analogamente, potremo decidere di generare utilità per i nostri pazienti per vedere se esse ricadano nell'ambito esaminato nella CDA. Una tecnica grezza che usiamo nel nostro servizio clinico consiste nel tracciare una linea su un foglio di carta; a un'estremità è indicato "perfetta salute" (a cui viene dato il valore di 1) e all'altra estremità "morte" (a cui viene dato il valore di 0). Come avrete modo di vedere, è utile tracciare la linea in modo preciso e di una lunghezza di 10 o 20 cm. Dopo avere spiegato tutto al paziente, gli chiediamo di fare un segno sui punti della scala che corrispondono al suo attuale stato di salute e a tutti gli altri esiti che potrebbero derivare dalle scelte relative agli interventi. Le localizzazioni che il paziente sceglie vengono utilizzate per rappresentare le utilità (se il tempo lo permette, lasciamo la scala al paziente in modo che possa riflettere, correggendo eventualmente le proprie scelte relative alle utilità). Possiamo quindi vedere se le utilità del nostro paziente (sia all'inizio sia dopo che avrà riflettuto) si trovano entro i confini dell'analisi di sensibilità dello studio.

#### ULTERIORI LETTURE SULL'ANALISI DECISIONALE CLINICA

Guyatt G, Rennie D, eds. *Users' guides to the medical literature. A manual for evidence-based clinical practice.* Chicago: AMA Press, 2002.

Hunink M, Glasziou P, Siegel J, Weeks J, Pliskin J, Elstein A, Weinstein M. *Decision making in health and medicine: integrating evidence and values.* Cambridge: Cambridge University Press, 2001.

## Report di analisi economiche

Qualche volta la nostra ricerca di una risposta a un quesito terapeutico o di altra natura clinica porterà a un'analisi economica che confronti i costi e le conseguenze di differenti decisioni di trattamento. Vi diciamo fin dall'inizio che le analisi economiche sono

difficili da interpretare e, spesso, controverse (tra gli stessi economisti!). Non pretendiamo di descrivere qui le loro sfumature (se siete interessati a comprenderle, vi suggeriamo alcune ulteriori risorse al termine di questo capitolo). Le analisi economiche richiedono molto impegno ai ricercatori che le svolgono e a noi come lettori. Per esempio, esse ci indicano di smettere di pensare ai costi di un nuovo trattamento in termini di valori monetari assoluti, per cominciare a pensare in termini di “altre cose che non potremmo fare utilizzando le scarse risorse per finanziare un certo nuovo trattamento”. Questa considerazione del “costo come sacrificio” è meglio nota come *opportunity cost*\* ed è un modo utile di pensare nella pratica quotidiana: per esempio, quando noi internisti “soffiamo” un letto ai nostri colleghi chirurghi allo scopo di effettuare un ricovero per un'emergenza notturna, il costo-opportunità della nostra decisione comprende l'annullamento di un intervento chirurgico in elezione del giorno seguente, sul paziente al quale il letto era stato in origine destinato.

Poiché questi lavori di economia sanitaria sono piuttosto difficili da leggere, potreste limitare le vostre ricerche iniziali alle riviste basate sulle prove (come, per esempio *ACP Journal Club*, *Evidence Based Medicine* e simili), le quali non solo riportano queste analisi economiche in un formato standard e chiaro, ma offrono anche commenti di esperti. I seguenti criteri dovrebbero aiutarvi a decidere se un'analisi economica è valida, importante e utile.

## I risultati di quest'analisi economica sono validi? (Tabella 5.18)

Cominciamo col ricordare che le analisi economiche riguardano le scelte e devono, pertanto, garantire che lo studio abbia incluso tutte le ragionevoli strategie alternative (per esempio, nel caso

\* Costo-opportunità; il concetto esprime il rendimento prodotto da un investimento con caratteristiche di rischio simili a quelle di un altro investimento considerato, allo scopo di effettuare un confronto [N.d.T.].



**Tabella 5.18** - Queste prove, derivanti da un'analisi economica, sono valide?



1. Sono state confrontate tutte le condotte cliniche ben definite?
2. Offre uno specifico punto di vista di considerazione dei costi e delle conseguenze?
3. Cita prove complete sull'efficacia delle alternative?
4. Identifica tutti i costi e le conseguenze come pensiamo dovrebbe fare e, per esse, sceglie misure credibili e accurate?
5. Il tipo di analisi era adeguato alla domanda proposta?

dei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, la terapia anticoagulante, la terapia antiaggregante e la cardioversione) anziché solo una di esse. Se, per esempio, troviamo un report che considera solamente i costi della terapia antiaggregante dei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, dovremo pensare che si tratti di un semplice esercizio di contabilità, non di un'analisi economica e che, quindi, non ne trarremo alcun aiuto. Una valida analisi economica deve specificare, inoltre, il punto di vista in base al quale vengono considerati i costi e gli esiti. Gli autori hanno precisato se i costi e le conseguenze sono valutati nella prospettiva del paziente, dell'ospedale o dell'amministrazione locale? Per esempio, un ospedale potrebbe essere riluttante ad eseguire una cardioversione in un paziente ricoverato, preferendo dimettere un paziente con fibrillazione atriale non valvolare con la prescrizione di una terapia anticoagulante che rientrerebbe nel budget del medico di famiglia (e non sarebbe, invece, una spesa a carico dell'ospedale), mentre la società nel suo complesso potrebbe desiderare l'approccio più conveniente quanto al rapporto fra costo ed efficacia, in un'ottica più globale.

Poiché le analisi economiche postulano (piuttosto che dimostrare) che le sequenze di azioni alternative a una determinata scelta presentano effetti molto prevedibili, dobbiamo stabilire se esse citino e riassumano solide prove concernenti l'efficacia delle alter-

native (la stessa cautela che dobbiamo applicare quando leggiamo una CDA). Dobbiamo chiederci, dunque, se l'analisi che abbiamo davanti sia stata preceduta da un esplicito e ragionevole processo, volto a identificare e a valutare le prove che potrebbero soddisfare i criteri di validità già mostrati nella tabella 5.1 (p. 143).

Devono essere identificati tutti i costi e gli effetti del trattamento e devono essere misurati in modo credibile i parametri che ad essi si riferiscono. Il versante dei costi può essere molto delicato: sarebbe auspicabile, infatti, che il report includesse tutti i costi, sia diretti (ovvero i costi per i farmaci e per il ricovero ospedaliero) sia indiretti (per esempio, il tempo di sospensione dalle attività lavorative). Inoltre, un'analisi economica di qualità elevata deve anche comprendere (e spiegare!) i costi e gli esiti futuri legati a una rinuncia (tenendo presente il fatto che, come dice il proverbio, è meglio un uovo oggi che una gallina domani).

Dobbiamo valutare se l'analisi compiuta sia adeguata al quesito posto dai ricercatori e questo non è facile come sembra. Se la domanda era: "Esiste un modo più economico (ma ugualmente efficace) di curare questo paziente?", il lavoro dovrebbe ignorare gli esiti e confrontare semplicemente i costi (svolgendo un'analisi di "riduzione dei costi"). Se la domanda era, invece: "Quale modo di trattare questo paziente offre la migliore contropartita?", il metodo di analisi è determinato dai tipi di esiti confrontati. Se gli esiti sono identici per tutti trattamenti alternativi (vale a dire, se è più economico prevenire l'ictus embolico nella fibrillazione atriale non ventricolare mediante somministrazione di acido acetilsalicilico o di warfarin), l'analisi appropriata è un'analisi "costo-efficacia". Se, tuttavia, sussistono differenze sia negli esiti sia negli interventi (vale più la pena di trattare i bambini con leucemia o gli anziani con demenza di Alzheimer?), gli autori dovranno avere introdotto un qualche metodo (ve ne sono due) per misurare col medesimo metro questi esiti disparati. Gli autori potrebbero convertire tutti gli esiti in valori monetari: in questo caso si tratterebbe di un'analisi "costo-beneficio" (*cost-benefit analysis*). La difficoltà di questo tipo di analisi consiste nel fissare i valori monetari: deve trat-

tarsi di capacità di guadagno (nel qual caso trattiamo i bambini e mettiamo da parte gli anziani) oppure possiamo dare un valore alla vita in sé? Non stupisce che l'analisi costo-beneficio sia poco popolare. L'altro metro comune, utilizzabile nel caso di esiti disparati, consiste nel loro valore sociale (anziché monetario): come considerano i pazienti la desiderabilità in confronto ad altri esiti (comprese la perfetta salute e la morte, nonché gli esiti peggiori della morte)? Un termine sintetico per indicare queste preferenze è "utilità"; le utilità possono essere combinate con il tempo per generare QALY (per esempio un anno in perfetta salute è giudicato equivalente a tre anni vissuti in uno stato post-ictus, le cui utilità sono pari solamente 0,3). La corrispondente analisi economica denominata è analisi "costo-utilità" (*cost-utility analysis*).

Se l'analisi economica non riesce a convalidare il test di cui sopra quanto alla sua validità, si deve riprendere a cercare. Altrimenti, possiamo andare avanti e considerare se questi risultati validi siano anche importanti.

## I risultati validi di quest'analisi economica sono importanti? (Tabella 5.19)

**Tabella 5.19** - Queste prove valide derivanti da un'analisi economica sono importanti?



1. I costi risultanti, o costi per unità di salute guadagnata, sono clinicamente significativi?
2. I risultati dell'analisi economica mutano in rapporto a cambiamenti significativi concernenti i costi e l'efficacia?

In particolare, i costi risultanti, ovvero il costo per unità di salute guadagnata, hanno significato clinico? Dobbiamo valutare se l'intervento offrirà un beneficio a un costo accettabile. Se si tratta di un'analisi per la riduzione al minimo dei costi (*cost-minimization analysis*) dovremo considerare se la differenza in

termini di costi sia abbastanza grande da indurre alla scelta di un'alternativa più economica. Nel caso di un'analisi costo-efficacia, la differenza, in termini di efficacia, è abbastanza grande da indurci a spendere la differenza? Se viene effettuata un'analisi costo-utilità, i QALY generati dalla spesa di risorse concernenti questo trattamento possono essere confrontati con quelli che risulterebbero se spendessimo altrimenti le risorse? Questo confronto sembra essere reso più facile dalla crescente popolarità delle "graduatorie" (*league tables*) costo-utilità.\*

## I risultati validi e importanti di quest'analisi economica sono applicabili al nostro paziente e/o alla nostra pratica professionale? (Tabella 5.20)



**Tabella 5.20** - Queste prove valide e importanti derivanti da un'analisi economica sono applicabile al nostro paziente?

1. I costi considerati nell'analisi economica si applicano al nostro contesto operativo?
2. I trattamenti saranno probabilmente efficaci nel nostro contesto operativo?

Come al solito, iniziamo col valutare se il nostro caso sia differente da quelli inclusi nello studio, tanto da non rendere trasferibili i risultati. Possiamo fare questo stimando le probabilità del nostro paziente di andare incontro ai vari esiti e chiedendogli di generare le utilità in rapporto tali esiti. Se i valori ottenuti ricadono nell'ambito utilizzato nell'analisi, possiamo ammettere che i risultati "efficaci" possano essere applicati al nostro paziente. Successivamente, possiamo considerare se l'intervento potrebbe essere utilizzato, nel medesimo modo dello studio, anche nell'ambito della nostra prati-

\* Per sapere di più circa le *league tables*, consigliamo di leggere: Mason J, Drummond M, Torrance G. Some guidelines on the use of cost-effectiveness league tables. *BMJ* 1993; 306: 570-2.

ca professionale. Confrontiamo i costi di applicazione dell'intervento descritto nello studio trasponendoli nel nostro contesto. I costi possono differire a causa di diverse modalità di pratica professionale e di differenze locali nei prezzi delle risorse. Ammettendo che tale differenza esista, dobbiamo chiederci se il nostro caso particolare ricada nell'ambito considerato nell'analisi di sensibilità.

Se lo studio esaminato soddisfa i criteri sopra descritti, possiamo festeggiare. In caso contrario, però, dobbiamo tornare alla nostra ricerca!

#### ULTERIORI LETTURE SULL'ANALISI ECONOMICA

Guyatt G, Rennie D, eds. *Users' guides to the medical literature. A manual for evidence-based clinical practice.* Chicago: AMA Press, 2002.

## Report di linee-guida sulla pratica clinica

Quasi non possiamo scorrere una rivista, o aprire la posta elettronica, senza trovare informazioni concernenti una nuova linea-guida da utilizzare nell'attività clinica. Queste linee-guida sono asserzioni sistematicamente sviluppate, allo scopo di aiutare operatori clinici e pazienti nell'adeguare l'assistenza sanitaria a specifiche circostanze cliniche.<sup>8</sup> Un'enorme quantità di tempo e di denaro viene investita nell'introduzione, applicazione e diffusione di linee-guida. Purtroppo, questo spesso avviene con duplicazioni non necessarie: abbiamo recentemente eseguito una ricerca relativa a linee-guida concernenti il trattamento dell'insufficienza cardiaca e ci siamo scoraggiati trovando oltre 1000 citazioni! La parte che segue si propone di aiutare gli operatori clinici oberati di lavoro a decidere se valga la pena di usare una certa linea-guida.

In poche parole, se intendiamo servirci di una linea-guida, dobbiamo pensare che essa consta di due componenti distinte, come mostrato nella tabella 5.21: in primo luogo, un riassunto delle prove ("ecco l'effetto medio di questo intervento su un paziente tipi-

**Tabella 5.21** - Le due componenti delle linee-guida di pratica clinica

	<b>Componente relativa alle prove</b>	<b>Componente relativa alle istruzioni operative</b>
Affermazione di base	“Ecco l’effetto tipico di questo intervento preventivo/diagnostico/terapeutico nel paziente tipico”	“Ecco esattamente che cosa fare nel caso di questo paziente”
Requisiti	Validità, importanza, aggiornamento	Pertinenza locale
Capacità e conoscenze richieste a coloro che eseguono la componente	Biologia umana, tutela del consumatore, epidemiologia clinica, biostatistica, ricerca nei database	Pratica clinica, valori del paziente, stato dell’arte della clinica, geografia locale, economia locale, sociologia locale, politiche locali, tradizioni locali
Sede presso la quale la componente deve essere attuata	Nazionale o internazionale	Locale
Formato di emissione	Livelli di prova	Gradi di raccomandazioni, istruzioni dettagliate, diagrammi di flusso, protocolli

co che lo accetti”); in secondo luogo, le istruzioni dettagliate per applicare quelle stesse prove al nostro paziente. Dovremo, quindi, considerare separatamente le due componenti. Mettiamo dunque all’opera il nostro occhio e il nostro naso per esaminare la prima componente, il riassunto delle prove: il nostro occhio, per vedere se tutte le prove pertinenti siano state raccolte e graduate quanto alla loro validità; il nostro naso, per fiutare se vi siano stati recenti aggiornamenti, tali da mantenerne l’attualità. Applichiamo il nostro orecchio alla seconda componente, per sentire l’eventuale presenza di uno degli elementi che potrebbero vanificare la linea-guida le cosiddette “B killer”: *burden*, *beliefs*, *bargain*, *barriers*, ovvero oneri, opinioni, risparmio, barriere (tabella 5.22) nel nostro



**Tabella 5.22** - Le quattro "B killer"

1. L'onere (*burden*) della malattia (la frequenza nella nostra comunità, o probabilità pre-test del paziente di andare incontro all'evento, o PEER) presenta valori troppo bassi per giustificare l'implementazione?
2. Le opinioni (*beliefs*) dei singoli pazienti o dei gruppi sociali sul valore degli interventi o sulle loro conseguenze sono incompatibili con la linea-guida?
3. Il costo-opportunità dell'implementazione della linea-guida costituisce una contropartita (*bargain*) insufficiente rispetto all'impiego delle nostre energie o delle risorse della nostra comunità?
4. Le barriere (*barriers*) concernenti la geografia, la tradizione, i rapporti di autorità, gli aspetti legali o comportamentali, sono tanto forti da non giustificare i tentativi di superarle?

contesto operativo, sapendo che tali elementi potrebbero rendere impossibile l'attuazione delle istruzioni dettagliate della linea-guida. E se ci fosse chiesto di scriverne una o di contribuire a farlo, non dovremmo mai offrirci di collaborare alla prima componente (a meno di non essere membri di un Cochrane Review Group), ma insistere per occuparci della seconda, individuando i potenziali ostacoli all'applicazione della linea-guida.

Le linee-guida valide mutuano le loro componenti di prova dalle revisioni sistematiche di tutta la letteratura mondiale pertinente. Le revisioni che offrono le componenti di prova per le linee-guida sono "spinte dalla necessità" e sintetizzano le migliori prove reperibili (anche se si tratta di prove traballanti) per guidare una decisione improrogabile. Ne segue, necessariamente, che alcune raccomandazioni della seconda componente di una linea-guida debbano essere derivate da prove di alta qualità, mentre i fondamenti della prima componente sono molto più soggette a errori.

## I risultati di questa linea-guida di pratica clinica sono validi?

Poiché sono stati sviluppati, con metodologia rigorosa, criteri dettagliati per valutare la validità di linee-guida sulla pratica clinica, vi suggeriamo di prenderli in considerazione, se siete particolarmente interessati a questo argomento ([www.agreecollaboration.org](http://www.agreecollaboration.org)). In questa sezione presentiamo una versione molto semplice di tali criteri, che potrete utilizzare per valutare la validità delle linee-guida (tabella 5.23).

Analogamente a quanto avviene per le CDA e per le analisi economiche di alta qualità, le linee-guida di pratica clinica valide devono includere tutte le strategie pertinenti (relative, per esempio, alla diagnosi, allo screening, alla prognosi e/o al trattamento) e l'intero ventaglio di esiti (favorevoli e sfavorevoli) che abbiano una qualche importanza. Per esempio, una recente linea-guida a cura della Canadian Task Force for Preventive Health Care ha fatto rilevare che vi sono prove dello scarso o nullo beneficio (e, anzi, del danno) dell'insegnamento della tecnica dell'autoesame mammario alle donne in età compresa fra 40 e 69 anni.<sup>9</sup> Per questa linea-guida, è stato di importanza fondamentale includere non soltanto i dati concernenti le conseguenze di questo screening sulla mortalità, ma anche quelli sui potenziali danni, tra cui lo stress emotivo associato a biopsie mammarie non necessarie.

Una valida linea-guida di pratica clinica dovrebbe, inoltre, comprendere una revisione completa e riproducibile della lette-

### **S** **Tabella 5.23** - Criteri per decidere se una linea-guida è valida

1. Chi ha sviluppato la linea-guida ha svolto una revisione completa e riproducibile nella letteratura degli ultimi 12 mesi?
2. Ciascuna delle raccomandazioni della linea-guida è esplicitamente correlata al livello di prove su cui è basata e legata a una descrizione particolareggiata?



ratura disponibile sull'argomento. Una revisione completa deve, a sua volta, comprendere tutti gli articoli pertinenti, in tutte le lingue pertinenti (per esempio, alcune delle più importanti prove relative a linee-guida dedicate ai supporti familiari nei casi di pazienti schizofrenici, sono state pubblicate in cinese mandarino). In teoria, la linea-guida dovrebbe descrivere esplicitamente i metodi usati per raccogliere, valutare e sintetizzare le prove.

Vorremmo vedere le raccomandazioni sulla terapia supportate da prove derivanti da revisioni sistematiche o da studi randomizzati, ma, come abbiamo già detto, tali prove potrebbero non essere sempre disponibili. Ne consegue, pertanto, che alcune raccomandazioni delle linee-guida possono essere derivate da prove di alta qualità e altre da prove più fallaci. Poiché la forza delle prove a sostegno delle raccomandazioni di una linea-guida può variare, è utile graduare la forza delle raccomandazioni in base alla qualità delle prove a loro sostegno. Di conseguenza, è importante che questi differenti "livelli" di prova siano riconosciuti al momento di mettere insieme le prove con le raccomandazioni cliniche. Solo in questo modo possiamo separare le raccomandazioni realmente solide da quelle di scarsa importanza e (se vogliamo valutare da soli le prove) ricollegarle alle loro fonti. Questa necessità è stata riconosciuta già negli anni Settanta dalla Canadian Task Force on the Periodic Health Exam,<sup>10</sup> cui hanno fatto seguito modi più sofisticati per descrivere e classificare i livelli di prove.<sup>11</sup> In questi anni, il tema dei livelli di prova è stato un elemento importante di almeno alcuni testi clinici dedicati alla "pratica basata sulle prove di efficacia" in cui ciascuna raccomandazione clinica è accompagnata da un'icona che indica il livello delle prove impiegate per generarla. La tabella 5.24 presenta alcuni esempi, che abbiamo trovato utili, di livelli di prove per gli studi di terapia.

Come potete vedere, soddisfare questi criteri concernenti la validità è un compito formidabile, così che la creazione efficace di linee-guida richiede una combinazione di abilità cliniche, informative e metodologiche, cui si aggiunge una grande quantità di tempo e di denaro. Per questa ragione, il primo passo nel-

**Tabella 5.24** - Livelli di prova per studi di terapia

Livello di prova	Terapia/prevenzione/eziologia/danno
1a	Revisione sistematica con omogeneità dei valori di RCT <sup>a</sup>
1b	RCT individuale con intervallo di confidenza ristretto <sup>b</sup>
1c	Tutte o nessuna <sup>c</sup>
2a	Revisione sistematica (con omogeneità) di studi di coorte
2b	Singolo studio di coorte (con RCT di bassa qualità; per esempio, <80% di follow-up)
3a	Revisione sistematica (con omogeneità) di studi caso-controllo
3b	Singolo studio caso-controllo
4	Casistiche (e studi di coorte e caso-controllo di scarsa qualità) <sup>d</sup>
5	Opinione di esperti senza esplicita valutazione critica o basata sulla fisiologia o su "principi" apodittici del ricercatore

<sup>a</sup> Per omogeneità intendiamo che una revisione sistematica è esente da variazioni che potrebbero inficiarne la validità (eterogeneità) nelle direzioni e nelle entità dei risultati dei singoli studi. Non tutte le revisioni sistematiche con eterogeneità statisticamente significativa devono preoccupare e non tutti i casi di preoccupante eterogeneità sono statisticamente significativi.

<sup>b</sup> Per esempio, qualora l'intervallo di confidenza escluda la significatività clinica di importanti benefici o danni.

<sup>c</sup> La condizione si verifica in due casi: 1. quando tutti i pazienti morivano prima dell'introduzione del trattamento, mentre attualmente alcuni sopravvivono se sono sottoposti ad esso; oppure 2. quando alcuni pazienti morivano prima dell'introduzione del trattamento, mentre oggi, con il trattamento, non muore nessuno.

<sup>d</sup> Quando parliamo di studi di scarsa qualità, alludiamo al caso in cui essi non riescano a definire una chiara confrontabilità fra i gruppi e/o a misurare obiettivamente nel medesimo modo (preferibilmente in "cieco") le esposizioni e gli esiti negli individui esposti e non esposti, e/o non identifichino o controllino adeguatamente i fattori di confondimento noti e/o, ancora, non si riferiscano a periodi di follow-up sufficientemente lunghi e completi. Per studi caso-controllo di scarsa qualità intendiamo quelli che non definiscono chiaramente i gruppi confrontati e/o non misurano le esposizioni e gli esiti nel medesimo modo (in "cieco" e obiettivamente) nei casi di studio e di controllo e/o, infine, non identificano o controllano adeguatamente i fattori di confondimento noti.

lo sviluppo di una linea-guida è attuato nel modo migliore con un'adeguata collaborazione nazionale e internazionale che abbia prospettive e dimensioni sufficienti, non soltanto per preparare una revisione sistematica, ma anche per aggiornarla ogni volta che importanti prove appaiono sulla scena.

### **Questa linea-guida valida è applicabile al mio paziente, alla mia pratica professionale, al mio ospedale e alla comunità di cui faccio parte?**

Il primo (e più importante) consiglio a proposito di questo argomento è che, se una linea-guida sviluppata in un contesto differente dal nostro ci indica come trattare i nostri pazienti nel nostro ambiente, dobbiamo essere molto prudenti sulla sua applicabilità. Una buona linea-guida separa chiaramente le componenti relative alle prove (“Ecco ciò che potete pensare di ottenere in un paziente tipo che accetta questo intervento”) dalla componente relativa alle raccomandazioni dettagliate (“Ricoverare in un'unità di terapia intensiva, effettuare questo test ELISA, prescrivere quel trattamento, monitorarlo minuto per minuto e fare in modo che un neurochirurgo esamini il paziente due volte al giorno”). Cosa accade se non abbiamo a disposizione unità di terapia intensiva, non possiamo permetterci di eseguire i test ELISA, non abbiamo avuto l'abilitazione ministeriale per applicare quel trattamento, ci occupiamo di un paziente i cui congiunti non approvano quell'intervento, abbiamo croniche carenze di personale e il più vicino neurochirurgo dista tre ore di viaggio?

L'applicabilità di una linea-guida dipende dal grado della sua armonia o del suo conflitto con quattro fattori “locali” (spesso addirittura relativi al singolo paziente); questi sono indicati sinteticamente come le quattro “B killer” presentate nella tabella 5.22. Se sentite una qualsiasi di queste quattro “api che vi ronza-

no nell'orecchio" mentre prendete in considerazione l'applicabilità di una linea-guida, siate cauti.

In primo luogo, l'"onere" (*burden*) costituito dalla malattia è forse troppo scarso perché si giustifichi l'implementazione? La malattia oggetto di interesse è rara nella nostra area (per esempio, la malaria nel Canada settentrionale)? Oppure l'esito, che speriamo di individuare o prevenire, improbabile nel nostro paziente (per esempio, una probabilità pre-test di stenosi coronarica significativa, in una giovane donna senza dolore anginoso)? In questo caso, l'implementazione della linea-guida può non solo essere una perdita di tempo e di denaro, ma può fare più danno che bene. Riflettere su quest'elemento (la prima delle quattro "B") presuppone che si consideri il rischio del nostro paziente di andare incontro all'evento e le specifiche circostanze in causa, come facciamo, quando valutiamo l'applicabilità di una qualsiasi prova (tabella 5.5, p. 161).

In secondo luogo, vi è compatibilità fra le opinioni e i sentimenti (*beliefs*) del paziente o della società in cui ci troviamo a operare, riguardo ai valori o alle utilità degli interventi in sé, oppure ai benefici e ai danni che essi producono, e le raccomandazioni per generare la linea-guida? In teoria, le linee-guida dovrebbero includere una certa considerazione dei valori, di chi attribuisce tali valori (il paziente o l'autore?) e le fonti (una sola o molte). I valori, se dati per scontati esplicitamente o implicitamente, possono non corrispondere a quelli del nostro paziente o del nostro gruppo sociale. Perfino se tali valori appaiono, in media, ragionevoli, dobbiamo evitare di attribuirli forzosamente ai singoli pazienti, poiché individui con rischi identici possono non avere lo stesso modo di considerare gli stessi valori di quelli che sono stati usati o presunti nella linea-guida e possono avere preferenze diverse; inoltre, alcuni pazienti potrebbero decisamente non volersi sottoporre alle procedure raccomandate. Per esempio, pazienti con carcinoma mammario in fase precoce e con rischi identici, a cui sono state date le stesse informazioni circa la chemioterapia, compiono scelte di trattamento fondamentalmente differenti, basate su diverse considerazioni del beneficio a lun-

go termine della riduzione del rischio di recidiva rispetto al danno a breve termine di andare incontro a nausea e ad alopecia.<sup>12</sup> Parimenti, pazienti con angina grave e con identico rischio di eventi coronarici, ai quali siano state date le medesime informazioni circa le opzioni di trattamento, mostrano preferenze assai contrastanti circa il trattamento, a causa dei differenti valori che essi attribuiscono ai rischi e ai benefici dell'intervento chirurgico.<sup>13</sup> Sebbene le opinioni, le vedute, il modo di pensare medio nell'ambito di una comunità, siano elementi appropriati per decidere, per esempio, se la chemioterapia o la terapia chirurgica debbano essere a carico del servizio sanitario pubblico, le scelte in rapporto ai singoli pazienti devono riflettere le loro personali opinioni e preferenze.

In terzo luogo, il costo-opportunità dell'implementazione di questa linea-guida, piuttosto che di qualcun'altra, si lega a una "contropartita" (*bargain*) nell'uso delle nostre energie o delle risorse sociali? Dobbiamo ricordare che il costo per abbreviare le liste d'attesa degli interventi chirurgici alleggerisce quello relativo alla terapia familiare. Poiché le decisioni di questo genere vanno diventando un'attività decentralizzata, differenti comunità sono indotte a compiere differenti scelte economiche, così che dovrebbe verificarsi, e si verificherà, soprattutto nei regimi democratici, la diffusione di una "assistenza sanitaria in base al codice postale".

Vi sono, infine, "barriere" (*barriers*) insormontabili che impediscono l'applicazione della linea-guida al nostro paziente (le cui preferenze indicano che sarebbe più probabilmente danneggiato che aiutato dall'intervento o dalle indagini previste dalle linee-guida, oppure che, semplicemente, rifiuterebbe tali provvedimenti di assistenza) o nell'ambito della nostra comunità? Le barriere possono essere geografiche (se gli interventi richiesti non sono disponibili localmente), organizzative (uno di noi ha visitato un ospedale in cui il dipartimento di emergenza si trova in una sede, mentre i neurologi, cui compete l'avvio di una terapia trombolitica urgente nei pazienti con ictus, si trovano in un altro ospedale e

impiegano più di 30 minuti per arrivare); possono essere legate alle tradizioni (“Ma noi abbiamo sempre fatto in un altro modo!”), di tipo autoritario (“Hai sempre fatto come dico io!”), legali (timore di contenziosi nel caso in cui una pratica inutile, ma consueta, dovesse essere abbandonata), oppure comportamentali (quando gli operatori clinici non riescono ad applicare la linea-guida oppure i pazienti non prendono le loro medicine). Se queste barriere sono grandi e radicate, i potenziali benefici dell’implementazione di una linea-guida possono non valere lo sforzo e le risorse (parliamo dei costi-opportunità) richiesti per superarle.

Cambiare il comportamento nostro, dei nostri colleghi e dei nostri pazienti spesso richiede molto più che la semplice conoscenza di che cosa fare. Se l’implementazione di una linea-guida richiede un cambiamento di comportamenti, dobbiamo identificare quali barriere sono all’opera e che cosa possiamo fare per superarle. Oggi si pone particolare attenzione alla valutazione di metodi per superare tali barriere, tra cui il cambiamento dei comportamenti dei medici. In realtà, la constatazione che fornire prove derivanti dalla ricerca clinica è una condizione necessaria, ma non sufficiente, per poter realizzare un’assistenza ottimale ha creato interesse verso la traduzione delle conoscenze, ovvero lo studio scientifico dei metodi per colmare lo *hiatus* fra la conoscenza e la pratica, basato sull’analisi delle barriere e degli elementi che possono facilitare il processo.<sup>14</sup>

Pertanto, nel decidere se una linea-guida valida sia applicabile al nostro paziente (in ospedale o fuori), dobbiamo identificare i quattro tipi di barriere (le quattro “B”) che riguardano la linea-guida e decidere se possono attenuarsi con la sua applicazione (o se, invece, siamo di fronte alle quattro “B killer”). Si osservi che nessuno di questi elementi di barriera (perfino quando si presentano come “B killer”) ha un qualche effetto sulla validità delle componenti di prova di una linea-guida. Osservate anche che le sole persone davvero “esperte” in tali barriere sono, in definitiva, i pazienti stessi e gli operatori che si trovano al limite ultimo dell’implementazione della componente applicativa della linea-guida.

## Studi n-of-1

Potreste non essere sempre in grado di trovare un'indagine randomizzata, o una revisione sistematica, pertinente al vostro paziente. Tradizionalmente, quando ci troviamo di fronte a questo dilemma, conduciamo uno “studio di terapia” dando inizio a un trattamento e seguendolo, per vedere se i sintomi migliorano o peggiorano durante il corso della terapia.\* Eseguire questo studio standard di terapia può portare fuori strada (e produrre distorsioni) per diversi motivi:

1. Alcuni dei disturbi presi in considerazione sono molto limitati e i pazienti possono migliorare spontaneamente.
2. Valori estremi dei dati di laboratorio e dei segni clinici, anche senza trattamento, possono spesso tornare alla normalità.
3. Un placebo può comportare un sostanziale miglioramento dei sintomi.
4. Le aspettative nostre e del nostro paziente circa il successo o il fallimento della terapia possono inficiare le conclusioni riguardo all'effettiva validità di questa.
5. Pazienti “troppo educati” possono esagerare gli effetti della terapia.

Se un trattamento è stato utilizzato in una qualsiasi delle evenienze sopra descritte, potrebbe tendere ad apparire efficace, mentre, in realtà, è inutile.

La sperimentazione n-of-1\*\* applica principi metodologici rigorosi di studio clinico per eliminare questi problemi, quando si cerca di stabilire quale sia il miglior trattamento in un singolo paziente. Tale metodologia randomizza il tempo e assegna ai pazienti (con una randomizzazione nascosta e, possibilmente, con un *blinding* del paziente e del medico) una terapia attiva o

\* È quello che si indica, classicamente, come criterio *ex juvantibus* [N.d.T.].

\*\* Una metodologia ideata presso la McMaster University in Ontario [N.d.T.].

un placebo in tempi differenti, cosicché il paziente è sottoposto a cicli di trattamento di prova e a cicli di trattamento di controllo, con combinazioni multiple che aiutano noi e i nostri pazienti a decidere quale sia la terapia migliore. Questo metodo è impiegato quando vi è un dubbio rilevante sull'utilità di un trattamento in un particolare paziente e ottiene i massimi risultati quando l'intervento è volto a controllare i sintomi o le recidive nel quadro di una malattia cronica.

I criteri che utilizziamo per decidere se eseguire o no un'indagine n-of-1 sono elencati nella tabella 5.25. Il primo e fondamentale passo, in questo processo, consiste nel discutere con il paziente per individuare il suo interesse, il suo desiderio di partecipare, le aspettative concernenti il trattamento e gli esiti desiderati. Dobbiamo, inoltre, stabilire se vi sia la necessità di un'approvazione etica formale.\* Qualora, dopo aver considerato tutto ciò, si decida di effettuare l'indagine n-of-1, utilizziamo le seguenti strategie (descritte in dettaglio altrove):\*\*

1. Ci accordiamo con il nostro paziente quanto ai sintomi, ai segni o ad altre manifestazioni della malattia oggetto di interesse che vogliamo attenuare, stabilendo un metodo di raccolta dei dati, in modo che questi possano essere registrati regolarmente.
2. Fissiamo (in collaborazione con un farmacista e con il nostro paziente) il trattamento attivo e quello alternativo (di solito, un placebo), la durata dei trattamenti e le regole per interrompere un periodo di trattamento.
3. Fissiamo, inoltre, coppie di periodi di trattamento in cui il nostro paziente è sottoposto alla terapia sperimentale durante un periodo, e al placebo durante l'altro (randomizzando l'ordine di trattamento).

\* Presso le nostre istituzioni questo è variabile; in alcuni contesti, sono richiesti i pareri di commissioni etiche e il consenso scritto e in altri, invece, no, poiché l'obiettivo è il miglioramento dell'assistenza a un singolo paziente, che diventa il nostro collaboratore nella ricerca.

\*\* Guyatt G, Rennie D. *Users' guides to the medical literature*. Chicago: AMA Press, 2002.



4. Se possibile, sia noi sia il nostro paziente dovremo ignorare il trattamento somministrato in un determinato periodo, anche quando esaminiamo i risultati al termine delle coppie di periodi.
5. Le coppie di periodi di trattamento si susseguono e vengono analizzate fino a quando decidiamo di scoprire i risultati e di stabilire se continuare la terapia attiva oppure abbandonarla.

**Tabella 5.25** - Criteri relativi agli studi randomizzati n-of-1

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uno studio n-of-1 è indicato per il nostro paziente?           <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'efficacia del trattamento è realmente dubbia per il nostro paziente?</li> <li>• Il trattamento sarà efficace se continuato a lungo termine?</li> <li>• Il nostro paziente desidera davvero collaborare all'impostazione e all'esecuzione di uno studio n-of-1?</li> </ul> </li> <li>2. Uno studio n-of-1 è eseguibile nel nostro paziente?           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Il trattamento agisce rapidamente?</li> <li>• Il trattamento termina di agire subito dopo la sua interruzione?</li> <li>• La durata ottimale del trattamento è raggiungibile?</li> <li>• Gli esiti pertinenti e importanti per il nostro paziente sono misurabili?</li> <li>• Possiamo fissare criteri ragionevoli per interrompere lo studio?</li> <li>• Può essere condotto un periodo di terapia senza <i>blinding</i>?</li> </ul> </li> <li>3. Uno studio n-of-1 è eseguibile nel nostro contesto operativo?           <ul style="list-style-type: none"> <li>• C'è un farmacista disposto a collaborare?</li> <li>• Sono state preparate le strategie per l'interpretazione dei dati?</li> </ul> </li> <li>4. Lo studio n-of-1 è eticamente ammissibile?           <ul style="list-style-type: none"> <li>• È necessaria l'approvazione di una competente commissione etica?</li> </ul> </li> </ol> |
|--|

## ULTERIORI LETTURE SULLE INDAGINI N-OF-1

Guyatt GH, Keller JL, Jaeschke R, Rosenbloom D, Adachi JD, Newhouse MT. The n-of-1 randomized controlled trial: clinical usefulness. Our three-year experience. *Ann Intern Med* 1990; 112: 293-9.

Guyatt G, Sackett D, Adachi J, Roberts R, Chong J, Rosenbloom D, Keller JA. A clinician's guide for conducting randomized trials in individual patients. *CMAJ* 1998; 139: 497-503.

Haynes RB, Sackett DL, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical epidemiology: how to do clinical practice research*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

## **Bibliografia**

1. MRC/BHF. Heart Protection Study. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
2. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47-63.
3. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
4. Rossouw JE, Anderson G, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen and progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-3.
5. Barnett HJ, Taylor DW, Eliaszew M et al. Benefits of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 1415-25.
6. Devereaux PJ, Manns B, Ghali WH et al. Physician interpretations and textbook definitions of blinding terminology in randomized control trials. *JAMA* 2001; 285: 2000-3.
7. ACP Journal Club 2003; 138: 2.
8. Institute of Medicine. *Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program*. Washington, DC: National Academy Press, 1990.
9. Canadian Task Force for Preventive Health Care. Preventive health care, 2001 update: Should women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer? *CMAJ* 2001; 164: 134.
10. The Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The periodic health examination. *CMAJ* 1979; 121: 1093-254.

11. Guyatt G, Rennie D, eds. *Users' Guides to the Medical Literature. A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*. Chicago: AMA Press, 2002.
12. Levine MN, Gafni A, Markham B, MacFarlane D. A bedside decision instrument to elicit a patient's preference concerning adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Intern Med* 1992; 117: 53-8.
13. Nease RF, Kneeland T, O'Connor GT et al. Variation in patient utilities for outcomes of the management of chronic stable angina: implications for clinical practice guidelines. *JAMA* 1995; 273: 1185-90.
14. Davis D, Evans M, Jadad A et al. The case for knowledge translation: shortening the journey from evidence to effect. *BMJ* 2003; 327: 33-5.



## 6. Danno

Non possiamo prendere in mano un giornale o navigare in rete senza essere bombardati da preoccupanti notizie su possibili interventi dannosi. Queste informazioni portano noi e i nostri pazienti a porci domande quali: vivere in prossimità di elettrodotti fa aumentare il rischio di neoplasie maligne? Le statine causano il cancro? L'esposizione all'alluminio favorisce l'insorgere di demenza di tipo Alzheimer? Elevate concentrazioni ematiche di omocisteina possono causare coronaropatie? Siamo chiamati a giudicare se questi interventi medici e questi agenti ambientali possano essere pericolosi per i nostri pazienti.

Per poter formulare tali giudizi, dobbiamo essere in grado di valutare le prove concernenti le cause, considerando la loro validità, la loro importanza e la diretta pertinenza ai nostri casi clinici. Valutare la validità delle prove è di importanza cruciale se dobbiamo evitare conclusioni falsamente positive, riguardanti, per esempio, il fatto che un certo agente causale possa determinare eventi indesiderati quando, in realtà, non è così, oppure conclusioni falsamente negative circa la non pericolosità di un certo agente che, invece, è realmente pericoloso. Non è raro che vi sia disaccordo tra gli operatori clinici sul fatto che un paziente possa aver avuto una reazione indesiderata a un farmaco: infatti non è detto che, solo perché un evento indesiderato è avvenuto durante un trattamento, ciò significhi che sia avvenuto a causa del trattamento stesso.

I criteri presentati nella tabella 6.1 possono aiutarci a valutare la validità di un articolo concernente un agente potenzialmente dannoso. Prendiamo in considerazione il successivo scenario clinico per illustrare la nostra discussione.



**Tabella 6.1** - Queste prove riguardo al danno sono valide?

1. Vi erano gruppi di pazienti chiaramente definiti, simili sotto ogni aspetto importante tranne che per l'esposizione al trattamento o ad altre cause?
2. I trattamenti/esposizioni e gli esiti clinici sono stati misurati allo stesso modo in entrambi i gruppi? (La valutazione degli esiti è stata effettuata in modo obiettivo e con esposizione in "cieco"?)
3. Il follow-up dei pazienti dello studio è stato sufficientemente lungo (per dar modo all'esito di manifestarsi) e completo?
4. I risultati dello studio sul danno soddisfano alcuni dei test diagnostici relativi al nesso causale?
  - Risulta chiaro che l'esposizione ha preceduto l'insorgenza dell'esito?
  - Vi è un gradiente dose-risposta?
  - Vi è qualche prova positiva emergente da uno studio *de-challenge-rechallenge*?
  - L'associazione risulta coerente nei diversi studi?
  - L'associazione ha senso, dal punto di vista biologico?

## SCENARIO CLINICO

Nel corso di una visita di controllo, fatta di routine, visitiamo una donna di 45 anni che lamenta incontinenza da urgenza aggravata progressivamente negli ultimi due anni, con una crescente incidenza negativa sulla sua qualità di vita. Anamnesticamente è notevole il rilievo di tre gravidanze (a seguito di ciascuna delle quali si era manifestato il disturbo lamentato). In due delle gravidanze, al momento del parto, era stato usato il forcipe. La paziente assume occasionalmente lorazepam per insonnia. Non assume altri farmaci e non ha mai fumato. Beve, ogni giorno, 750 ml di caffè (americano). L'esame obiettivo non evidenzia nulla, con l'eccezione di una visibile perdita di urina, associata alla tosse, in posizione ginecologica. Il residuo post-minzionale è di 20 ml e l'esame delle urine è negativo. Recentemente la signora ha letto in un giornale che la caffeina può causare incontinenza urinaria e vuole sapere se ciò sia vero o se vi siano altri fattori che possano aggravare il suo problema.

Di fronte a tale scenario, abbiamo formulato il quesito: in una donna con incontinenza urinaria da urgenza, l'assunzione di caffeina può provocare incontinenza? Servendoci della funzione Clinical Queries di PubMed siamo in grado di trovare un articolo che ci potrebbe aiutare a rispondere alla domanda.<sup>1</sup>

## Tipi di report sull'argomento danno/eziologia

Come abbiamo scoperto nel capitolo 5, in teoria, le migliori prove che possiamo trovare sugli effetti della terapia (e sugli agenti eziologici potenzialmente dannosi) provengono da revisioni sistematiche. I singoli studi randomizzati sono raramente abbastanza ampi da poter individuare con precisione effetti indesiderati, il che sottolinea la necessità di cercare una revisione sistematica. Una revisione sistematica, che metta insieme tutti gli studi di coorte pertinenti, ci offre un numero sufficientemente ampio di pazienti per permettere di individuare anche gli effetti indesiderati. Nel valutarne la validità, dobbiamo prendere in considerazione i criteri espressi nella tabella 6.1, come pure quelli della tabella 5.9. Purtroppo tali revisioni non sono molte; pertanto, la trattazione di questo capitolo prenderà in esame principalmente gli studi randomizzati, gli studi caso-controllo e gli studi trasversali (di prevalenza).

## I risultati di questo studio danno/eziologia sono validi?

*1. Vi erano gruppi di pazienti chiaramente definiti, simili sotto ogni aspetto importante tranne che per l'esposizione al trattamento o ad altre cause?*

In teoria, la nostra ricerca ci potrebbe portare a una revisione sistematica o a uno studio randomizzato in cui le pazienti siano state attribuite ai gruppi di studio e di controllo con un metodo del tutto casuale, quanto tirare in aria una monetina: una parte di pazienti viene esposta alla caffeina, possibilmente specificando l'entità di tale esposizione (parte alta della tabella 6.2, il cui totale è "a + b")

e un'altra parte sottoposta a un intervento comparativo (bevande decaffeinatate) o a placebo (parte bassa della tabella 6.2, il cui totale è  $c + d$ ) e quindi seguite nel tempo per valutare la comparsa di incontinenza urinaria. La randomizzazione tenderebbe a rendere i due gruppi di trattamento identici quanto alle altre cause di incontinenza urinaria (dovremo anche considerare le differenze di partenza circa gli altri possibili agenti causali nei due gruppi), così che potremmo considerare valido qualsiasi aumento statisticamente significativo dell'incontinenza da urgenza (aggiustato per qualsiasi importante differenza di partenza) del gruppo di intervento. Gli studi randomizzati e controllati, tuttavia, sono poco adatti (per dimensioni, durata e questioni di carattere etico) a valutare la maggior parte delle possibili esposizioni pericolose, così che noi, spesso, per poter trarre delle prove, dobbiamo fare ricorso ad altri tipi di studi. Considerate quanto sarebbe difficile completare uno studio in cui sia stata effettuata una randomizzazione di gruppi di donne in rapporto al consumo di caffeina o all'assenza di tale consumo; per tornare alle domande poste all'inizio di questo capitolo, sarebbe impossibile randomizzare intere famiglie e farle vivere in case vicine o distanti da linee elettriche per stabilire l'azione di tale fattore sullo sviluppo di neoplasie maligne! Purtroppo, la validità dei progetti di indagine usati per individuare il danno è inversamente proporzionale alla loro effettiva eseguibilità.



**Tabella 6.2** - Studi sulla possibilità che il consumo di caffeina provochi incontinenza urinaria

	Esito indesiderato		Totali
	Presente (casi)	Assente (controlli)	
Esposti al trattamento (RCT o studio di coorte)	a	b	$a + b$
Non esposti al trattamento (RCT o studio di coorte)	c	d	$c + d$
Totali	$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d$



Nel primo caso, ovvero uno studio di coorte, un gruppo di partecipanti esposti ( $a + b$ ) al trattamento (con l'agente supposto dannoso) e un gruppo di partecipanti non esposti ad esso ( $c + d$ ) sono seguiti per individuare l'esito di interesse ("a" o "c"). Tornando al nostro esempio, uno studio di coorte comprenderebbe un gruppo di donne con un'anamnesi di consumo di caffeina e un gruppo senza tale elemento; sarebbe quindi determinato, in ciascun gruppo, il rischio di incontinenza da urgenza. Come abbiamo evidenziato nel capitolo 5, negli studi osservazionali, quali sono gli studi di coorte, la decisione di prescrivere e di accettare l'esposizione è basata sulle preferenze del paziente e del medico e non è randomizzata. Ne consegue che i pazienti "esposti" possono differire da quelli "non esposti" per importanti determinanti degli esiti (tali determinanti sono denominati "fattori di confondimento").\* Per esempio, considerate un lavoro che si occupi della relazione fra l'uso di estrogeni e il rischio di incontinenza urinaria. L'aumento dell'età si associa a incontinenza urinaria e le donne più anziane saranno più probabilmente sottoposte a terapia con estrogeni. Pertanto, l'età potrebbe essere un fattore di confusione, qualora si volessero confrontare, rispetto al rischio di incontinenza urinaria donne che assumono estrogeni con donne che non li assumono. I ricercatori devono documentare le caratteristiche di entrambe le coorti di pazienti, ma devono anche dimostrare la loro confrontabilità o aggiustare l'analisi in rapporto ai fattori di confondimento che essi identificano (facendo ricorso a particolari tecniche statistiche quali l'analisi multivariata). Naturalmente, possono essere effettuati aggiustamenti solo per fattori di confondimento già noti e misurati, così che dobbiamo fare attenzione nell'interpretare gli studi di coorte.\*\*

\* I fattori di confondimento hanno tre proprietà; sono estranei al quesito posto, sono determinanti quanto all'esito e sono distribuiti in modo disuguale fra i partecipanti esposti e quelli non esposti.

\*\* Come abbiamo detto nel capitolo 5, una delle caratteristiche più rilevanti della randomizzazione è che determina un equilibrio anche tra i fattori di confondimento che non abbiamo ancora identificato!

Se l'esito di interesse è raro o impiega molto tempo a manifestarsi (per esempio, le neoplasie o l'asbestosi) anche ampi studi di coorte possono non essere attuabili e, dunque, dobbiamo andare alla ricerca di alternative, quali gli studi caso-controllo. Nella progettazione di questo tipo di studio, i soggetti con l'esito di interesse ( $a + c$ ) vengono identificati come "casi", mentre quelli che non manifestano l'esito ( $b + d$ ) sono selezionati in quanto "controlli". La proporzione di ciascun gruppo esposto all'agente ritenuto possibile responsabile di un certo esito – ovvero,  $a / (a + c)$  oppure  $b / (b + d)$  – viene valutata retrospettivamente. La possibilità di confusione è anche maggiore nel caso degli studi caso-controllo rispetto agli studi di coorte, poiché i fattori di confondimento, che siano transitori o che portino a decesso precoce, non sono mai misurabili. Per esempio, se i casi vengono reclutati tra i pazienti di un ospedale, la relazione tra l'esito e l'esposizione sarà distorta in quanto i pazienti esposti vanno incontro a maggiori probabilità di essere ricoverati in ospedale rispetto ai pazienti non esposti. Ciò è ben illustrato in una revisione sistematica che ricercava l'eventuale associazione tra vasectomia e carcinoma prostatico. Il rischio relativo di carcinoma prostatico dopo vasectomia risultava elevato negli studi basati su dati di pazienti ospedalizzati, ma non in quelli basati sulla popolazione generale.

La selezione inappropriata dei partecipanti al gruppo di controllo può portare a false associazioni, così che essi hanno la stessa possibilità dei partecipanti del gruppo di studio di essere esposti all'agente eziologico considerato come probabile patogeno. Per esempio, se trovassimo uno studio caso-controllo che prendesse in considerazione l'associazione fra benzodiazepine e incontinenza urinaria, mettendo insieme donne con incontinenza come gruppo di studio, ma escludendo dal gruppo di controllo pazienti con il dato anamnestico di cadute o di ansia (che potrebbero trovarsi a maggior rischio di esposizione alle benzodiazepine) sarebbe giusto chiedersi se un'eventuale associazione osservata non possa essere viziata.

Possiamo dunque constatare che questa tipologia di studio si presta facilmente all'esplorazione di possibili relazioni fra molte esposizioni e l'esito di interesse (soprattutto per la disponibilità e l'uso frequente di database amministrativi). Pertanto dobbiamo ricordarci che, se viene esplorato un grande numero di associazioni potenziali, un reperto statisticamente significativo potrebbe essere basato solamente sulla casualità.

Quando si cerca risposta a un quesito di natura eziologica, gli articoli che troviamo più comunemente si riferiscono agli studi trasversali (di prevalenza); purtroppo tali studi sono soggetti ad ancor più distorsioni rispetto agli studi caso-controllo. In uno studio trasversale gli autori cercherebbero un gruppo di donne con incontinenza da urgenza (a + c) e un gruppo senza tale disturbo (b + d) valutando il consumo di caffeina ("a" o "b") in entrambi. L'esposizione e gli esiti sono misurati contestualmente: ciò mette in evidenza uno dei maggiori problemi legati a studi di questo tipo: che cosa viene prima? Inoltre, come negli studi di coorte e in quelli caso-controllo, deve essere effettuato un aggiustamento concernente i fattori di confondimento.

Infine, potremmo trovare solo studi riferiti a un singolo paziente, il case report (o le casistiche di pochi pazienti) in cui si rileva un effetto indesiderato a seguito della somministrazione di un trattamento sospettato di avere un ruolo eziologico (cella "a" della tabella 6.2). Se l'esito è abbastanza raro e drammatico (focomelia in bambini nati da madri che avevano assunto talidomide), tali studi condotti su un solo caso o su pochi casi possono fornirci una sufficiente risposta al nostro quesito.

Tuttavia, poiché questi studi mancano di gruppi di confronto, essi sono, normalmente, sufficienti solo a generare ipotesi e, dunque, a evidenziare la necessità di ulteriori studi.

Troviamo di solito informazioni sul tipo di studio e sulla modalità di selezione dei partecipanti nell'abstract e nella parte dell'articolo dedicata ai metodi. Le informazioni relative alla descrizione dei partecipanti si trovano spesso nella parte dedicata ai risultati.

L'articolo che abbiamo trovato descrive uno studio caso-controllo che ha identificato un gruppo di donne con instabilità del detrusore vescicale e un altro gruppo senza tale caratteristica. L'instabilità del detrusore era diagnosticata se le pazienti presentavano segni di contrazioni vescicali o perdite urinarie durante i test urodinamici. Alcune partecipanti del gruppo di controllo presentavano incontinenza da sforzo. In teoria, gradiremmo che nel gruppo di controllo fossero incluse donne continenti di pari età.

***2. I trattamenti/esposizioni e gli esiti clinici sono stati misurati allo stesso modo in entrambi i gruppi? (La valutazione degli esiti è stata effettuata in modo obiettivo e con esposizione in "cieco"?)***

Dovremmo riporre più fiducia negli studi in cui l'esposizione al trattamento e gli esiti clinici sono misurati allo stesso modo nei due gruppi. Inoltre, preferiremmo che chi valuta gli esiti, nel caso degli studi di coorte, fosse tenuto in "cieco" quanto all'esposizione e, negli studi caso-controllo, lo fosse riguardo agli esiti e alle ipotesi sottoposte a verifica. Considerate un report che descriva uno studio di coorte svolto per indagare l'associazione fra consumo di caffè e incontinenza urinaria. Ci dovremmo allarmare se sapessimo che i ricercatori avessero studiato più incisivamente l'incontinenza urinaria nelle donne già note per essere delle consumatrici di bevande contenenti caffeina. In realtà, quando chi valuta gli esiti non è tenuto in "cieco" quanto all'esposizione, potrebbe essere tentato di indagare più a fondo per trovare gli esiti dannosi nel gruppo esposto e identificare casi che altrimenti sarebbero rimasti misconosciuti. Ora prendiamo in considerazione uno studio caso-controllo che valuti la stessa potenziale associazione: se i ricercatori non sono tenuti in "cieco" quanto all'esito o all'ipotesi in studio, potrebbero cercare con maggior assiduità il dato anamnestico di forte consumo di caffeina nelle donne di cui conoscono l'incontinenza urinaria. Parimenti, le donne con incontinenza urinaria potrebbero aver preso in considerazione con maggiore attenzione la propria condizione ed essere più capaci o motivate a ricorda-

re la possibile esposizione. Pertanto, ci sentiremmo più garantiti se il report indicasse che le pazienti (e coloro che hanno raccolto le anamnesi!) fossero state tenute in “cieco” rispetto all’ipotesi in studio.

Queste cose che andiamo dicendo fanno sorgere un altro, più sottile, problema riguardante la fonte di informazioni sull’esito o sull’esposizione di interesse. Talora, leggendo gli articoli, rileviamo che i ricercatori si sono serviti delle cartelle cliniche per indagare retrospettivamente sulle esposizioni o sugli esiti. Come medici, anche noi compiliamo cartelle cliniche (che spesso dobbiamo usare in seguito, magari per dettare una lettera di dimissione!) e dovremmo chiederci se possiamo considerare tale metodo sufficientemente accurato. Considerate, per esempio, quali potrebbero essere le conseguenze sui risultati di uno studio se le probabilità che i dati registrati differissero tra i gruppi. Parimenti, le informazioni provenienti da qualche database amministrativo potrebbero non essere accurate quanto quelle raccolte prospettivamente (sebbene per certi tipi di informazioni, come quelle relative all’uso dei farmaci, un database sui reclami concernenti i farmaci offrirà informazioni più accurate di quelle ricordate dal paziente e dallo stesso medico!).

Le informazioni concernenti le misure dell’esposizione o degli esiti sono, di solito, presentate nelle sezioni riguardanti i metodi e i risultati. Nello studio che abbiamo esaminato, alle partecipanti, sia del gruppo di studio sia di quello di controllo, era stato chiesto di compilare un diario minzionale di 48 ore, prima dell’effettuazione dei test urodinamici. Tale diario consisteva nell’annotare ogni assunzione di liquidi e la loro eliminazione. Esse dovevano registrare l’assunzione di tè, caffè, coca cola e cacao servendosi di un misurino. La riproducibilità di questo diario era stata valutata in un campione randomizzato di donne, dopo un intervallo di una settimana. Non si precisava se le pazienti fossero consapevoli dell’ipotesi in studio. La documentazione medica fu ricontrollata per trovare informazioni su potenziali fattori di confondimento, fra cui la pluriparità e l’abitudine al fumo.

### ***3. Il follow-up dei pazienti dello studio è stato sufficientemente lungo (per dar modo all'esito di manifestarsi) e completo?***

In teoria, durante il follow-up non vorremmo perdere nemmeno una delle pazienti, poiché queste potrebbero aver presentato esiti in grado di influenzare le conclusioni dello studio (in uno studio di coorte, che considera l'associazione tra insufficienza urinaria e consumo di caffeina, potete immaginare le conseguenze prodotte sui risultati, se un gran numero di donne della coorte che assume caffeina abbandonasse lo studio: non sapremmo mai se a farle decidere sia stata la comparsa di incontinenza urinaria, e quindi la decisione di farsi curare, oppure semplicemente la stanchezza di partecipare allo studio stesso). Come si è detto nel capitolo 5, le pubblicazioni basate sulle prove, quali *ACP Journal Club* ed *Evidence Based Medicine*, applicano come criterio di esclusione dalla pubblicazione il limite del 20% di pazienti perduti durante il follow-up, poiché sarebbe raro che un'indagine subisse una tale perdita senza risentirne nei risultati. Inoltre, vorremmo appurare che le pazienti siano state seguite per un periodo adeguato di tempo. Per esempio, se trovassimo un'indagine sull'associazione fra demenza di Alzheimer ed esposizione all'alluminio, che avesse seguito i pazienti solo per una settimana, non saremmo in grado di distinguere le associazioni vere da quelle falsamente negative.

### ***4. I risultati dello studio sul danno soddisfano alcuni dei test diagnostici relativi al nesso causale?***

I ricercatori possono identificare un'associazione tra un decorso e un'esposizione, ma devono dimostrare che questa è la causa del primo. Esistono alcuni "test diagnostici per l'istituzione del nesso causale" che possono essere utili a dirimere il dubbio. Di seguito ne ricordiamo alcuni.

#### ***Risulta chiaro che l'esposizione ha preceduto l'insorgenza dell'esito?***

Dobbiamo accertare che una determinata esposizione (per esempio, l'esposizione alla caffeina) si sia verificata prima del-

lo sviluppo dell'effetto indesiderato (per esempio, l'incontinenza urinaria).

*Vi è un gradiente dose-risposta?*

La dimostrazione di un aumento del rischio (o della gravità) dell'evento indesiderato con il crescere dell'esposizione (per dose o per durata) all'ipotetico agente eziologico rafforza l'associazione. Per esempio, in un recente studio caso-controllo sull'associazione tra omocisteina e cardiopatia ischemica, per ogni incremento di 5  $\mu\text{mol/l}$  della concentrazione sierica di omocisteina si è registrato il manifestarsi di un corrispondente aumento del rischio di cardiopatia ischemica.<sup>2</sup> Nello studio caso-controllo che abbiamo trovato e che indagava sul rapporto tra consumo di caffeina e incontinenza urinaria, i soggetti grandi consumatori di caffeina (>400 mg/die) si sono rivelati a maggior rischio di incontinenza urinaria rispetto a coloro che ne consumavano scarse quantità.

*Vi è qualche prova positiva emergente da uno studio dechallenge-rechallenge?\**

Uno studio di questo tipo mira a evidenziare che gli esiti indesiderati diminuiscono o scompaiono quando il trattamento è sospeso, mentre peggiorano o ricompaiono quando è reintrodotta. Tornando al nostro scenario clinico, sarebbe utile sapere che l'incontinenza urinaria si attenua o cessa nelle forti consumatrici di caffeina, se il consumo di caffeina è ridotto o interrotto del tutto? Questa informazione non è disponibile nell'articolo che riporta lo studio.

*L'associazione risulta coerente nei diversi studi?*

Se fossimo in grado di reperire diversi studi o, meglio ancora, una revisione sistematica sull'argomento, potremmo stabilire se la coerenza dell'associazione tra l'esposizione e l'evento in-

\* Con il termine *dechallenge* ci si riferisce alla sospensione del trattamento con miglioramento dell'esito; con *rechallenge* alla ripresa del trattamento con ricomparsa dei sintomi [N.d.T.].

desiderato si mantiene nei diversi studi effettuati. Per esempio, una recente revisione sistematica che aveva per oggetto l'associazione fra le concentrazioni di omocisteina sierica e la cardiopatia ischemica prendeva in esame 30 studi pertinenti. Gli autori notavano il fatto interessante che gli studi retrospettivi basati su soggetti di controllo appartenenti alla popolazione generale facevano rilevare una forte associazione, mentre gli studi prospettivi mettevano in evidenza un'associazione di entità minore. Purtroppo non siamo stati in grado di trovare altri studi recenti che ponessero in rapporto il consumo di caffeina e l'incontinenza urinaria.

*L'associazione ha senso dal punto di vista biologico?*

Se l'associazione tra esposizione ed esito ha un senso sotto il profilo biologico (in termini di fisiopatologia, ecc.), diventa più plausibile un'interpretazione causale. Gli autori del nostro studio ipotizzano che la caffeina eserciti un effetto eccitatorio sulla muscolatura liscia del detrusore vescicale, forse a causa della liberazione intracellulare di ioni calcio. Ricordiamo però che la teoria è basata su dati provenienti da modelli animali!

## **I risultati validi di questo studio sul danno sono importanti?**

Se lo studio che abbiamo di fronte non soddisfa i primi tre standard minimi elencati nella tabella 6.1, probabilmente faremmo meglio a volgere la nostra attenzione altrove. Ma se riteniamo che soddisfi questi criteri minimi, dobbiamo decidere se l'associazione tra l'esposizione e l'esito sia sufficientemente forte e convincente per noi da indurci a prenderla in seria considerazione. Con questo, intendiamo dire che potremmo essere indotti a considerare il rischio o le probabilità dell'effetto indesiderato con (anziché senza) l'esposizione al trattamento: quanto maggiori saranno il rischio o le probabilità, tanto maggiore risulterà l'asso-



ciazione e tanto più ne saremo colpiti. Possiamo servirci dei criteri presentati nella tabella 6.3 per stabilire se i risultati validi dello studio siano anche importanti.

**Tabella 6.3** - I risultati validi di questo studio sul danno sono importanti?



1. Qual è l'entità dell'associazione tra l'esposizione e l'esito?
2. Qual è la precisione della stima dell'associazione tra l'esposizione e l'esito?

### *1. Qual è l'entità dell'associazione tra l'esposizione e l'esito?*

Come si è osservato sopra, ai quesiti concernenti l'eziologia è possibile dare risposta mediante varie tipologie di studio. La progettazione di differenti tipi di studio richiede metodi diversi per stimare la forza dell'associazione tra l'esposizione alla causa potenziale e l'esito di interesse. Negli studi randomizzati e in quelli di coorte, questa associazione è spesso descritta mediante il calcolo del rischio (o incidenza) dell'evento indesiderato nei pazienti esposti (o trattati) in rapporto a quelli non esposti (o non trattati). Tale rischio relativo (*relative risk*, RR) è calcolato come:  $[a / (a + b)] / [c / (c + d)]$  (dalla tabella 6.2). Per esempio, se 1000 pazienti sono sottoposti a un trattamento e 20 di loro vanno incontro all'esito di interesse:

$$a = 20$$

$$a / (a + b) = 2\%$$

Se 1000 pazienti non ricevono il trattamento e 2 di loro vanno incontro all'esito di interesse:

$$c = 2$$

$$c / (c + d) = 0,2\%$$

Pertanto RR diventa:

$$2\% / 0,2\% = 10$$

Ciò significa che i pazienti sottoposti a trattamento hanno una probabilità 10 volte maggiore di manifestare l'esito rispetto ai pazienti non trattati.

Dall'esempio precedente è intuibile che, per calcolare il valore di RR, abbiamo bisogno di un gruppo di soggetti trattati e di un gruppo di soggetti non trattati; successivamente, si effettua il calcolo delle proporzioni in cui l'esito si è manifestato in ciascuno dei gruppi. Tuttavia, nel caso degli studi caso-controllo, non possiamo calcolare il valore di RR, poiché il ricercatore sceglie i soggetti che manifestano l'esito (anziché quelli esposti) e, dunque, non possiamo calcolare "l'incidenza". Possiamo, invece, far riferimento a una stima indiretta dell'entità dell'associazione in uno studio caso-controllo; questo concetto prende il nome di OR e (con riferimento alla tabella 6.2) si calcola come "ad / bc".

Se, per esempio, si identificano 100 casi di pazienti con incontinenza da urgenza e si rileva che in 90 di essi vi è il dato anamnestico di consumo di caffeina, si potrà affermare che "a" = 90 e "c" = 10. Se si mettono insieme 100 pazienti senza tale esito e si rileva che 45 di essi sono stati esposti all'agente considerato, si potrà affermare che "b" = 45 e "d" = 55, così che OR diventa:

$$\begin{aligned} \text{OR} &= \text{ad} / \text{bc} \\ &= (90 \times 55) / (45 \times 10) \\ &= 11 \end{aligned}$$

Ciò significa che le probabilità di andare incontro all'evento indesiderato nei soggetti con positività anamnestica di consumo di caffeina sono 11 volte maggiori rispetto a quelle dei soggetti che non ne consumano.

I valori di OR e di RR  $>1$  indicano che c'è un aumento del rischio dell'esito indesiderato legato all'esposizione. Inoltre, quando RR = 1 o OR = 1, l'evento indesiderato è ugualmente probabile nei due gruppi. Per contro, quando OR e RR  $<1$ , l'evento indesiderato è meno probabile in associazione all'esposizione all'agente potenzialmente dannoso che in sua assenza. Inoltre, i valori di OR e RR sono vicini tra loro quando l'effetto del trattamento è scarso. Ciò rappresenta talora un motivo di confusione, poiché, spesso, troviamo negli articoli che i valori di OR sono stati calcolati, ma poi vengono riportati e trattati dagli autori come se fossero valori di RR.

Quanto dev'essere grande il valore di RR o di OR per poter essere ritenuto degno di nota? Ciò ci riporta al problema della validità perché dobbiamo considerare la forza della progettazione dello studio nel valutare la forza dell'associazione in esso rilevata. Come abbiamo già detto in questo stesso capitolo, un'indagine randomizzata ben eseguita è soggetta a meno bias di uno studio di coorte o di uno studio caso-controllo. Pertanto, considereremo più degno di nota un piccolo aumento del rischio, se evidenziato in uno studio randomizzato, rispetto a quanto faremmo nel caso di uno studio di coorte o di uno studio caso-controllo. Poiché gli studi di coorte e, ancor di più, gli studi caso-controllo sono suscettibili di essere viziati in molti modi, dovremo accertarci che il valore di OR sia maggiore di quanto risulterebbe semplicemente dagli elementi di distorsione. Dovremmo considerare notevole un valore di OR proveniente da uno studio caso-controllo solo se  $>4$  nel caso di lievi eventi indesiderati, diminuendo progressivamente tale valore a mano a mano che aumenta la gravità dell'evento indesiderato. Essendovi meno possibilità di distorsione negli studi di coorte, potremo considerare un rischio relativo  $>3$  come elemento probante, nel caso di eventi indesiderati gravi.

Il professor Les Irwig ci ha offerto un altro utile consiglio per determinare l'entità della forza di un'associazione studiata. Per seguirlo, dobbiamo prima trovare un report che contenga alcuni aggiustamenti riguardanti i potenziali fattori di confondimento. Egli ci consiglia di confrontare la misura di associazione senza

aggiustamento con un'altra misura della stessa associazione in cui, però, l'aggiustamento sia stato eseguito per almeno uno dei fattori di confondimento noti. Se tale aggiustamento produce una grande diminuzione dei valori di RR o di OR, dobbiamo sospettare che l'associazione non sia rilevante. Se, al contrario, a seguito di tale aggiustamento i valori di OR o di RR restano stabili, oppure crescono anziché diminuire, dovrà crescere anche la nostra fiducia nella validità dell'associazione considerata.

Nel nostro studio, l'elevata assunzione di caffeina era associata a instabilità del detrusore vescicale, ma il valore di OR diminuiva lievemente, dopo l'aggiustamento in rapporto sia all'abitudine al fumo rilevata in anamnesi sia all'età (OR 2,7 vs 2,4 dopo l'aggiustamento).

Sebbene i valori di OR e RR ci diano informazioni sull'entità (forza) dell'associazione, dobbiamo tradurle in una qualche misura utile e comprensibile sia a noi sia al nostro paziente. Ciò è d'importanza particolare quando la trattazione riguarda un farmaco o qualche altro intervento medico che noi e il nostro paziente stiamo prendendo in considerazione. Per questo, possiamo trasformarlo in NNH, il quale ci indica "il numero di pazienti che devono essere esposti all'ipotetico agente causale perché si produca un ulteriore evento dannoso". Il valore di NNH può essere calcolato direttamente, nelle indagini sperimentali e negli studi di coorte, in modo analogo al valore di NNT, ma, questa volta, come reciproco della differenza dei tassi di eventi indesiderati:

$$\text{NNH} = 1 / [a / (a + b)] - [c / (c + d)]$$

Per un OR derivato da studi caso-controllo, il calcolo è più complesso (ricordate che in uno studio caso-controllo non possiamo determinare direttamente l'"incidenza"). Ecco la "terribile" formula:

se  $OR < 1$ :

$$1 - [PEER (1 - OR)] / PEER (1 - PEER) (1 - OR)$$

se  $OR > 1$ :

$$1 + [PEER (OR - 1)] / PEER (1 - PEER) (OR - 1)$$

dove PEER è il tasso di eventi atteso nel paziente (il tasso della manifestazione dell'evento indesiderato in coloro che non sono esposti al possibile fattore eziologico). Vi abbiamo reso tutto ciò più facile mettendo insieme alcuni valori tipici di PEER e di OR e riassumendoli nelle tabelle 6.4 e 6.5, dove, come potete vedere, per valori di PEER differenti, lo stesso valore di OR può portare a diversissimi valori di NNH; è dunque molto importante fare del nostro meglio per stimare correttamente il PEER, quando calcoliamo il valore di NNH. Per esempio, se  $OR = 0,90$  e  $PEER = 0,005$ , il valore di NNH è pari a 2000; ma se  $PEER = 0,40$  (e  $OR = 0,90$ ), il valore di NNH sarà 40. Più avanti prenderemo in considerazione in maggior dettaglio i singoli pazienti.

**Tabella 6.4** - Trasformazione dei valori di OR in valori di NNH quando  $OR < 1$



PEER	Per OR INFERIORI a 1						
	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5	0,4	0,3
0,05	209 <sup>a</sup>	104	69	52	41	34	29 <sup>b</sup>
0,10	110	54	36	27	21	18	15
0,20	61	30	20	14	11	10	8
0,30	46	22	14	10	8	7	5
0,40	40	19	12	9	7	6	4
0,50	38	18	11	8	6	5	4
0,70	44	20	13	9	6	5	4
0,90	101 <sup>c</sup>	46	27	18	12	9	4 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> La riduzione del rischio relativo (RRR) è qui del 10%; <sup>b</sup> Il valore di RRR è qui del 49%; <sup>c</sup> Il valore di RRR è qui dell'1%; <sup>d</sup> Il valore di RRR è qui del 9%.

Modificata da: Geddes, 1999 (comunicazione personale)


**Tabella 6.5** - Trasformazione dei valori di OR in valori di NNH quando OR >1

PEER	Per valori di OR SUPERIORI a 1						
	1,1	1,25	1,5	1,75	2	2,25	2,5
0,05	212	86	44	30	23	18	16
0,10	113	46	24	16	13	10	9
0,20	64	27	14	10	8	7	6
0,30	50	21	11	8	7	6	5
0,40	44	19	10	8	6	5	5
0,50	42	18	10	8	6	6	5
0,70	51	23	13	10	9	8	7
0,90	121	55	33	25	22	19	18

I numeri (interi) della tabella sono i valori di NNH per i corrispondenti valori di OR legati a ciascun valore di PEER.  
Modificata da: Geddes, 1999 (comunicazione personale)

### *Praticare la medicina basata sulle prove di efficacia in tempo reale*

La formula riportata a pagina precedente è scoraggiante e noi stessi non la usiamo molto spesso. Se la risposta che cerchiamo si trova nella tabella 6.4, ci serviamo del calcolatore EBM per convertire OR in NNH. Avviando il calcolatore EBM presso il sito web ([www.cebm.utoronto.ca](http://www.cebm.utoronto.ca)) o dal CD-ROM allegato, inseriamo il nostro valore di OR di 0,90 e quello del PEER di 0,005 e poi, con un clic, calcoliamo il valore di NNH (figura 6.1). Possiamo anche scaricare il calcolatore nel nostro computer personale, per un uso più rapido.

## **2. Qual è la precisione della stima dell'associazione tra l'esposizione e l'esito?**

Oltre a ricercare l'entità di RR o di OR dobbiamo considerare la loro precisione esaminandone l'intervallo di confidenza (*confidence interval*, CI). La credibilità è massima quando

**Figura 6.1** - L'uso del calcolatore EBM per convertire i valori di OR in valori di NNH\*

Practicing EBM > Critical Appraisal of the Evidence > Converting odds ratios to NNTs

Note: To ensure this calculator operates properly, please use Internet Explorer version 4 or later or Netscape version 4.6 or later under the Microsoft Windows platform. If you experience any problems, please feel free to contact us.

To convert odds ratios to NNTs, enter a number that is >1 or <1 in the odds ratio textbox and a number that is not equal to 0 or 1 for the Patient's Expected Event Rate (PEER). After entering the numbers, click "Calculate" to convert the odds ratio to NNTs.

Odds Ratio (OR)	<input type="text" value="0.90"/>
Patient's Expected Event Rate (PEER)	<input type="text" value="0.005"/>
<b>NNT</b>	<b>2009</b>

**Download Stats Calculator for your palm device**

\* Si osservi che, poiché ci troviamo di fronte a un aumento del rischio di un evento indesiderato, calcoliamo un valore di NNH in luogo di uno di NNT. Questa versione del calcolatore non riconosce la differenza fra NNT e NNH.

l'intero CI è ristretto e si riferisce a un aumento del rischio clinicamente importante. Più indietro, in questo capitolo, abbiamo menzionato una revisione sistematica che aveva rilevato una significativa associazione fra i valori di concentrazione di omocisteina nel siero e il rischio di cardiopatia ischemica.

Da tale studio risultava che il valore di OR aggiustato per la cardiopatia ischemica o per l'ictus, associato a una omocistemia del 25% inferiore, era 0,89, con CI 95%  $0,83 \div 0,96$ . Il limite superiore di tale CI, che è la stima più bassa della forza dell'associazione, si avvicina a 1! Parimenti, se uno studio non trova associazioni, i limiti del CI potrebbero segnalarci se un risultato positivo potenzialmente importante (indicativo di associazione) è stato escluso. Nel nostro studio sulla caffeina, OR era pari a 2,4 (dopo l'aggiustamento per l'età e per l'abitudine al fumo) con CI 95%  $1,1 \div 6,5$ . Si osservi che il limite inferiore del CI è prossimo a 1. Come ricorderete, quando il valore di OR è vicino a 1, l'evento indesiderato ha le stesse probabilità di verificarsi anche in assenza dell'esposizione all'ipotetico agente eziologico.

Una volta deciso che le prove che abbiamo trovato sono valide e importanti, dobbiamo considerare se esse siano applicabili al nostro paziente (tabella 6.6).

**S** **Tabella 6.6** - Criteri per decidere se prove valide e importanti riguardo a un danno possano essere applicate al nostro paziente

1. Il nostro paziente è così diverso da quelli inclusi nello studio, tanto da rendere inapplicabili i risultati?
2. Quali sono le probabilità di un danno o di un beneficio per il nostro paziente, derivanti dall'agente eziologico?
3. Quali sono le preferenze, le preoccupazioni e le aspettative del nostro paziente riguardo a questo trattamento?
4. Quali sono le alternative di trattamento disponibili?



## Queste prove valide e importanti relative a un danno possono essere applicate al nostro paziente?

### *1. Il nostro paziente è così diverso da quelli inclusi nello studio, tanto da rendere inapplicabili i risultati?*

Come abbiamo sottolineato in precedenti capitoli, la questione non è se il nostro paziente soddisfi tutti i criteri di inclusione relativi allo studio che abbiamo reperito, ma se il nostro paziente sia troppo diverso da quelli dello studio, tanto che questo per noi diventi inutile. Si veda il capitolo 5 per una trattazione del problema.

### *2. Quali sono le probabilità di un danno o di un beneficio per il nostro paziente, derivanti dall'agente eziologico?*

Per applicare i risultati di uno studio a un singolo paziente, come la donna del nostro caso, dobbiamo stimare il suo rischio di un evento indesiderato, come se non fosse stata esposta al fattore eziologico sospetto. Si può fare ciò in un modo difficile e in uno facile. Il modo difficile richiede una ricerca di buone prove concernenti la prognosi; quello più semplice richiede la stima del rischio relativo degli individui non esposti considerati nello studio. Come nel caso dei valori di NNT esaminati nel capitolo 5, possiamo esprimere ciò in una frazione decimale (denominata "f"): se il nostro paziente è esposto a un rischio pari alla metà di quello dei pazienti dello studio, allora "f" = 0,5; se il suo rischio è, invece, triplicato, allora "f" = 3. Il valore di NNH dello studio può essere diviso per "f" per dar luogo al valore di NNH del nostro singolo paziente. Per esempio, supponiamo che uno studio abbia fatto rilevare che dovremmo trattare con una statina 150 persone per provocare un ulteriore caso di neoplasia maligna. Se riteniamo che il nostro paziente si trovi in una condizione di rischio doppio rispetto ai pazienti dello studio, allora "f" = 2 e  $150 / 2$  genera un valore di NNH di 75. Se, d'altro canto, ritenessimo che il rischio del nostro paziente fosse pari a un terzo ( $f = 0,33$ ), il valore di NNH per i pazienti come il nostro diventerebbe pari a 455.

In situazioni come questa, quando prendiamo in considerazione l'uso di un farmaco, il valore di NNH dev'essere equilibrato rispetto al valore del corrispondente NNT che riassume i benefici di questo trattamento. Il valore grezzo risultante dall'LHH (si veda il capitolo 5) da questo trattamento può fornire il punto di partenza per l'ultima fase, descritta qui a seguire.

### ***3. Quali sono le preferenze, le preoccupazioni e le aspettative del nostro paziente riguardo a questo trattamento?***

È di vitale importanza che noi introduciamo le peculiari preoccupazioni e preferenze del nostro paziente in un processo decisionale condiviso. Nel caso di una terapia potenzialmente pericolosa, come abbiamo detto nel capitolo 5, possiamo chiedergli di quantificare i propri valori, relativi sia ai possibili eventi indesiderati sia all'evento di nostro interesse che speriamo di evitare con la terapia proposta. Il risultato è una probabilità, aggiustata per gravità, di essere aiutati o danneggiati dalla terapia. Se non siamo sicuri dell'entità del rischio di partenza del nostro paziente o se questi non è sicuro delle proprie attribuzioni di valore agli esiti, può essere svolta un'analisi di sensibilità. Ciò significa che potrebbero essere inseriti valori differenti di gravità relative e che noi e il nostro paziente potremmo stabilire a quale punto la decisione cambierebbe.

### ***4. Quali sono le alternative di trattamento disponibili?***

Infine, noi e il nostro paziente potremmo esplorare opzioni alternative di trattamento: esiste un altro farmaco che potremmo prendere in considerazione? Vi è una terapia non farmacologica efficace?

Ritornando alla nostra paziente sulla base delle prove concernenti il rapporto tra consumo di caffeina e incontinenza da urgenza, può essere considerata una forte consumatrice di caffeina. I risultati dello studio indicano che un forte consumo di caffeina può far

aumentare il rischio di instabilità del detrusore vescicale, pur con uno scarso grado di associazione tra causa ipotizzata ed effetto. Tuttavia, la nostra paziente, dopo aver discusso con noi la questione, mostra di voler considerare tale possibilità, allo scopo di ridurre la propria sintomatologia. Abbiamo definito insieme una proposta di svolgimento di uno studio n-of-1 per stabilire se la riduzione del consumo di caffeina possa davvero alleviare i suoi sintomi (si veda il capitolo 5 per una trattazione dettagliata degli studi n-of-1). Abbiamo discusso, inoltre, altri fattori di rischio identificati negli studi e che sono in grado di contribuire all'incontinenza della paziente, tra cui la pluriparità e il precedente dell'uso del forcipe. Se la modificazione del consumo di caffeina non porterà a nessuna risoluzione o attenuazione dei sintomi, abbiamo concordato di prendere in considerazione un programma di ginnastica pelvica, che è un intervento non farmacologico dimostrato utile in una recente revisione sistematica.

## Praticare la medicina basata sulle prove di efficacia in tempo reale

Formulare una domanda e quindi reperire, valutare e applicare le prove pertinenti provenienti dalla letteratura primaria, di solito ci richiede più tempo di un appuntamento clinico medio. Vi sono diversi modi per aggirare le limitazioni di tempo, trovando scorciatoie che facilitino la pratica dell'EBM. Come abbiamo già detto (nel capitolo 2), se riusciamo a trovare la nostra risposta in una risorsa di qualità elevata, precedentemente valutata, siamo già a metà dell'opera; tuttavia, purtroppo, molte di tali risorse non coprono ancora un gran numero di argomenti, così che potremmo non trovare nulla di pertinente. Se abbiamo la fortuna di conoscere un bibliotecario locale o un farmacista che possa aiutarci nella nostra ricerca di prove, possiamo chiedere aiuto a loro. In alternativa, potremmo condividere gli oneri della ricerca con altri nostri colleghi, localmente o per e-mail, servendoci dei gruppi di discussione. Potremmo anche chiedere ai nostri pazienti di prenotare una visita di controllo dopo una settimana, per esaminare

insieme i materiali raccolti, concedendoci un po' di tempo tra le due visite per le nostre indagini. Se gli stessi problemi si pongono con una certa frequenza è opportuno predisporre, per i nostri pazienti, materiale informativo che riassume le prove. Parimenti, se ci attendiamo che il problema clinico si ripresenti, potremmo tenere i nostri CAT in un file pronto per le nostre necessità. Infine, secondo quanto è interessato a prender parte a un processo decisionale condiviso, il nostro paziente potrebbe essere coinvolto in ciascuna delle fasi che seguiranno.

## **Una nota conclusiva**

Il materiale presentato in questo capitolo può essere applicato a quesiti relativi al bilancio tra danni e benefici dei farmaci, ma anche a quesiti riguardanti il valore eziologico di elementi legati allo stile di vita, come il consumo di caffeina, e a fattori ambientali, come vivere in prossimità di un elettrodotto.

I principi sono gli stessi, ma, nel caso degli stili di vita, il danno è controbilanciato dalla soddisfazione personale o da altri “guadagni” derivanti dal comportamento ritenuto non salutare. Nel caso delle questioni ambientali, inoltre, la trattazione deve considerare gli interventi per la riduzione del rischio anche in relazione al loro bilancio tra costi, efficacia e realizzabilità.

## **Bibliografia**

1. Arya LA, Myers DL, Jackson ND. Dietary caffeine intake and the risk for detrusor instability: a case-control study. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 85-9.
2. Wald N, Watt HC, Law MR et al. Homocysteine and ischemic heart disease: results of a prospective study with implications regarding prevention. *Arch Intern Med* 1998; 158: 862-7.
3. The Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and the risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2015-22.

## ULTERIORI LETTURE

Guyatt G, Rennie D, eds. *Users' guides to the medical literature*. Chicago: AMA Press, Chicago, 2002.

Haynes RB, Sackett DL, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical epidemiology: how to do clinical practice research*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.



## 7. Metodi di insegnamento

Nel corso di tutto il libro vi abbiamo suggerito idee per sviluppare metodi di insegnamento, quando questi ben si inserivano nelle tematiche trattate nei precedenti capitoli (è il caso, per esempio, della “prescrizione formativa” illustrata nel capitolo 1). Potete trovare tutto ciò utilizzando l’indice analitico oppure scorrendo le pagine alla ricerca dell’icona di riferimento. In questo capitolo abbiamo raccolto altre idee per insegnare la pratica dell’EBM. Descriveremo tre modi principali, prendendo in esame alcuni successi e insuccessi dei diversi metodi di insegnamento; quindi, esamineremo talune specifiche situazioni cliniche di insegnamento.

Noi siamo docenti clinici che raccogliamo metodi di insegnamento; non siamo dei teorici della didattica. Per quanto abbiamo finora appreso circa le teorie sull’apprendimento, anziché aderire strettamente a una di esse (per esempio, il comportamentismo o il costruttivismo) ci siamo trovati a usare idee e metodi provenienti da diverse scuole di pensiero. Per la gioia dei nostri critici (secondo i quali saremmo alla deriva in una nebbia senza il sole della teoria) e dei nostri colleghi (che pensano meglio di noi e che non vorrebbero essere annoiati), rinunceremo a costruire una nostra teoria e ci concentreremo, invece, su come tradurre in pratica i principi che abbiamo appreso da altri. Nella nostra formazione di docenti siamo stati soprattutto influenzati dai nostri insegnanti, ma anche da diversi lavori dedicati all’insegnamento e all’apprendimento.<sup>1-11</sup>

Vorremmo poter fondare su prove di elevata qualità, provenienti dalla ricerca didattica, le nostre raccomandazioni su ciò che è adatto all’insegnamento dell’EBM e su ciò che non lo è. Tuttavia, come si dirà nel capitolo 8, fino ad oggi sono state ef-

fettuate poche ricerche sui modi migliori per spiegare il patrimonio di conoscenze, di atteggiamenti e di abilità nella pratica e nell'insegnamento dell'EBM. Pertanto, i suggerimenti presentati in questo capitolo sono basati soprattutto sulle nostre esperienze personali o su quelle altrui, di cui siamo venuti a conoscenza.

## **Tre modalità per insegnare la medicina basata sulle prove di efficacia**

In base a ciò che abbiamo fatto, visto o sentito, ci siamo resi conto che, sebbene vi siano tanti modi per l'insegnamento dell'EBM quanti sono gli insegnanti, tali metodi, per la maggior parte, possono essere ricondotti a tre categorie o modalità formative: insegnare “facendo” EBM, insegnare la medicina clinica servendosi di prove di efficacia, insegnare abilità specifiche legate all'EBM (tabella 7.1).

La modalità 1 riguarda l'esempio, il fare: quando voi e uno studente vi trovate di fronte a un paziente con trombosi venosa profonda degli arti superiori, potrete porvi ad alta voce domande sulla frequenza di tale malattia o sulle sue cause, ammettere ad alta voce di non conoscere le risposte, trovare e valutare le prove disponibili su questo argomento e ragionare, sempre ad alta voce, su come applicare tali prove nella vostra strategia diagnostica. Quando esemplifichiamo, con il nostro comportamento, la pratica dell'EBM, i nostri studenti ci vedono, in tempo reale, applicare le prove e confrontarle con le nostre conoscenze, sia nel caso di pazienti singoli sia di gruppi di pazienti. Pertanto, gli studenti vedono in pratica l'uso delle prove come parte di una buona assistenza al paziente, non come qualcosa di scisso da essa. Noi mostriamo, con il nostro esempio, che facciamo realmente ciò che diciamo, quando davvero lo facciamo e il modo in cui lo facciamo.

La modalità 2 consiste nell'aggiungere i risultati provenienti dalla ricerca sull'assistenza clinica ad altre cose che insegniamo



**Tabella 7.1** - Tre modalità per insegnare la medicina basata sulle prove di efficacia

1. Pratica basata sulle prove di efficacia mostrata con l'esempio:
  - A. Gli allievi vedono le prove come elementi di una buona assistenza al paziente
  - B. Insegnare con l'esempio: "Le azioni parlano più forte delle parole"
  - C. Gli allievi ci vedono applicare la nostra capacità di giudizio nel fondare le decisioni su prove
2. Insegnare la medicina clinica servendosi di prove:
  - A. Gli allievi vedono le prove come parti di un buon apprendimento clinico
  - B. Insegnare evidenziando l'intreccio delle prove con altre conoscenze
  - C. Gli allievi ci vedono usare la nostra capacità di giudizio nell'integrare le prove con altre conoscenze
3. Insegnare specifiche abilità legate all'EBM:
  - A. Gli allievi apprendono come comprendere le prove e come utilizzarle ponderatamente
  - B. Insegnare offrendo addestramento pratico e seguendo gli allievi, che sono esplicitamente preparati durante l'evolversi della loro formazione
  - C. Gli allievi ci osservano usare le nostre capacità di giudizio, mentre eseguiamo, insieme a loro, le cinque fasi dell'EBM (formulazione dei quesiti, ricerca, considerazione critica, applicazione e valutazione)

su un certo argomento clinico. Per esempio, quando voi e un vostro allievo esaminate un paziente con scompenso cardiaco congestizio, dopo aver insegnato l'auscultazione del terzo tono cardiaco servendovi della campana del fonendoscopio, potete riassumere i risultati della ricerca sull'accuratezza e sulla precisione di questo reperto in funzione della diagnosi di scompenso cardiaco. Quando includiamo le prove derivanti dalla ricerca in ciò che insegna-

mo circa la medicina clinica, i nostri allievi ci vedono integrare i dati della ricerca clinica con le nozioni provenienti da altre fonti: la biologia umana normale e patologica, le discipline classiche della medicina, le conoscenze sui sistemi di assistenza sanitaria, i valori e le preferenze del paziente e la nostra personale esperienza clinica. Gli allievi vengono così a percepire l'uso delle prove come una parte di un buon apprendimento clinico, non come qualcosa di separato. Integrando le prove con l'insieme delle conoscenze su cui si basa l'insegnamento, possiamo mostrare in modo chiaro e definito come e quando tali prove possono fornire la base per le varie decisioni cliniche.

La modalità 3 riguarda l'insegnamento di specifiche abilità concernenti l'EBM. Per esempio, quando si impara qualcosa sull'assistenza a una paziente cui è appena stato diagnosticato un carcinoma ovarico, oltre a insegnare il "contenuto" relativo alla prognosi di tale neoplasia, potete anche insegnare il "processo" di come trovare e valutare criticamente gli studi sulla prognosi. Quando insegniamo specifiche abilità relative all'EBM, mostriamo ai nostri allievi come un uso meditato delle prove possa inserirsi nel più ampio contesto di una formazione permanente. Come docenti di clinica, miriamo ad aiutare i nostri allievi a sviluppare una posizione critica e riflessiva nel valutare non solo le prove derivanti dalla ricerca clinica, ma anche qualsiasi altra conoscenza, da qualsiasi parte provenga. Sull'insegnamento delle abilità di valutazione critica<sup>12</sup> *Cochrane Review* ha reperito alcuni studi i quali dimostrano che insegnare la valutazione critica porta a un incremento delle conoscenze dei partecipanti al processo, pur non essendovi prove di un suo positivo impatto sugli esiti clinici o della superiorità di qualche metodo su altri.

Nella nostra attività di insegnamento ci serviamo di tutti e tre i metodi descritti, muovendoci dall'uno all'altro in base alle nostre necessità cliniche e didattiche. Poiché ciascuna modalità richiede una preparazione, in certo modo, peculiare e può mostrare differenti punti di forza o di debolezza, potremmo voler dare inizio al-

la nostra attività di insegnamento preferendo, tra queste modalità, quella che più ci mette a nostro agio. Tuttavia, da quando si sono formati (non “nati”) dei buoni docenti nell’ambito dell’EBM (o in qualsiasi altro ambito) è attraverso la pratica intenzionale di ciascuna modalità di insegnamento, e attraverso la riflessione esplicita su tali modalità, che ci è possibile affinare le nostre capacità di insegnamento. Sebbene nessun modo sia di per sé più “giusto” di altri, abbiamo riscontrato che l’applicazione delle prove nella nostra pratica e nel nostro insegnamento (modalità 1 e 2) ci permette di raggiungere più legittimità e realismo quando insegniamo ai nostri allievi le specifiche abilità concernenti l’EBM (modalità 3).

## Insegnare la medicina basata sulle prove di efficacia: i 10 maggiori successi

Riflettere su ciò che ha funzionato bene può aiutare ad affinare il proprio metodo di insegnamento.<sup>13</sup> Qui vengono descritti metodi in cui l’insegnamento dell’EBM (tabella 7.2) ha conseguito dei successi, per noi e per altri.

**Tabella 7.2** - I 10 maggiori successi nell’insegnamento della medicina basata sulle prove di efficacia

L’insegnamento dell’EBM riesce:

1. Quando è centrato su decisioni e azioni cliniche reali
2. Quando si riferisce alle effettive necessità di apprendimento degli allievi
3. Quando equilibra l’apprendimento passivo (“diastolico”) con quello attivo (“sistolico”)
4. Quando collega le “nuove” conoscenze con quelle “vecchie” (ciò che gli allievi già conoscono)
5. Quando coinvolge tutti i membri del gruppo
6. Quando è attento sia agli aspetti emotivi sia a quelli cognitivi dell’apprendimento

(Segue)

(Segue) **Tabella 7.2**

7. Quando risponde al contesto clinico e ne trae vantaggio, avvalendosi anche di tutto il tempo disponibile e di altre circostanze
8. Quando equilibra la componente di preparazione e quella di estemporaneità
9. Quando rende esplicito il modo di formulare giudizi, relativi sia alle prove in sé sia a come integrarle con altre conoscenze, con l'esperienza clinica e con le preferenze del paziente
10. Quando consolida negli allievi la capacità di svolgere una formazione permanente

***1. Quando è centrato su decisioni e azioni cliniche reali***

Poiché la pratica dell'EBM comincia e finisce con il paziente, non dovrebbe sorprendervi che i nostri sforzi più prolungati e fruttuosi nell'insegnamento dell'EBM abbiano riguardato le malattie dei pazienti direttamente sottoposti all'assistenza dei nostri stessi allievi. Le necessità cliniche di tali pazienti fungono da punto di partenza per identificare le nostre necessità di conoscenze e per porre quesiti clinici ai quali è possibile dare risposte direttamente pertinenti ai nostri bisogni. Dopo avere cercato e valutato le prove pertinenti, il ritornare ai problemi del nostro paziente mostra come sia possibile integrare tali prove con le nostre conoscenze e con le preferenze e le circostanze peculiari del nostro paziente. Se i membri del gruppo di allievi non si trovano nell'ambito del medesimo servizio clinico e non condividono la responsabilità dello stesso paziente, possiamo sempre impegnare il gruppo nella discussione di una o più decisioni cliniche reali, che gli allievi hanno già affrontato o che si attendono di affrontare in futuro. Così facendo, gli allievi possono apprezzare l'uso delle prove nel loro contesto naturale.

***2. Quando si riferisce alle effettive necessità di apprendimento degli allievi***

Riteniamo che insegnare significhi aiutare gli allievi a imparare e pertanto ci piace pensare a noi stessi come "guide" o "allenatori"

dell'apprendimento. Poiché i nostri allievi saranno assai eterogenei quanto alle loro motivazioni, alle loro conoscenze di base, agli stili, alle abilità e ai loro contesti di apprendimento, nonché quanto al tempo disponibile per imparare, potrebbe essere necessario impiegare un'ampia gamma di strategie e tattiche di insegnamento.

Una sola misura non va bene per tutti; pertanto, nella nostra pratica di insegnamento, abbiamo bisogno della capacità di valutare accuratamente lo stadio di sviluppo dei nostri allievi, diagnosticare le loro necessità di apprendimento e scegliere gli interventi di insegnamento adeguati. Dobbiamo, in sostanza, adattare il nostro modo di insegnare alla fase di sviluppo del nostro discente, stando al passo con le sue capacità di apprendere. Poiché molti dei nostri allievi avranno anche altre esigenze da soddisfare, per esempio superare un esame scritto, dobbiamo tenere conto di tali esigenze e aiutare gli allievi a fronteggiarle efficacemente, adattando il nostro insegnamento alle circostanze.

### ***3. Quando equilibra l'apprendimento passivo ("diastolico") con quello attivo ("sistolico")***

L'apprendimento della medicina clinica è stato descritto, in analogia al ciclo cardiaco, con cicli passivi di apprendimento (quali l'ascolto di una lezione frontale, paragonabili al riempimento diastolico) contrapposti a cicli di apprendimento attivo (paragonabili all'eiezione sistolica).<sup>14</sup> Entrambe le modalità sono utili ed entrambe danno buoni risultati se usate in combinazione tra loro, ma poiché la maggior parte degli allievi arriva da noi con più esperienza di apprendimento passivo che di apprendimento attivo (per alcuni, l'eccesso si misura in decenni!) ci troviamo a dare molta più enfasi alle strategie di apprendimento attivo. Inoltre, mentre le tecniche passive possono essere efficaci per apprendere alcuni livelli di conoscenze ("sapere che cosa"), solo attraverso l'apprendimento attivo possiamo imparare come tradurre in azione le nostre conoscenze ("sapere come").

#### ***4. Quando collega le "nuove" conoscenze con quelle "vecchie" (ciò che gli allievi già conoscono)***

Al momento in cui giungono nei nostri gruppi clinici, gli allievi di solito hanno già un bagaglio di conoscenze molto ampio, fatto di esperienze e apprendimento teorico. Utilizzando le modalità di insegnamento 1, 2 o 3, ponendo delle domande, possiamo stimolare gli allievi a richiamare alla mente le loro conoscenze, riattivando tali nozioni in funzione dell'uso pratico; ciò, inoltre, ci aiuta a identificare eventuali lacune o fraintendimenti. Suggerendo dei nessi tra le nuove informazioni che insegniamo e le preesistenti reti di fatti e nozioni, aiutiamo inoltre gli allievi a comprendere meglio e a contestualizzare ciò che proponiamo. Inoltre, li aiutiamo a riorganizzare le loro conoscenze in schemi più utili per il processo decisionale.

#### ***5. Quando coinvolge tutti i membri del gruppo***

Quando noi, come docenti, suddividiamo in parti il lavoro del gruppo, in modo che ciascuno possa essere coinvolto, aiutiamo il gruppo in quattro modi. In primo luogo, possono essere poste più domande e ad esse può essere data risposta poiché il lavoro di ricerca può essere ripartito tra più persone; in secondo luogo, quando un allievo più esperto lavora insieme a uno meno esperto per aiutarlo a formulare domande e a trovare risposte, la capacità di lavorare in gruppo è rafforzata. In terzo luogo, poiché ciascun membro del gruppo può beneficiare dello sforzo di qualsiasi altro membro, la condivisione dei contenuti appresi moltiplica la resa didattica del gruppo stesso. In ultimo, le discussioni interattive del gruppo durante il processo di apprendimento possono aiutare i singoli membri a chiarire fraintendimenti, consolidare quanto già appreso e tradurlo in decisioni e azioni. Coinvolgere tutti non significa assegnare a tutti il medesimo carico di lavoro: la prescrizione formativa può essere distribuita secondo diverse entità, in base agli altri carichi di lavoro degli allievi.

**6. Quando è attento sia agli aspetti emotivi sia a quelli cognitivi dell'apprendimento**

Come si è detto nel capitolo 1, l'apprendimento può implicare forti emozioni, sia "positive", quali la gioia della nuova scoperta o il divertimento di apprendere insieme ad altri, sia "negative", quali il timore di dover rispondere a domande, la vergogna di non sapere una risposta o la rabbia, nei casi in cui il tempo destinato all'apprendimento venga sciupato. Possiamo aiutare i nostri allievi ad accrescere l'efficacia del loro apprendimento aiutandoli a riconoscere le sensazioni e i sentimenti che ad esso si accompagnano, sviluppando reazioni appropriate, anziché di disadattamento. Possiamo anche aiutare gli allievi mostrando loro alcuni nostri sentimenti, come l'entusiasmo nell'imparare. Inoltre, ricordate che prendere adeguate decisioni cliniche richiede l'integrazione di diversi tipi di conoscenze; infatti, sviluppiamo la nostra perizia clinica attraverso esperienze di assistenza al paziente e di preparazione didattica, acquisiamo la conoscenza delle prospettive e delle preferenze dei pazienti attraverso la conversazione e il lavoro svolto con loro e, infine, acquisiamo la conoscenza dei risultati della ricerca attraverso la lettura e la valutazione critica. Possiamo aiutare gli allievi ad aumentare l'efficacia del loro apprendimento, identificando tali diverse fonti, a mano a mano che andiamo avanti nell'insegnamento, assistendoli nell'affinare le loro abilità in funzione di ciascuna modalità di apprendimento e di conoscenza.

**7. Quando risponde al contesto clinico e ne trae vantaggio, avvalendosi anche di tutto il tempo disponibile e di altre circostanze**

Ciascun paziente e ciascuna situazione clinica definiscono un contesto di apprendimento differente, in cui elementi quali la gravità della malattia, il ritmo del lavoro, il tempo disponibile e l'efficacia dei singoli individui si combinano a determinare che cosa può essere appreso e quando, dove, come e da chi. Le tattiche di insegnamento che funzionano bene in un contesto (per esempio, ambulatoriale) possono non funzionare altrettanto bene in un altro (per

esempio, in un'unità di terapia intensiva). È possibile migliorare l'apprendimento centrato sul paziente e sull'allievo facendo tesoro delle opportunità che ci si presentano in questi contesti e circostanze differenti, *a mano a mano che esse si manifestano*.

***8. Quando equilibra la componente di preparazione e quella di estemporaneità***

È possibile prevedere molte delle domande che gli allievi ci porranno, poiché esse deriveranno dal caso clinico che abbiamo di fronte, dallo stato di salute del soggetto e dalle decisioni cliniche che ci troviamo spesso ad affrontare nella nostra attività di insegnamento. Prepararsi a rispondere significa raccogliere, valutare e riassumere le prove che ispireranno tali decisioni e, quindi, porre tali riassunti nei luoghi dove dovranno essere utilizzate. Dopo una buona preparazione, dobbiamo solo riconoscere le situazioni cliniche, quando si verificano (non "se"), cogliere il momento adatto per l'insegnamento e guidare gli allievi a comprendere e a usare le prove. Questo tipo di estemporaneità può essere rafforzato da un altro elemento: individuare le opportunità di insegnamento tra le domande alle quali non ci siamo preparati in anticipo, allo scopo di dare un esempio concreto e coinvolgente per gli allievi, relativo a come si pongono le domande, come si reperiscono le prove e come queste si integrano con le nostre decisioni cliniche.

***9. Quando rende esplicito il modo di formulare giudizi, relativi sia alle prove in sé sia a come integrarle con altre conoscenze, con l'esperienza clinica e con le preferenze del paziente***

Come dimostrano i capitoli precedenti, la pratica dell'EBM richiede capacità di giudizio nel formulare i quesiti, nello scegliere le risorse, nel valutare criticamente le prove e nell'integrarli nel processo decisionale clinico. Usare tali capacità di giudizio richiede non solo l'abilità di ordinare, soppesare e integrare conoscenze di vario tipo, ma anche una riflessione sui valori sottostanti resi visibili dalle nostre scelte. Apprendere l'arte di considerare, con equilibrio, tutti gli elementi in gioco richiede tempo



ed esercizio: appare dunque ragionevole rendere tale esercizio deliberato, associandolo a discussioni esplicite.

### ***10. Quando consolida negli allievi la capacità di svolgere una formazione permanente***

La pratica clinica può essere ritenuta, in un certo senso, come la prova definitiva, che si ripete ogni giorno, per tutta la vita professionale, con l'intero bagaglio di conoscenze del mondo potenzialmente disponibile in quanto "libro" che l'operatore clinico può utilizzare. Per sviluppare e supportare le capacità di servirsi di tali conoscenze in modo saggio ed efficace, agli allievi è richiesto un duro lavoro sotto la supervisione di un formatore, nonché la concentrazione su cose come la capacità di riflessione (riconoscere i propri bisogni di apprendimento), l'elasticità mentale e affettiva (reagire in modo adattativo alla dissonanza cognitiva) e l'intraprendenza (sapere come portare avanti l'apprendimento da soli). Uno dei modi migliori che conosciamo per stimolare tale processo è strutturare l'apprendimento in più fasi. Quando suddividiamo l'apprendimento in parti e pianifichiamo la sua realizzazione in diverse fasi, consentiamo ai discenti di provare le proprie abilità in ciascuna fase, arrivando alla fase successiva, sia con un nuovo bagaglio appreso sia con esperienze che possono guidare nella formulazione di nuovi obiettivi di apprendimento. L'apprendimento multifase, inoltre, aiuta a gestire bene il tempo, poiché in servizi clinici oberati di lavoro è generalmente più semplice programmare diversi brevi momenti dedicati all'apprendimento, piuttosto che un'unica sessione di maggior durata.

## **Insegnare la medicina basata sulle prove di efficacia: i 10 maggiori insuccessi**

Per fare un confronto con questi successi, abbiamo qui raccolto 10 errori che abbiamo compiuto o visto compiere nell'insegnamento dell'EBM (tabella 7.3); infatti, anche riflettere sugli insuccessi è un modo per affinare le proprie abilità di insegnamento.<sup>15</sup>

**Tabella 7.3** - I 10 maggiori errori che abbiamo compiuto o visto compiere nell'insegnamento dell'EBM

L'insegnamento dell'EBM fallisce:

1. Quando l'apprendimento di come effettuare la ricerca è messo in primo piano, rispetto a come utilizzare la ricerca
2. Quando l'apprendimento di come ricavare dati statistici è messo in primo piano rispetto a come interpretarli
3. Quando l'insegnamento dell'EBM è limitato solamente al reperimento di errori nelle ricerche pubblicate
4. Quando l'insegnamento propone l'EBM come un sostituto delle prove della ricerca, piuttosto che aggiungere tali prove all'esperienza clinica, ai valori del paziente e alle circostanze
5. Quando l'insegnamento relativamente alle prove è scarsamente collegato dalla necessità di apprendimento del gruppo, sia per quanto concerne le malattie dei pazienti sia per quanto concerne le abilità cliniche dei membri
6. Quando il tempo di insegnamento supera il tempo di attenzione degli allievi
7. Quando l'insegnamento si verifica alla velocità dell'esposizione dell'insegnante o a quella dei clic del mouse, piuttosto che seguendo il ritmo di comprensione degli allievi
8. Quando il docente si sforza di raggiungere una conclusione didatticamente compiuta entro il termine di ciascuna seduta, anziché lasciare tutto il tempo necessario per pensare a ciò che si apprende, tra una seduta e l'altra
9. Quando gli allievi vengono umiliati perché non conoscono già un fatto o una risposta "giusti"
10. Quando gli allievi vengono indotti a decidere o ad agire in base al timore dell'autorità o del potere altrui, piuttosto che in base all'autorità delle prove e degli argomenti razionali

I primi due errori si verificano quando gli esperti in uno qualsiasi dei campi delle scienze di base ritengono che, per applicare pragmaticamente i frutti di una disciplina scientifica, gli allievi

debbano essere maestri nei suoi metodi di indagine. Si può dimostrare che ciò è falso (i medici salvano la vita dei malati di scompenso cardiaco prescrivendo loro dei betabloccanti, non imparando a misurare il numero dei recettori beta nelle cellule miocardiche). Ciò, inoltre, sarebbe controproducente, poiché richiederebbe, agli allievi che vogliono diventare medici, di apprendere abilità relative a professioni estranee alla medicina: non dovremmo affatto sorprenderci dell'indifferenza degli allievi e della loro ostilità verso i corsi di statistica, di epidemiologia e simili. Il riconoscimento di tali errori spiega la scarsa presenza della statistica in questo libro (la maggior parte delle nozioni di statistica si trova nell'*Appendice 1*) e perché la nostra attenzione è rivolta a come servirsi dei risultati della ricerca, non a come produrli.

Il terzo e quarto errore possono verificarsi quando una qualsiasi parte, limitata, di un procedere complesso venga oltre misura esagerata a detrimento di tutte le altre parti. Di conseguenza, gli allievi possono sviluppare abilità in una fase dell'EBM, per esempio lo scoprire i difetti di valutazione critica, senza però sviluppare altre abilità. Ciò danneggia gli allievi in due modi. In primo luogo, vedendo applicare un approccio sbilanciato alla valutazione delle prove, gli allievi potrebbero maturare un atteggiamento di costante nichilismo (tabella 7.11), che è un elemento potentemente *de*-motivante all'apprendimento legato alle prove di efficacia. In secondo luogo, senza apprendere a seguire la strada della valutazione critica, integrando ragionevolmente le prove nelle decisioni cliniche, gli allievi non sono preparati ad agire, in futuro, in modo indipendente nel settore delle prove di efficacia (quando non avranno più a disposizione i loro docenti). Essi diventeranno, dunque, dipendenti da altri, che dovranno dire loro come interpretare le prove e che cosa fare.

Il quinto errore può verificarsi in diversi modi; per esempio, quando non riusciamo a cominciare e a terminare le lezioni con un riferimento ai pazienti dei nostri allievi, quando non riusciamo a diagnosticare i bisogni dei nostri pazienti o quelli, conse-

guenti, degli allievi, oppure quando non riusciamo a legare il nostro insegnamento alle motivazioni degli allievi, ai loro progetti di carriera o alla loro progressiva evoluzione come medici. Il conseguente scollamento tra ciò che insegniamo e ciò che gli allievi hanno bisogno di apprendere significa, di solito, non solo che gli allievi non riterranno nulla di ciò che proponiamo loro, ma anche che avremo consumato il tempo disponibile per l'apprendimento, prima che essi abbiano imparato ciò di cui hanno bisogno. A mano a mano che tali occasioni perdute di insegnamento si accumulano, i nostri allievi resteranno indietro, rispetto ai loro colleghi, nello sviluppo dell'eccellenza clinica e nella capacità di acquisire un modello di formazione continua.

Il sesto e il settimo errore si verificano quando il docente sovrastima l'entità del programma da svolgere nel tempo disponibile. Sebbene i motivi di questo comportamento non siano necessariamente cattivi (questi errori possono dipendere semplicemente dall'entusiasmo per l'argomento trattato), presentazioni eccessivamente lunghe e/o eccessivamente rapide mettono a dura prova le capacità del discente di registrare, comprendere o ritenere gli argomenti trattati.

L'ottavo errore si verifica, quando ci comportiamo come se l'apprendimento avvenisse solo durante le lezioni frontali di insegnamento accademico. Ciò è doppiamente pericoloso. In primo luogo, perché elimina dalle lezioni l'attività di *problem solving* ("Poiché non c'è tempo, termino la discussione e vi fornisco io le risposte corrette"). In secondo luogo, perché impedisce o ostacola lo sviluppo delle capacità di autoapprendimento, che saranno essenziali per la futura educazione professionale continua.

Consideriamo qui il nono e il decimo errore, in quanto essi sono ancora frequenti nei programmi di educazione medica; in alcune istituzioni, essi permangono addirittura come motivo di malinteso orgoglio. Tale trattamento degli allievi da parte dei loro docenti non è semplicemente sbagliato in termini di rapporti umani, ma è chiaramente e dimostrabilmente controproducente. In primo luogo, la vergogna e l'umiliazione, che i discenti prova-

no, scoraggia molto proprio quell'apprendimento autentico che lo scherno del docente si proponeva di stimolare. In secondo luogo, come reazione alla rapida perdita di fiducia e sicurezza nell'ambiente accademico, gli allievi cominceranno ad adottare strategie per nascondere i propri reali bisogni di apprendimento e per proteggersi dai loro insegnanti, compromettendo gli sforzi futuri di insegnamento e di apprendimento. Comprensibilmente, coloro che hanno già sperimentato tali comportamenti possono essere alquanto riluttanti a intraprendere la pratica dell'EBM, che comincia col porre una semplice domanda, poiché sentono che questa li potrebbe esporre al pericolo del ripetersi dell'abuso.\*

Dopo i successi e i fallimenti, passeremo a considerare ora i modi di inserire l'insegnamento dell'EBM in alcuni incontri a carattere didattico che, comunemente, avvengono nell'ambito della formazione medica, in molti paesi. Presenteremo due esempi di queste opportunità e le esploreremo in dettaglio.

## **Insegnare e apprendere la medicina basata sulle prove di efficacia in un servizio ospedaliero**

Sono almeno sette i tipi di giri di visita che gli autori hanno svolto in ospedale (potremmo ben dire: a cui sono sopravvissuti!). Li abbiamo riassunti nella tabella 7.4. Essi condividono alcune caratteristiche, tra cui gravi limitazioni del tempo per apprendere e innumerevoli interruzioni. Non sorprende molto, dunque, che nella maggior parte dei casi, gran parte della nostra attività di insegnamento sia avvenuta utilizzando la modalità operativa e la proposta di argomenti clinici (secondo le modalità che abbiamo indicato come 1 e 2; si veda la tabella 7.1, p. 245).

\* Ciò contrasta con la strategia del collega David Pencheon, che pone ai nuovi studenti di medicina domande di difficoltà crescente fino a quando rispondono "non lo so". Quando sente queste parole, Pencheon li ricompensa con una scatola di Smarties e ricorda loro che, in medicina, quelle parole sono le più importanti.<sup>16</sup>

**Tabella 7.4** - Inserire la medicina basata sulle prove di efficacia nei giri di visita di un servizio ospedaliero

<b>Tipo di giro di visita</b>	<b>Obiettivi<sup>a</sup></b>	<b>Prove di maggiore rilevanza</b>	<b>Limitazioni<sup>b</sup></b>	<b>Strategie</b>
Visita dopo il ricovero (dopo ciascun turno di guardia, in tutto l'ospedale, da parte del personale preposto e degli specialisti)	Formulare un'ipotesi di lavoro diagnostica e dare inizio alla terapia nei nuovi pazienti ricoverati	Accuratezza e precisione dell'esame clinico e di altri test diagnostici; efficacia e sicurezza della terapia iniziale	Tempo, mobilità ("Non posso stare in un punto") e stanchezza del gruppo di lavoro	Dare dimostrazione pratica dell'esame dei pazienti basato su prove di efficacia e calcolare le probabilità pre-test e quelle post-test; portare un computer palmare o un blocco per appunti, con sinossi di prove; scrivere prescrizioni formative; far partecipare un bibliotecario clinico all'attività del gruppo
Morning report (ogni giorno, seduti, con la partecipazione di tutto il personale del servizio medico)	Controllare brevemente la situazione dei nuovi pazienti e discutere il processo di valutazione e di trattamento di uno o più di essi	Accuratezza e precisione dell'esame clinico e degli altri test diagnostici, sicurezza ed efficacia della terapia iniziale	Tempo	Prescrizioni formative per i quesiti di primo piano (e dati concreti di follow-up per le questioni di fondo); presentare riassunti di CAT della durata di 1-2 minuti

Nelle cartelle elettroniche, creare dei link tra i risultati dei test o le prescrizioni di trattamento e le prove pertinenti

Accuratezza e precisione dei test diagnostici; sicurezza del trattamento in corso ed eventuali interazioni

Esaminare ciascuno paziente e stabilirne lo stato clinico; controllare (ed eventualmente prescrivere di nuovo) test e terapie

Giri di visita didattici (ogni giorno, in uno o più reparti, eseguiti dai tirocinanti)

Esemplificare in pratica il modo di spiegare le prove ai pazienti e di inserirle nelle decisioni (per esempio l'LHH)

Le stesse dei giri di visita didattici, aggiungendo quanto è pertinente agli obiettivi dei singoli specialisti

Giri di visita specialistici (1-3 volte alla settimana, in uno o più reparti, con la partecipazione anche dei tirocinanti e degli specialisti)

Prescrizioni formative per i quesiti di primo piano (le follow-up per le questioni di fondo); proporre riassunti di valutazione critica della durata di 1-2 minuti; verificare se si stia effettivamente attuando un'assistenza basata sulle prove di efficacia

Tempo e pertinenza alla formazione dei membri più giovani ("noia da cambiamento")

Giri di visita di revisione da effettuare ogni giorno, da letto del malato, da parte dei tirocinanti e degli specialisti

Revisione, della durata di 45 secondi, della diagnosi di ciascun paziente, del trattamento, dei progressi compiuti e dei piani di dimissione; identificazione di eventuali complicanze che impongono l'esame al letto del malato e un approfondimento di analisi

Dovunque le prescrizioni educative abbiano portato gli allievi

Tempo

(Segue)

(Segue) **Tabella 7.4**

Tipo di giro di visita	Obiettivi <sup>a</sup>	Prove di maggiore rilevanza	Limitazioni <sup>b</sup>	Strategie
Esame delle questioni sociali, da effettuarsi periodicamente, da parte dei tirocinanti, accompagnati da un'altra figura professionale come ospite	Revisione delle condizioni di ciascun paziente, del piano di dimissione, delle eventuali richieste di visite specialistiche e del follow-up post-ospedaliero	Efficacia e sicurezza dei servizi sociali e degli interventi sociali	Tempo, disponibilità di partecipanti adeguati, enorme carico burocratico	Chiedere ad altri operatori sanitari di fornire sinossi di prove di efficacia relative a quanto proposto come routine
Giri di visita di formazione ("puramente formativi") una o due volte la settimana, con il docente e gli allievi (spesso in sovrapposizione)	Sviluppare e migliorare le abilità concernenti l'esame obiettivo e la presentazione del caso	Accuratezza e precisione dell'esame clinico	Tempo, energia dell'insegnante e altri impegni	Presentazione della pratica clinica e riscontro; uso dei dati di prova dell'esame clinico; prescrizioni formative riguardanti i quesiti di primo piano (e reperti del follow-up per le questioni di fondo); presentazione di riassunti concisi concernenti la valutazione critica



<p>Tempi o spazi morti durante ciascun giro di visita</p>	<p>Attendere un rapporto da mostrare a un membro del gruppo, evadere una telefonata, trovare una cartella, ecc.</p>	<p>Nessun limite</p>	<p>Immaginazione e freschezza intellettuale</p>	<p>Inserire sinossi delle prove, sia provenienti da recenti prescrizioni formative e da follow-up sia da risorse di prove prevalutate</p>
---	---	----------------------	---	---

<sup>a</sup> È sempre più frequente in tutti i giri di visita l'obiettivo di dimettere pazienti al più presto possibile; <sup>b</sup> tutti i giri di visita richiedono riservatezza quando le discussioni su singoli pazienti avvengono in aree pubbliche.

Durante i giri di visita destinati all'esame dei nuovi pazienti ricoverati, vi è tempo in genere solo per rapide dimostrazioni di pratica dell'EBM soprattutto riguardanti l'esame obiettivo, l'acquisizione di dati sulle probabilità pre-test e post-test e la verifica della principale ipotesi diagnostica (in circa 2-5 minuti), o per presentare sinossi concise (di una pagina o in un paio di schermate di computer palmare) e subito disponibili (in meno di 15 secondi), concernenti le prove sulle decisioni-chiave di diagnosi e terapia già prese, che si stanno prendendo o che dovrebbero esser prese.

Le sinossi relative alle prove possono essere usate così rapidamente? La nostra risposta è sì, mediante una o entrambe le seguenti strategie. In primo luogo, prevedete le decisioni cliniche cui probabilmente vi troverete di fronte, quindi trovate (o preparate) delle concise sinossi e portatele con voi. Abbiamo visto usare diversi formati, fra cui sinossi strutturate, su carta, in raccoglitori (Dave Sackett porta con sé il suo "grande libro rosso" e uno di noi porta con sé un "blocco per appunti di consultazione"),<sup>17</sup> su un computer portatile tenuto sul carrello,<sup>18</sup> in *portable textbook format* (per esempio, *Clinical Evidence* o *Evidence Based Acute Medicine*), o anche riassunti ancor più concisi in un computer palmare.<sup>19</sup> In secondo luogo, a mano a mano che la *information technology* progredisce, possiamo sempre più spesso fruire, nell'ambito dei servizi di cura, di accessi elettronici decentralizzati e istantanei, non solo per usare direttamente le risorse non filtrate di PubMed, ma anche quelle filtrate, *Cochrane Reviews*, *ACP Journal Club Online*, *Evidence-Based On Call* e *Clinical Evidence*, sia per PC sia per computer palmari. Naturalmente, quando le prove non sono tanto facili da reperire, possiamo scrivere delle prescrizioni formative che possono essere eseguite dopo i giri di visita, come si è detto nel capitolo 1.

In molti centri, i singoli giri di visita per l'esame dei pazienti appena ricoverati sono supportati da "riunioni mattutine". Più avanti, in questo stesso capitolo, torneremo a illustrare queste riunioni in funzione dell'EBM.

I “giri di visita didattici”, durante i quali i tirocinanti del gruppo presentano i problemi del paziente in modo rapido, ma dettagliato, proseguendo con il controllo e con la prescrizione (eventualmente ripetuta) dei test diagnostici e delle terapie, offrono un contesto faticoso, ma fertile, per insegnare secondo le modalità 1 o 2. La situazione più difficile si verifica, forse, quando lo specialista/docente di turno non è presente; anche in questo caso egli, nondimeno, è in grado di influenzare l'apprendimento del gruppo, servendosi delle tre seguenti strategie. In primo luogo, una volta che il gruppo abbia adottato il metodo di usare le prove per le decisioni in presenza del docente, possiamo incoraggiarne l'uso illustrando i successi e gli insuccessi nell'applicazione delle prove di efficacia alle decisioni e alle domande poste durante il giro di visita, nonché aiutando a reperire risposte basate sulle prove che tutto il gruppo potrà utilizzare. In secondo luogo, possiamo aiutare tutto il gruppo ad accedere alle sinossi basate sulle prove che utilizziamo quando siamo presenti, sia condividendole, ad esempio inviandole dal nostro al loro computer palmare, sia mostrando loro come accedere autonomamente alle risorse (per esempio, fornendo indirizzi Internet preselezionati). In terzo luogo, in alcuni centri, i sistemi informatici di raccolta dei dati clinici dei pazienti sono collegati a linee-guida o a riassunti di prove, che possono aiutare i membri del gruppo ad eseguire attività appropriate. Si noti che tali sistemi non richiedono agli allievi di riconoscere i propri bisogni di prove, ma li forniscono nel contesto dell'assistenza al paziente, rinforzando l'importanza delle prove ed evidenziando che la decisione relativa alla loro attuazione resta a carico del medico e del paziente.

Le “visite di consulenza specialistica” offrono un'eccellente opportunità allo specialista di mostrare, nella pratica, come unire le prove ai valori e alle aspettative del paziente, al fine di prendere decisioni sul trattamento. Per esempio, lo specialista potrebbe impiegare 5-10 minuti per dimostrare come servirsi delle probabilità di essere aiutati rispetto a quelle di essere dan-

neggiati (LHH) da un trattamento (il concetto di LHH è stato trattato nel capitolo 5). Queste visite in reparto, inoltre, possono offrire grandi opportunità di insegnare secondo la modalità 2; per esempio inserendo, nell'esposizione del problema relativo alla scelta della somministrazione endovenosa di liquidi in un paziente ipovolemico, le prove sull'accuratezza dei reperti concernenti l'ipovolemia.

Molti specialisti (alcuni dei quali annotano i dati di ciascun paziente) conducono brevi (<1 ora) e frequenti (per esempio, quotidiani, se non si tratta di pazienti appena ricoverati) giri di controllo di tutti i pazienti presenti in reparto. Per noi si è rivelato molto utile tenere le riunioni in una stanza vicina al reparto. I singoli casi clinici sono riassunti in quattro rapide frasi (per esempio: qual è la loro malattia, che cosa facciamo noi, come si sentono loro, a che cosa vanno incontro). Questa rapida rassegna è interrotta solo per due ragioni. La prima, quando il paziente è in condizioni tanto gravi o instabili da dover essere esaminato da tutto il gruppo. La seconda, quando sorge la necessità di un apprendimento basato sulle prove di efficacia. Ciò può essere promosso, da un qualsiasi membro del gruppo, in tre casi. In primo luogo, quando vi è la necessità (tanto meglio, se pressante) di offrire le prove che le decisioni di valutazione o di trattamento di un paziente sono valide e appropriate. In secondo luogo, quando vi è la necessità di dare risposte rapide, in genere con sinossi delle prove, a difficoltà manifestatesi in precedenti giri di visita. In terzo luogo, quando vogliamo offrire brevissime dimostrazioni di valutazione critica o di applicazione delle prove a singoli pazienti.

I giri di visita di "pura" istruzione sono condotti solo dopo che ci si è occupati dei pazienti, concedendosi, dunque, il lusso della tranquillità e della scelta degli argomenti. Argomenti di particolare rilevanza per l'EBM sono: la valutazione più completa al letto del malato delle tecniche, dell'accuratezza e della precisione dell'esame clinico; discussioni più dettagliate promosse dagli allievi su casi e prove già valutati e, infine, la spie-

gazione più approfondita e la pratica di abilità come il calcolo dei valori di NNT e di NNH specifici per i singoli pazienti. Quando questi giri di visita sono condotti per i neoassunti possono riguardare anche la padronanza gestionale e la completa presentazione dei pazienti ricoverati, secondo quanto mostrato nella tabella 7.5.

Infine, tutti i giri di visita di ogni gruppo formato da un certo numero di partecipanti sono costellati da “tempi morti” che

**Tabella 7.5** - Una guida per gli allievi che presentano un “vecchio” paziente nei giri di visita di controllo

La presentazione deve riassumere 20 cose in 2 minuti:

1. Il nome del paziente
2. L'età del paziente
3. Il sesso del paziente
4. L'occupazione o il ruolo sociale del paziente
5. Quando il paziente è stato ricoverato (o trasferito) al servizio clinico
6. Il problema o i problemi clinici che hanno condotto al ricovero (o al trasferimento). Un problema clinico può essere un sintomo, un segno, un gruppo di sintomi e segni, una sindrome clinica, un evento, una lesione, un risultato di un test, una diagnosi, una condizione psicologica, una situazione sociale, ecc.
7. Il numero di problemi del paziente che emergono al momento

Per ciascuno di questi problemi:

8. I sintomi più importanti, se ve ne sono
9. I segni più importanti, se ve ne sono
10. I risultati dei test diagnostici o di altre valutazioni critiche
11. La spiegazione del problema (diagnosi o stato di salute)
12. Il piano di trattamento istituito per il caso clinico specifico
13. La risposta a tale piano di trattamento
14. Gli eventuali piani per il futuro concernenti il caso

(Segue)

(Segue) **Tabella 7.5**

(Ripetere i passi dall'8 al 14 per ciascun problema emergente)

15. I vostri piani per la dimissione, per le terapie post-ospedaliere, per il follow-up
16. Ciò che avete inserito nel modulo del follow-up o nella prescrizione formativa che avete richiesto, quando questo paziente era stato ricoverato (per comprendere meglio la situazione di fondo del paziente o le questioni di primo piano relative al miglior modo di trattarlo, rispettivamente)

In questo caso:

17. Come avete reperito le prove pertinenti
18. Che cosa avete trovato: gli aspetti clinici di fondo derivanti da tali prove
19. La vostra valutazione critica di tali prove quanto alla loro validità, all'importanza e all'applicabilità
20. Come tali prove valutate criticamente modificheranno la vostra assistenza nel caso del paziente in esame (o di altri casi simili)

In caso contrario:

- 17a. Quando avete intenzione di eseguire tali operazioni

interrompono il processo di apprendimento e annoiano la maggior parte dei partecipanti. Anziché permettere che l'attenzione verso il processo di apprendimento cali o che nei discenti sia sostituita dal pensiero del pranzo o del mal di schiena, i docenti possono cogliere l'occasione e (anziché "tutta la torta") dispensare qua e là piccoli "bocconi" di prove, tratte da un numero recente di una rivista orientata alle prove di efficacia o da un sito web o, magari, da una sinossi precedentemente preparata. Poiché nessun allievo desidera restare "a bocca asciutta", questa tattica fa sì che i membri del gruppo evitino ulteriori distrazioni e perdite di tempo.

## **Insegnare e apprendere la medicina basata sulle prove di efficacia in ambulatorio**

Il tempo da un lato ostacola e, dall'altro, favorisce l'insegnamento in un contesto ambulatoriale. Da una parte, gli appuntamenti con i singoli pazienti sono brevi, con conseguente compressione sia del numero sia dell'ampiezza delle questioni che possono essere affrontate durante ogni singola visita. D'altra parte, le malattie dei pazienti ambulatoriali e la loro cura si sviluppano nell'arco di più visite, per mesi o per anni, offrendo, tra l'una e l'altra, lunghi intermezzi di tempo disponibile per l'apprendimento. Come nel caso dei pazienti ricoverati, anche il contesto ambulatoriale è particolarmente adatto all'insegnamento mediante esempio pratico (modalità 1) e con l'intreccio tra prove e altri argomenti (modalità 2). I tipi di attività ambulatoriale sono illustrati nella tabella 7.6; porremo la nostra attenzione alle strategie di insegnamento dell'EBM e alle risorse appropriate per ciascuna di esse.

Le "riunioni cliniche", tipicamente destinate a riesaminare la diagnosi e il trattamento delle comuni malattie dei pazienti ambulatoriali, possono fare a meno delle lezioni passive e possono essere dedicate all'esame e alla discussione di nuove prove che guidino le decisioni cliniche relative alle suddette malattie, mettendo in evidenza l'impiego di risorse prevalutate o filtrate. I partecipanti possono presentare nuovi, concisi riassunti di prove, oppure riesaminare e aggiornare versioni degli anni precedenti; quindi conservare i riassunti a portata di mano per l'uso abituale nell'attività clinica. Ha così luogo un apprendimento attivo; ai tirocinanti più anziani può essere richiesto di aiutare i loro colleghi più giovani a capire come prendere parte a questi processi.

Le visite iniziali ai pazienti ambulatoriali condividono obiettivi e limitazioni delle visite ai pazienti appena ricoverati, permettendo di applicare le medesime strategie. Si tratta di rapide

**Tabella 7.6** - Inserire la medicina basata sulle prove di efficacia nelle attività ambulatoriali

<b>Tipo di attività</b>	<b>Obiettivi</b>	<b>Prove di maggiore rilevanza</b>	<b>Limitazioni*</b>	<b>Strategie</b>
<p>Riunioni cliniche (prima o dopo ciascun turno di mezza giornata, tenute da piccoli gruppi di allievi e di tirocinanti)</p>	<p>Verificare - la diagnosi e il trattamento delle comuni malattie dei pazienti ambulatoriali</p>	<p>Manifestazioni della malattia, diagnosi differenziale, probabilità pre-test, accuratezza e precisione dei test diagnostici, efficacia e sicurezza del trattamento</p>	<p>Tempo, lentezza, altri impegni</p>	<p>Prescrizioni formative per le questioni di primo piano (e documenti di follow-up per le domande di fondo); usare, preparare o aggiornare riassunti concisi delle prove, per esempio, dei CAT</p>
<p>Durante le visite iniziali l'allievo è seguito da un collega più esperto</p>	<p>Decidere sull'efficacia di diagnosi e terapia</p>	<p>Accuratezza e precisione dell'esame obiettivo e dei test diagnostici, efficacia e sicurezza della terapia iniziale</p>	<p>Tempo, informazioni incomplete</p>	<p>Dare dimostrazione dell'esame basato su prove di efficacia e calcolare le probabilità pre-test e post-test; offrire prove riassuntive, già costituite, sui test diagnostici e sul trattamento iniziale; compilare prescrizioni formative</p>



<p>L'allievo è seguito da un collega più esperto durante le visite di follow-up</p>	<p>Ricontrollare lo stato attuale e adattare le terapie già in corso</p>	<p>Prognosi a lungo termine, efficacia e sicurezza delle proposte di trattamento alternativo; possibili danni del trattamento</p>	<p>Tempo e mutamenti delle necessità del paziente</p>	<p>Dare l'esempio dell'applicazione pratica dei valori del paziente (per esempio, utilizzando il concetto di LHH); compilare le prescrizioni formative</p>
<p>Morning report ambulatoriale</p>	<p>Riesaminare casi particolari di pazienti ambulatoriali</p>	<p>Qualsiasi cosa; le più frequenti sono i test diagnostici e le opzioni di trattamento</p>	<p>Tempo, interruzioni, livelli di esperienza molto eterogenei</p>	<p>Tenere la riunione in una sala in cui si abbia accesso alle risorse legate alle prove di efficacia; preparare e compilare le prescrizioni formative; rivedere i vecchi e nuovi riassunti di prove di efficacia; morning report ambulatoriale di 1 minuto sulla valutazione critica, sull'NNT, ecc.</p>

\* Tutte le attività richiedono riservatezza quando si discute di pazienti singoli in aree pubbliche.

dimostrazioni di piccole parti di esame obiettivo basato sulle prove di efficacia, oltre alle prove disponibili subito (<15 secondi) inerenti alle decisioni fondamentali di diagnosi e di trattamento.

Le visite di controllo avvengono, di solito a una distanza di tempo dalle visite iniziali sufficiente per consentire agli allievi, tra una visita e l'altra, un sostanziale apprendimento orientato ai problemi che può anche essere strutturato in fasi multiple. Quando l'allievo incontra per la prima volta un paziente ambulatoriale il docente può illustrare il processo di porre quesiti clinici ai quali è possibile dare risposte relativamente a uno dei problemi del paziente e può scrivere una prescrizione formativa. Nelle successive riunioni (e prima della visita di controllo) il docente può controllare le strategie di ricerca dell'allievo e la sua valutazione critica delle prove reperite. Al momento della visita di controllo, il docente e l'allievo possono discutere su come trasferire le prove in decisioni e azioni cliniche. Si può chiedere all'allievo di scrivere un conciso riassunto delle prove, che sarà rivisto insieme al docente in una riunione successiva. Seguire l'apprendimento in questo modo non richiede molto tempo ogni volta (di solito meno di 5 minuti) ma, con il tempo, porta a sviluppare un complesso di abilità legate all'EBM.

Infine, in alcuni ambulatori destinati all'insegnamento si svolgono "riunioni mattutine" simili a quelle dei reparti di degenza. Esse sono soggette alle stesse limitazioni, ma offrono le stesse opportunità di insegnamento e di apprendimento.

## **Scrivere riassunti strutturati per l'apprendimento basato sulle prove di efficacia**

In diversi punti dell'esposizione fatta fin qui, abbiamo richiamato l'idea di scrivere o di utilizzare un riassunto strutturato concernente le prove allo scopo di favorire l'apprendimento. Nel corso degli anni, ci siamo serviti, o abbiamo avuto notizia, di strumenti differenti, ma uno che ci siamo trovati a usare molto spesso con-

siste nel CAT (tabella 7.7). Un CAT è un riassunto strutturato, lungo una pagina, dei risultati di uno sforzo di apprendimento basato sulle prove di efficacia, in cui la malattia di un paziente stimola la formulazione di una domanda da parte di un allievo, che raccoglie, a tale proposito, le prove, le valuta e stabilisce se e come

**Tabella 7.7** - Scrivere riassunti strutturati per l'apprendimento basato sulle prove di efficacia (CAT)

Perché usare riassunti scritti o CAT?

1. Per riassumere e consolidare il nostro apprendimento
2. Per rendere il nostro apprendimento complessivo, cumulativo e non duplicativo
3. Per condividere i nostri sforzi di apprendimento con altri membri del nostro gruppo
4. Per affinare le abilità legate all'EBM

In quale modo potremmo strutturare i riassunti delle prove di efficacia o CAT?

**Titolo:** frase dichiarativa che stabilisce le questioni cliniche di base

**Quesito clinico:** quattro (o tre) componenti di primo piano con i quali iniziare

**Questioni cliniche di fondo:** enunciazione concisa delle migliori risposte disponibili al problema

**Riassunto delle prove:** descrizione dei metodi e dei risultati in forma concisa (per esempio, una tabella)

**Commenti:** riguardanti le prove (per esempio, le loro limitazioni) o il modo di usarle nel contesto specifico

**Citazioni:** comprendono le prove valutate e altre risorse, se appropriate

**Il soggetto che valuta:** ciò permette di conoscere chi ha effettuato la valutazione, quando si rilegge il documento in un momento successivo

**Datazione dei CAT:** specificare la data di creazione e quella di scadenza, in modo che risultino chiare a una successiva lettura

usarle nell'assistenza al paziente.<sup>20</sup> Per la loro natura, i CAT hanno molti limiti. Le prove reperite e selezionate per l'uso possono non essere tutte quelle esistenti o, addirittura, possono non essere le migliori (pertanto, un CAT *non* è una revisione sistematica). Poiché l'enfasi è posta sul se e sul come servirsi delle prove in uno specifico contesto di assistenza, il CAT può non applicarsi a molti o, addirittura, a tutti gli altri contesti (pertanto, un CAT *non* è una linea-guida). Un CAT potrebbe contenere errori di calcolo o di valutazione e, dunque, non è possibile affermare che sia esente da errori o che abbia un valore permanente.

Nonostante queste potenziali limitazioni, crediamo che scrivere un CAT possa essere d'aiuto in vari modi. In primo luogo, scrivere in una pagina la domanda, la risposta e le prove che supportano tale risposta ci obbliga a riassumere gli insegnamenti chiave dell'EBM per contestualizzarli nel singolo episodio cui facciamo riferimento. Scrivere un conciso riassunto esercita e disciplina le nostre abilità di distillare l'essenza del caso clinico cui il CAT si riferisce e di *consolidare* il nostro apprendimento; dunque, ci aiuta a trarne il massimo. In secondo luogo, poiché molte importanti domande riguardano disturbi frequenti e il loro trattamento, possiamo attenderci di aver necessità di quelle nozioni più di una volta. Conservando un CAT per poterlo consultare in un secondo momento, possiamo rendere i nostri sforzi *cumulativi* (ricominceremo là dove abbiamo lasciato l'ultima volta) anziché *duplicativi* (ricominciare sempre daccapo). In terzo luogo, condividendo il CAT con altri, nell'ambito del nostro gruppo clinico, anche altri possono apprendere dai nostri sforzi, così che l'apprendimento può moltiplicarsi. Ricordate che i CAT sono utili soprattutto a coloro che li preparano. In quarto luogo, con la ripetizione e con l'assistenza di un esperto, scrivere i CAT può aiutarci ad affinare le nostre abilità nel campo dell'EBM.

Rod Jackson ha sviluppato alcuni altri strumenti che possono facilitare l'insegnamento della valutazione critica e l'archiviazione dei riassunti di valutazioni. Egli ha preparato questi fogli di lavoro (e altro utile materiale per l'EBM) che sono disponibili sul

suo sito web ([www.epiq.co.nz](http://www.epiq.co.nz)); ne abbiamo fornito alcuni esempi nel CD-ROM allegato a questo libro.

## **Inserire la medicina basata sulle prove di efficacia nei *curricula* e in particolari eventi legati alla formazione**

Alcuni docenti hanno la responsabilità di pianificare come inserire programmi di insegnamento dell'EBM nei *curricula* sia degli studenti sia dei laureati. Pertanto, presenteremo alcune considerazioni sull'argomento. Per coloro che desiderano sapere di più sui *curricula* in generale e su come svilupparli, attuarli e valutarli, rimandiamo ad altri lavori sull'argomento.<sup>21-26</sup>

Gli allievi non devono soltanto apprendere come attuare ciascuna fase dell'EBM, ma anche quando attuarla e come integrare l'EBM con gli altri compiti dell'attività clinica. In questo modo, l'apprendimento dell'EBM somiglia a quello di diverse altre abilità, legate ai "processi clinici", quali il colloquio col paziente e l'esame obiettivo. Apprendere tali attività complesse richiede non solo una buona introduzione, ma anche il riesame delle nozioni e delle attività già apprese, costruendo anche sulle esperienze pregresse. Questo ideale di "allineamento" verticale, per i *curricula* nell'EBM, è parallelo all'allineamento verticale che altri studiosi vanno sviluppando nel campo della didattica, della matematica e delle lingue. Tuttavia, per quanto ne sappiamo, questo ideale non è stato pienamente implementato o valutato. Mancando di teorie, ci volgiamo qui a considerare la presentazione dell'EBM nelle attuali condizioni dell'istruzione, illustrate da due situazioni frequenti: i morning report\* e i journal club.\*\*

Sebbene alcune questioni siano specificamente attinenti a tali situazioni, le strategie e le tecniche illustrate possono, in genere, essere facilmente trasposte da un contesto formativo all'altro.

\* Riunioni mattutine in cui si riferisce dei casi clinici incontrati [N.d.T.].

\*\* Riunioni destinate al confronto con la letteratura scientifica, attraverso lo scambio di letture e di esperienze condivise tra gli operatori [N.d.T.].

## MORNING REPORT

In molti centri, i giri di visite di ogni gruppo di lavoro sono completati da una riunione di tutto il personale del reparto ospedaliero, denominata morning report. Nel corso dei nostri viaggi, abbiamo osservato circa 50 variazioni di queste riunioni, che tuttavia condividono sei caratteristiche: è presente la maggioranza dei medici interni di ciascun reparto, compresi i primari; spesso, in ambito universitario, anche i direttori dei diversi programmi di formazione o del dipartimento. In tali riunioni sono presentati uno o alcuni nuovi casi clinici, più o meno recenti; i casi sono scelti fra quelli che possono avere una valenza formativa; le discussioni variano ampiamente, ma di solito vertono sulla diagnosi iniziale e sul trattamento; infine, possono essere presentati i follow-up di casi già discussi in precedenti riunioni, con eventuali altri argomenti di valore formativo.<sup>27</sup>

Nell'ambito delle varie tipologie di riunione, il morning report presenta diverse caratteristiche che lo rendono specificamente idoneo a dare inizio a un processo di integrazione dell'EBM nel curriculum formativo previsto. Gli allievi presentano pazienti *reali*, con malattie *reali* e discutono decisioni cliniche *reali* che devono essere prese "in tempo reale". Se si riesce a stabilire un clima stimolante e tranquillo, gli allievi possono identificare che cosa già sanno e che cosa hanno bisogno di sapere per poter prendere tali decisioni in modo ponderato, ponendosi le molte domande necessarie. Il carattere ripetuto di queste riunioni permette un apprendimento in più fasi. Inoltre, poiché le prove e le altre conoscenze sono apprese e condivise da coloro che frequentano, i giudizi riguardanti l'integrazione e l'applicazione delle nuove conoscenze possono essere formulati esplicitamente. Data l'elevata visibilità delle riunioni, soprattutto se supportate dalla dirigenza del dipartimento, gli allievi possono vedere l'importanza che viene data all'apprendimento della medicina clinica secondo le modalità legate alle prove di efficacia e allo sviluppo di abilità di apprendimento destinate a durare per tutta la vita. Il confronto di queste caratteristiche con l'elenco dei

dieci successi nell'insegnamento dell'EBM (tabella 7.2) mostra quali esiti positivi possano avere le riunioni di questo tipo.

Allo stesso tempo, i morning report possono, in una determinata istituzione, rivelare diverse difficoltà concernenti l'inserimento dell'EBM.

In primo luogo, se coloro che conducono la riunione hanno altri scopi per la seduta, come quello di usare il tempo per le attività di registrazione dei dati nelle cartelle cliniche, può determinarsi un conflitto di attività con conseguente spreco di tempo utile per l'insegnamento, vanificazione del clima idoneo all'apprendimento o addirittura il completo annullamento dell'apprendimento stesso. In secondo luogo, se i casi non sono presentati in una maniera specificamente orientata, il tempo può essere speso nel mettere in ordine i dati clinici e, se ciò non riesce, qualsiasi apprendimento che possa verificarsi non sarà conforme alle necessità del paziente. In terzo luogo, se il clima dell'incontro non è di tranquillità e sicurezza, o se viene ridotta la possibilità per gli allievi di porre delle domande, solo poche delle effettive lacune formative degli allievi possono essere individuate attraverso le domande a cui trovare risposta. In quarto luogo, l'inesperienza del docente o degli allievi riguardo all'EBM può portare alcuni partecipanti a ritirarsi verso le basi concettuali della fisiopatologia, o verso l'esperienza personale, nel decidere le strategie diagnostiche o terapeutiche, piuttosto che rischiare di esporsi manifestando rudimentali abilità legate all'EBM nel considerare le prove come basi per le decisioni. Specificamente, la scarsa abilità di formulare quesiti può portare fuori strada l'apprendimento del gruppo, mentre la scarsa qualità dell'attività di ricerca può frustrare i tentativi di reperire le migliori e più aggiornate prove di efficacia e le scarse capacità di valutazione critica possono portare all'uso imprudente, nelle decisioni, di prove viziate. Infine, in alcuni centri, i partecipanti alle riunioni mattutine cambiano spesso, il che rende difficile l'apprendimento multifasico. Pertanto, per applicare correttamente i metodi dell'EBM nelle riunioni di questo tipo potrebbero essere necessari ripetuti riorientamenti, poiché le abilità possono

andare alla deriva nel corso delle diverse rotazioni e dei cambiamenti. Nonostante tali difficoltà, le esperienze nostre e altrui indicano che i morning report possono diventare occasioni di confronto diffuse e durature in cui inserire l'EBM. Abbiamo fornito alcune indicazioni aggiuntive nella tabella 7.8.<sup>28 29</sup>

Per aiutarvi a prepararvi in tempo a presentare l'EBM nei morning report cui parteciperete, vi proponiamo le seguenti sei

**Tabella 7.8** - Sviluppare abilità legate alla medicina basata sulle prove di efficacia nell'ambito del morning report e altrove

Abilità legate all'EBM	Durante il morning report	Altrove
Formulare le domande	Nel contesto: casi, decisioni. Esemplificazione pratica. Approfondimenti di domande. Pratica concreta e riscontro.	Leggere materiali su come svolgere questa attività. Frequentare corsi e riunioni sul tema. Addestramento individuale. Vedere altrove l'esempio pratico.
Ricerca le prove	Rivedere brevemente le ricerche. Spiegare concisamente le opzioni. Invitare un bibliotecario clinico. Affinare, non imparare daccapo.	Leggere intorno alla ricerca. Frequentare lezioni e riunioni sul tema. Addestramento individuale. Vedere altrove l'esempio pratico.
Valutazione critica	Discutere brevemente la valutazione. Illustrare testi scritti su parti selezionate. Affinare, non imparare daccapo.	Leggere intorno alla valutazione critica. Frequentare lezioni e riunioni sul tema. Addestramento individuale. Vedere altrove l'esempio pratico.

(Segue)



(Segue) **Tabella 7.8**

<b>Abilità legate all'EBM</b>	<b>Durante il morning report</b>	<b>Altrove</b>
Integrazione decisionale	Nel contesto: casi, decisioni. Formulare giudizi espliciti. Integrare valori in modo esplicito. Identificare i fattori da considerare.	Leggere intorno all'integrazione. Frequentare lezioni e riunioni sul tema. Addestramento individuale. Vedere altrove l'esempio pratico.
Autovalutazione	Dare l'esempio concreto, specialmente all'inizio. Utilizzare liste di controllo, aumentare la riflessione, l'autoconsapevolezza, l'intuizione. Favorire il riscontro di gruppo.	Leggere intorno all'autovalutazione. Frequentare lezioni e riunioni sul tema. Addestramento individuale. Vedere altrove l'esempio pratico.

tecniche. Primo: trovate e coltivate alleati che lavorino con voi e sostengano un approccio basato sulle prove di efficacia, da seguire nelle riunioni. Alcuni possono far parte del vostro corso di laurea, come i dirigenti e i docenti, mentre altri possono provenire da altre discipline, come i bibliotecari, gli statistici, i farmacisti e altri ancora. Secondo: accordatevi sul fatto che l'insegnamento e l'apprendimento dell'EBM vengano inseriti tra gli obiettivi e i metodi delle riunioni, incontrandovi con coloro che dirigono queste attività nella vostra istituzione (o assumendo voi stessi questo incarico). Ciò può richiedere sforzi ripetuti di persuasione; siate, dunque, perseveranti. Terzo: contemporaneamente, se possibile, mettetevi d'accordo per utilizzare le tecniche dell'apprendimento di gruppo e per perseguire la creazione di un clima sano nell'ambito delle riunioni, poiché entrambi sono importanti per i nostri sforzi. Quarto: contribuite a mettere insieme l'infrastruttura necessaria per l'apprendimento, la pratica e l'insegnamento delle modalità di approccio basate sulle prove di efficacia, compresi il

rapido accesso a risorse pertinenti e le opportunità di apprendere di più sulle abilità specifiche dell'EBM al di fuori delle riunioni. Quinto: preparate materiali di apprendimento per l'EBM, tra cui materiali introduttivi relativi a come iniziare, concisi riassunti di prove e concise spiegazioni dei metodi che sono alla base della pratica dell'EBM. Sesto: affinate ulteriormente le vostre abilità nella facilitazione delle discussioni dei gruppi e nell'insegnamento dell'EBM, sia mediante attività di assistenza formativa in sede sia frequentando corsi dedicati alla didattica dell'EBM.

Il primo giorno della “nuova era”, utilizzate la maggior parte del tempo della riunione mattutina per incominciare in grande stile, facendo ricorso a sei tattiche. In primo luogo, chiarite bene i principali obiettivi di apprendimento per la vostra riunione e il modo in cui inserirvi l'EBM. Il nostro modo per far ciò è usare queste parole: “Per migliorare le nostre abilità di considerare i casi clinici ragionando in modo esplicito e per imparare da essi attraverso l'EBM”. In secondo luogo, fate in modo che i partecipanti valutino le proprie abilità relative a ciascuno degli obiettivi dell'apprendimento, sia globalmente sia per ogni singola abilità. Provate a usare il “doppio tu”: “Quanto *ti* senti padrone della *tua* abilità nel...?”. Non dimenticate di apprezzare pubblicamente il coraggio degli allievi quando essi ammettono di aver bisogno di aiuto. In terzo luogo, fate in modo che i partecipanti fissino specifici obiettivi di apprendimento dell'EBM nel morning report, aiutateli a fissare obiettivi particolari che siano anche realistici e pertinenti alle specifiche necessità di ciascuno. In quarto luogo, concordate i formati specifici che userete per conseguire gli obiettivi di apprendimento fissati, tra cui figureranno argomenti relativi alla discussione dei casi (per esempio, quanto devono essere lunghe e dettagliate le presentazioni o quanto devono essere specifiche le discussioni?), argomenti relativi a parti dell'EBM (per esempio, quante domande dovemmo proporci di formulare o con quale frequenza ciascun allievo presenta una prescrizione formativa?) e, infine, quanto tempo circa dedicherete a ciascun aspetto. In quinto luogo, concordate le regole base

dell'apprendimento di gruppo durante le riunioni mattutine, inclusi sia gli aspetti generali sia quelli specifici relativi all'uso delle prove di efficacia (suggerimenti nella tabella 7.11). In ultimo, pianificate la cadenza delle revisioni degli obiettivi di apprendimento e degli aggiustamenti dei metodi del gruppo; di solito lo facciamo a metà e al termine di ogni periodo di tirocinio.

Una volta che il vostro gruppo di morning report sia costituito e avviato, servendovi di una combinazione di discussioni di casi clinici e di prescrizioni formative (capitolo 1), potrete trovare utili le seguenti sei tattiche. Primo: durante la presentazione dei casi, ascoltate “con entrambe le orecchie” per formulare una diagnosi relativa al caso e una relativa all'allievo, stando attenti agli indizi verbali e non verbali. Noi ci serviamo di un elenco di tipi comuni di domande cliniche (capitolo 1) che ci aiutano a inquadrare rapidamente le questioni cliniche e le necessità di apprendimento. Secondo: aiutate il gruppo a scegliere uno o pochi argomenti in base al caso clinico, per discuterli a fondo, anziché cercare di trattare superficialmente il caso nel suo complesso. Ciò consente al gruppo di condividere le conoscenze, evidenziando le lacune, mentre si lavora per prendere decisioni adeguate ed esplicitamente informate. Terzo: aiutate gli allievi ad articolare le loro lacune di conoscenze in forma di domande cliniche e guidateli esplicitamente nella scelta di quali perseguire. Quarto: a mano a mano che gli allievi presentano le loro prescrizioni formative, ascoltate attentamente per scegliere uno (o pochissimi) punti da trattare, inerenti a come applicare le prove emerse alla decisione da prendere. Quinto: se necessario, siate pronti a offrire una breve spiegazione (2-5 minuti) di un aspetto della valutazione critica che abbia particolare attinenza con le prove del caso, rimandando ad altre fonti, al di fuori dell'incontro, coloro che fossero interessati ad approfondire. Sesto: nella riunione di aggiornamento con i vostri colleghi docenti, dopo l'incontro, esprimetevi sulle loro abilità di insegnamento e includete l'insegnamento dell'EBM fra gli altri argomenti della vostra attività di formatori.

## JOURNAL CLUB

Queste riunioni, in molti casi, sembrano imitare il respiro di Cheyne-Stokes (atti respiratori di profondità lentamente crescente e decrescente, alternati a pause di apnea). Molti sembrano confondere la novità con l'importanza, così che si richiede ai partecipanti di riassumere, a turno, gli ultimi articoli di riviste precedentemente assegnate in studio. Ciò significa che la scelta degli argomenti è guidata non dalle necessità dei pazienti o degli allievi, ma da quelle degli investitori, dei ricercatori e degli editori che scelgono i prodotti da studiare e che cosa pubblicare, oppure dai servizi postali e web, che stabiliscono che cosa offrire in lettura. Stando così le cose, c'è poco da stupirsi del fatto che molti journal club siano, di fatto, moribondi.

D'altro canto, alcuni journal club godono ottima salute e un numero crescente di essi è specificamente progettato e condotto secondo i principi dell'EBM. Nelle molte variazioni che abbiamo conosciuto (anche come conduttori) possono essere identificati tre obiettivi di apprendimento: conoscere le migliori prove che possono supportare le decisioni cliniche, conoscere nuove importanti prove che possono modificare la nostra attività clinica o, infine, apprendere le abilità dell'EBM. Sebbene i journal club possano avere più obiettivi, molte delle scelte effettuate al loro interno dipenderanno da quale, tra i diversi obiettivi, verrà considerato il preminente.

Sebbene i diversi dipartimenti possano compiere scelte differenti, molti riconosceranno che utilizzare innanzi tutto l'approccio "orientato sulle abilità" comporterà maggiori successi in seguito nell'approccio "orientato sui bisogni" e in quello "orientato sulle prove".

Per aiutarvi a prepararvi in tempo a presentare e introdurre l'EBM nei vostri journal club, suggeriamo le seguenti sei tecniche. In primo luogo, come nei morning report, trovate e coltivate degli alleati all'interno del vostro dipartimento o altrove, i quali vi aiuteranno a raggiungere i vostri scopi. In secondo luogo,

concordate che l'insegnamento e l'apprendimento dell'EBM diventino uno degli obiettivi principali del journal club, ancora una volta incontrando chi gestisce le riunioni o diventandone voi stessi i gestori. Dopo aver fatto ciò, cercate un accordo nell'ambito del dipartimento su quale dei tre obiettivi di apprendimento elencati nella tabella 7.9 debba divenire preminente presso la vostra istituzione. In terzo luogo, concordate l'uso di tecniche di apprendimento di gruppo e la promozione di un clima favorevole all'apprendimento nell'ambito del vostro journal club. In quarto luogo, cercate di mettere insieme l'infrastruttura necessaria ad apprendere, praticare e insegnare in modi orientati alle prove di efficacia, con un rapido accesso alle risorse pertinenti e con le opportunità di imparare di più sulle abilità dell'EBM al di fuori del journal club. In quinto luogo, preparate alcuni materiali di apprendimento relativi all'EBM, che comprendano materiali introduttivi su come incominciare, campioni di brevi riassunti di prove di efficacia (i vostri stessi CAT o risorse prevalutate) e perfino concise spiegazioni dei metodi che sono alla base della pratica dell'EBM. In sesto luogo, affinate ulteriormente le vostre abilità nella facilitazione delle discussioni di gruppo e nell'insegnamento dell'EBM, sia mediante attività di formazione in sede sia frequentando corsi sulla didattica dell'EBM.

Indipendentemente da come equilibrerete gli obiettivi di apprendimento presentati nella tabella 7.9, ciascuna riunione del journal club può essere suddivisa in tre parti:

1. Nella prima parte, i membri del journal club identificano alcune necessità di apprendimento da affrontare in futuro. Nel caso di un gruppo orientato alle necessità, ciò può prendere la forma di presentazione, fatta da allievi, di casi in cui le decisioni cliniche sono dubbie, andando avanti fino a quando tutto il gruppo non sia d'accordo sul fatto che un determinato problema sia abbastanza importante da valere il tempo e gli sforzi necessari per trovarne la soluzione.

Nel caso di un gruppo orientato alle prove di efficacia, i membri del gruppo possono discutere quale parte del loro campo

**Tabella 7.9 -** Tre obiettivi (in potenziale conflitto tra loro) relativi a journal club basati sulle prove di efficacia

	<b>"Orientati ai bisogni"</b>	<b>"Orientati alle prove"</b>	<b>"Orientati alle abilità"</b>
Qual è il primo obiettivo di apprendimento?	Imparare a gestire nel modo migliore i problemi più comuni, più gravi o più difficili dei pazienti	Apprendere come i progressi delle conoscenze mediche possono cambiare la nostra pratica	Apprendere le abilità per la pratica basata su prove di efficacia
Quali necessità di apprendimento del gruppo sono state identificate?	I membri del gruppo si rendono conto di quali siano i problemi del paziente riguardo ai quali essi hanno maggiore necessità di aiuto	I membri del gruppo - chiariscono quali sono gli aspetti o i campi in cui desiderano tenersi aggiornati	I membri del gruppo comprendono quali sono le abilità per la pratica basata su prove di efficacia che, più delle altre, essi necessitano di perfezionare
Quale tipo di prove gode di maggiore considerazione?	Le migliori prove attualmente disponibili per risolvere problemi e i loro diversi tipi (tabella 1.2) anche se non si tratta di prove certe o solide	I recenti progressi nel campo, che siano validi, importanti e applicabili, abbastanza da cambiare la nostra pratica professionale (per esempio, quando si tratta di prove nuove e solide)	Le prove che meglio consentono agli allievi di sviluppare le abilità di cui hanno bisogno, in un ambito ampio di tipologie (tabella 1.2), anche se non si tratta di prove accreditate o particolarmente solide
Chi deve scegliere gli argomenti e i tipi di prove?	Tutti i partecipanti che condividono la responsabilità di risolvere il problema del paziente	Tutti i partecipanti che condividono la responsabilità di restare aggiornati	I membri (di solito docenti della facoltà) responsabili di identificare le necessità di apprendimento e di aiutare gli allievi a sviluppare le proprie abilità
Quale modalità di insegnamento dell'EBM è preminente?	Modalità 1 (apprendere una buona pratica clinica secondo modalità basate su prove di efficacia)	Modalità 2 (sviluppare una consapevolezza aggiornata secondo modalità basate su prove di efficacia)	Modalità 3 (apprendere le abilità legate all'EBM)

essi hanno necessità di aggiornare la volta successiva. Nel caso di un gruppo orientato alle abilità, i membri discuteranno e stabiliranno quale delle abilità necessarie per l'EBM essi hanno più bisogno di sviluppare o di affinare. Indipendentemente da quale di questi approcci sia adottato, il gruppo pone uno o più quesiti clinici cui è possibile dare una risposta (di solito domande di primo piano, come definite nel capitolo 1) con cui dare inizio alla seduta di apprendimento. I membri del gruppo si assumono l'incarico (come volontari o a turno) di eseguire una ricerca concernente le prove da utilizzare: le migliori disponibili per tutte le tre tipologie di gruppo precedentemente descritte. I gruppi possono essere ulteriormente suddivisi, in coppie o a gruppi di tre, in modo che i partecipanti più esperti possano insegnare a quelli più giovani.

2. Nella seconda parte i risultati della ricerca delle prove di efficacia della parte precedente (dedicata alla specifica finalità del gruppo, secondo la tipologia di questo) sono condivisi in forma di fotocopie degli abstract di 4-6 revisioni sistematiche, articoli originali o altre fonti. I membri del journal club decidono che uno o due lavori sono meritevoli di essere studiati e si fa in modo che tutti i membri siano in possesso del quesito clinico e delle fonti di prova con largo anticipo rispetto al successivo incontro.
3. La parte principale del journal club (terza parte) consiste nella valutazione critica delle prove trovate in risposta a un quesito clinico formulato due sedute prima e selezionato per essere studiato dettagliatamente nell'ultima riunione. Questo segmento spesso comincia con l'ammissione, da parte di molti, di non aver letto l'articolo; pertanto possono essere lasciati 6-10 minuti a disposizione, affinché tutti possano stabilire la validità e l'utilizzabilità clinica di uno degli articoli, rinforzando in questo modo la capacità di una rapida revisione critica. Quindi, le prove sono esaminate criticamente quanto alla loro validità, alla loro importanza e alla loro utilizzabilità, e si decide se e come possano essere applicate ai problemi del paziente (per i gruppi orientati alle necessità), se e come esse

possano cambiare la nostra attuale condotta clinica (per i gruppi orientati alle prove) oppure se e come possano favorire l'acquisizione di abilità nell'EBM (per i gruppi orientati alle abilità). Poiché quest'ultima parte è quella in cui si raccolgono i frutti del journal club, può essere necessario guidare i membri affinché completino rapidamente le parti prima e seconda, in modo da lasciare abbastanza tempo per la parte terza. Secondo le circostanze e le preferenze, l'ordine di queste tre parti può essere cambiato.

Morning report e journal club illustrano molte delle considerazioni riguardanti il riorientamento di tipi esistenti di riunioni verso l'EBM. Nella tabella 7.10 abbiamo raccolto le nostre 20 domande preferite, che poniamo quando inseriamo l'EBM in una riunione, per raggruppamenti relativi a persone, luoghi, tempi, cose e idee.

**Tabella 7.10** - Venti quesiti per integrare la medicina basata sulle prove di efficacia in una riunione

### **Persone**

1. Chi sono gli allievi, quali sono i loro stili di apprendimento e i loro bisogni?
2. Chi sono gli insegnanti e quali sono gli stili di insegnamento e i loro punti di forza?
3. Chi dovrà fungere da alleato o dovrà dare le autorizzazioni per poter realizzare la riunione?
4. Quali relazioni devono essere sviluppate per poter realizzare la riunione?

### **Luoghi**

5. Dove sarà tenuta la riunione?
6. In quale misura lo spazio fisico potrebbe aiutare o ostacolare l'apprendimento?
7. Come può essere modificato lo spazio fisico per ottimizzare l'apprendimento?

*(Segue)*



(Segue) **Tabella 7.10**

**Tempi**

8. Quando si terrà e quanto a lungo dovrà durare la riunione?
9. Le riunioni possono essere fissate con scadenze in modo che possano supportare varie fasi di apprendimento?
10. Di quanto tempo gli insegnanti e gli allievi hanno bisogno per prepararsi a queste riunioni?
11. Di quanto tempo gli allievi avranno bisogno, dopo la riunione, per ricevere un riscontro e rifletterci, consolidando, chiedendo e ampliando il loro apprendimento?
12. Di quanto tempo gli insegnanti hanno bisogno, dopo la riunione, per offrire un riscontro agli allievi e per meditare, coltivare e affinare il loro insegnamento?

**Cose**

13. Quali risorse devono essere disponibili durante la riunione?
14. Quali risorse devono essere disponibili, per insegnanti e allievi, prima e dopo la riunione?
15. In quale modo i partecipanti riassumeranno il loro apprendimento basato sulle prove di efficacia (per esempio, CAT o prescrizioni formative)?
16. Quali strumenti di misure di valutazione saranno utilizzati per questa riunione didattica?

**Idee**

17. Quanto bene si inserisce la medicina basata sulle prove di efficacia tra gli altri obiettivi di questa lezione?
18. Com'è possibile ottimizzare il clima per l'apprendimento orientato a un approccio basato sulle prove di efficacia?
19. Quali modalità dell'insegnamento dell'EBM devono essere poste in primo piano in questa lezione?
20. Quante caratteristiche del successo dell'insegnamento dell'EBM (tabella 7.2) possono essere incluse e quanti errori (tabella 7.3) possono essere evitati?

## Apprendere di più su come insegnare la medicina basata sulle prove di efficacia

Come qualsiasi abilità o perizia di carattere complesso, che vede il concorso dell'esperienza e delle conoscenze, raggiungere l'eccellenza nell'insegnamento dell'EBM richiede una pratica estesa e finalizzata. Oltre a provare le strategie e le tattiche descritte in questo capitolo, vi suggeriamo altre quattro idee.

In primo luogo, tenete un diario di insegnamento, analogo agli appunti del laboratorio di ricerca, in cui annoterete le vostre osservazioni e interpretazioni relative a quale o quali metodi di insegnamento avete provato, quali hanno funzionato in modo specifico, che cosa preferireste fare e che cosa notate nel vedere insegnare altri e nelle letture sulla didattica e sull'apprendimento. In secondo luogo, cercate eccellenti docenti presso la vostra istituzione, che siano disponibili a vedervi insegnare e offrano un riscontro e una formazione individualizzati e lavorate con loro per sviluppare le vostre capacità. In terzo luogo, frequentate uno dei sempre più numerosi corsi pratici relativi alla didattica dell'EBM, che vi danno modo di "provare" deliberatamente le vostre tecniche e l'opportunità di acquisire un riscontro utile ai vostri metodi di insegnamento. In quarto luogo, poiché insegnare in piccoli gruppi è una parte così importante e diffusa dell'insegnamento e dell'apprendimento clinico e poiché, quando l'apprendimento di gruppo funziona bene, può esservi una ricaduta assai positiva sull'apprendimento orientato alle prove di efficacia, vi suggeriamo di dedicare tempo e sforzi per affinare le vostre abilità con attività didattiche in piccoli gruppi, incominciando con i materiali presentati nella tabella 7.11 e proseguendo con *Ulteriori letture*. Sebbene legata all'insegnamento in genere, la valutazione dell'apprendimento, della pratica e della didattica dell'EBM è tanto importante da meritare un capitolo a parte: il prossimo.

**Tabella 7.11** - Consigli per l'insegnamento della medicina basata sulle prove di efficacia in gruppi clinici e in altri gruppi di piccole dimensioni

**Aiutare i membri del gruppo a comprendere perché è opportuno imparare in piccoli gruppi**

Gli allievi possono variare per quanto riguarda le loro precedenti esperienze; pertanto, essi possono avvalersi di una riflessione sul perché valga la pena di lavorare in gruppo. Ecco alcuni punti utili da spiegare:

1. Imparare in gruppo consente un più vasto ambito di domande su un dato argomento, che possono essere proposte e ricevere una risposta; pertanto, il lavoro è svolto da diverse persone. Poiché i risultati dello sforzo individuale sono condivisi con altri, quanto si apprende è soggetto a un effetto "di moltiplicazione"
2. I gruppi di discussione consentono ai membri esperti di collaborare con quelli inesperti, durante il lavoro, aiutando in tal modo i nuovi arrivati a imparare più rapidamente e rinforzando la capacità di tutti di lavorare in gruppo
3. I gruppi di discussione interattiva possono, durante l'apprendimento, aiutare i membri a chiarire eventuali fraintendimenti, a consolidare quanto appreso spiegandolo ad altri e ad ascoltare molti punti di vista nel considerare le implicazioni delle nuove conoscenze utili alla decisione e all'azione
4. L'apprendimento in gruppo consente ai singoli partecipanti di praticare effettivamente le proprie abilità, utilizzando gli altri membri del gruppo nelle attività operative, il che aiuta il singolo ad apprendere
5. L'apprendimento in gruppi, inoltre, consente ai singoli partecipanti di avere un riscontro relativo alla loro performance, sia dai pari sia dai docenti, offrendo così anche una sorta di "controllo in tempo reale" delle percezioni, nonché dei suggerimenti utili per un ulteriore apprendimento
6. Lo spirito di corpo, il rapporto di sostegno interpersonale e la coesione di fronte alle difficoltà e ai risultati comuni possono rendere l'apprendimento in gruppi più gratificante di quello perseguito in isolamento

(Segue)

(Segue) **Tabella 7.11**

7. In molti campi di attività, un leader dedica il proprio tempo a mettere insieme gruppi di individui che costituiscano gruppi di lavoro ben funzionanti, poiché il lavoro di gruppo ottiene quasi sempre risultati migliori di quello individuale
8. Prendere in considerazione un'analogia tra l'apprendimento in gruppo e come i ciclisti professionisti corrono in gruppo: correndo in squadra essi possono pedalare più velocemente, più a lungo e andare più lontano di quanto anche il migliore di essi possa fare individualmente

**Aiutare il gruppo e i suoi membri a stabilire regole di base ragionevoli per l'apprendimento in piccoli gruppi**

I piccoli gruppi possono riuscire ad apprendere l'EBM (o qualsiasi altra cosa) se i membri del gruppo stabiliscono modi efficaci di lavorare insieme. Utili regole di base sono le seguenti:

1. I membri assumono la responsabilità (individualmente e come gruppo) per:
  - A. Fare delle dimostrazioni secondo tempi stabiliti
  - B. Imparare i nomi di ciascuno, conoscerne gli interessi e gli obiettivi
  - C. Rispettarsi reciprocamente
  - D. Contribuire alle regole di comportamento, individuali e di gruppo, accettarle, sostenerle, compresa la riservatezza
  - E. Contribuire agli obiettivi globali del gruppo, accettarli e sostenerli; ciò riguarda anche i piani dettagliati e l'attività di ciascuna riunione
  - F. Portare a termine i piani concordati e le attività concordate, comprese le attività di ruolo
  - G. Ascoltare (concentrandosi e analizzando) piuttosto che, semplicemente, preparare la propria risposta a ciò che viene detto
  - H. Parlare (anche con l'obiettivo di riassumere e di consolidare)
2. I membri effettuano un monitoraggio e (con un uso adeguato dei tempi), creano un rinforzo positivo, correggendo anche gli elementi negativi di entrambi i seguenti aspetti:

(Segue)

(Segue) **Tabella 7.11**

- A. Il "processo" tra cui:
  - I metodi di formazione (per esempio, rinforzando i contributi positivi e i metodi di insegnamento; proponendo strategie per migliorare quelli meno efficaci)
  - Il funzionamento del gruppo (per esempio, identificando comportamenti, non motivi; incoraggiando coloro che non partecipano; smorzando l'eccesso di attività di chi partecipa troppo)
- B. I "contenuti" tra cui:
  - Argomenti di valutazione critica (per esempio, se c'è qualcosa di non chiaro, di non ben definito o di errato nei fatti, nei principi, nelle strategie e nelle tattiche)
  - Questioni d'interesse clinico (per esempio, se non è chiaro il contesto clinico o la sua utilità)
3. I membri valutano se stessi, gli altri, il gruppo, la seduta e il programma con onestà e rispetto:
  - A. Riconoscendo positivamente ciò che è buono e che va conservato
  - B. Identificando ciò che è meno positivo, ma anche elaborando strategie per correggere o migliorare la situazione
4. Nell'offrire un riscontro costruttivo, come membri del gruppo dovete fare quanto segue:
  - A. Offrire un riscontro solamente quando è richiesto di farlo o quando l'offerta è accolta
  - B. Offrire un riscontro il più possibile vicino all'evento da commentare
  - C. Far prevalere gli elementi positivi: ogni volta che sia possibile dare riscontro positivo
  - D. Essere descrittivi (con riferimento ai comportamenti) non valutativi (con riferimento ai motivi)
  - E. Parlare di specifici comportamenti e fornire degli esempi, ogni volta che sia possibile
  - F. Parlare in prima persona e proporre la vostra esperienza di comportamento

(Segue)

(Segue) **Tabella 7.11**

- G. Nel dare un riscontro negativo, proporre comportamenti alternativi
  - H. Limitare i riscontri negativi ai comportamenti che possono essere cambiati
  - I. Domandarvi: "Perché sto offrendo questo riscontro?" ("Lo faccio per aiutare davvero la persona interessata?")
  - J. Ricordare che un riscontro dice molto su chi lo offre, come pure su chi lo riceve
5. Quando un membro del gruppo riceve un riscontro costruttivo, fa quanto segue:
- A. Lo ascolta (piuttosto che prepararsi a rispondere o a difendersi)
  - B. Chiede che venga ripetuto se non è stato facilmente compreso
  - C. Chiede chiarimenti ed esempi se le affermazioni proposte non sono chiare o non sono sostenute da prove
  - D. Lo considera costruttivo fino a prova contraria; quindi si serve degli elementi che gli risultano costruttivi
  - E. Si ferma e pensa prima di rispondere
  - F. Lo accetta positivamente (per prenderlo in considerazione) piuttosto che rigettarlo (per autoprotezione)
  - G. Chiede suggerimenti riguardanti specifici modi per modificare il proprio comportamento
  - H. Rispetta e ringrazia la persona che ha dato il proprio contributo

**Aiutare il gruppo e i suoi membri a pianificare le attività di apprendimento in maniera ragionevole**

Durante le presentazioni iniziali, i membri del gruppo devono identificare i loro individuali obiettivi di apprendimento, in base ai quali il gruppo può fissare i propri obiettivi. I tutor e i membri del gruppo devono tenere a mente questi obiettivi di apprendimento nel programmare gli obiettivi di ciascuna sessione e, dunque, de-

(Segue)

(Segue) **Tabella 7.11**

vono sapere che cosa occorre imparare, che cosa sottolineare e in che modo impegnare il gruppo nelle attività di apprendimento. Per i gruppi che stanno appena cominciando ad apprendere l'EBM, considerate quanto segue:

1. Pianificare la seduta in modo da creare una situazione di apprendimento realistica, rivolta, cioè, a ciò che i membri del gruppo fanno nel loro effettivo lavoro. Per la maggior parte degli operatori clinici, questo significa utilizzare le malattie di pazienti effettivamente sottoposti alla loro assistenza, oppure esempi di casi che si possono incontrare frequentemente
2. Preparare la domanda, la ricerca e la valutazione critica con anticipo, per avere familiarità con le difficoltà di insegnamento che potrebbero sorgere. Delle possibili domande che un certo caso clinico può suscitare, sceglierne una che possa comportare un importante guadagno in termini di apprendimento e che di solito deriva da una miscela dei seguenti elementi:
  - A. Pertinenza alla decisione clinica che dev'essere presa
  - B. Adeguatezza alle conoscenze già possedute dall'allievo
  - C. Disponibilità di prove di buona qualità per affrontare la questione (così la prima esperienza mostra positivamente quanto le prove possono essere utili una volta comprese e valutate)
  - D. Disponibilità di prove di facile comprensione circa il quesito posto (così che le prime esperienze non siano troppo difficili dal punto di vista metodologico)
  - E. Probabilità che l'argomento possa riproporsi, così che gli allievi possano beneficiare della sua trattazione più di una volta
3. Con l'inizio della riunione, impegnate il gruppo nell'esame della situazione clinica e orientatelo verso la decisione da prendere. Considerate di far votare i membri del gruppo su ciò che farebbero da un punto di vista clinico prima della valutazione delle prove (che, in questo caso, dev'essere fatto in modo anonimo)

(Segue)

(Segue) **Tabella 7.11**

4. Incoraggiate i membri del gruppo a condurre la riunione, ma siate preparati a prendere la guida al momento dell'avvio
5. Mentre il gruppo si occupa delle parti riguardanti la valutazione critica, sottolineate come comprendere e utilizzare la ricerca piuttosto che come fare la ricerca stessa
6. Riassumete i punti importanti della riunione (se il gruppo sta utilizzando un segretario, questi deve prender nota di tutto ciò, per renderlo disponibile in seguito)
7. Al termine della riunione incoraggiate il gruppo a trarre conclusioni su come utilizzare le prove nelle decisioni cliniche. Ricordate che per concludere non è necessario aver raggiunto un completo accordo; piuttosto, una buona e chiara esposizione delle questioni che terminano in un legittimo disaccordo può essere assai istruttiva
8. Rispettare la cronologia globale del programma, ma non preoccuparsi se il gruppo non tratta tutto in una particolare seduta; se le esperienze iniziali vanno a buon fine, vi saranno altre opportunità
9. Per i gruppi che acquistano competenza e fiducia nell'EBM, il limite è solo il cielo. Incoraggiare il gruppo a inventare le proprie attività e considerare quanto segue:
  - A. Nella scelta dei quesiti e delle prove da valutare, prendere in considerazione l'uso di:
    - Prove erranee, in modo che il gruppo si abitui a scoprire gli errori
    - Un paio di articoli, uno buono e uno meno buono, in modo che il gruppo possa confrontarli
    - Prove controverse, in modo che il gruppo apprenda il disaccordo costruttivo
    - Prove che portino a modificare la pratica attuale, in modo che il gruppo apprenda a porre domande con attenzione
    - Una revisione sistematica di piccoli studi iniziali, insieme a uno studio conclusivo posteriore

(Segue)



(Segue) **Tabella 7.11**

- B. Nello scegliere i contesti di apprendimento da usare nel gruppo, incoraggiare i membri del gruppo stesso a misurarsi in attività di difficoltà crescente, come quella di insegnare a medici interni logori e stanchi, piuttosto che a giovani studenti desiderosi di apprendere
- C. Quando vi è disaccordo fra i membri del gruppo, far tesoro di tale disaccordo, servendosi di tattiche quali:
- Cercare di capire se il disaccordo riguarda i dati, la valutazione critica o i valori cui facciamo riferimento nel formulare giudizi
  - Inquadrare il disaccordo in modo positivo, come una possibilità di apprendere più profondamente
  - Inquadrare i protagonisti in modo positivo, mentre si offre al gruppo una possibilità di apprendere in base alle diverse prospettive dell'argomento
  - Ogni volta che è possibile, evitare che il disaccordo diventi personale

**Aiutare il gruppo e i suoi membri a mantenere un sano clima per l'apprendimento**

Il clima in cui si svolge l'apprendimento è il tono generale, l'atmosfera che pervade le riunioni del gruppo. Incoraggiate il gruppo a coltivare un clima di sicurezza, di positività ai fini dell'attività didattica, in cui i membri del gruppo si sentano a proprio agio e possano identificare le proprie limitazioni e affrontarle. Alcune tattiche possibili sono le seguenti:

1. Siate onesti e sinceri riguardo ai vostri stessi limiti e alle cose che non sapete
2. Comportatevi mettendo ciò che non sapete in forma di domande cui è possibile dare risposte e andando avanti fino a trovarle, servendovi di una prescrizione formativa
3. Divertitevi, e fatelo vedere, nel trovare le vostre lacune e nell'apprendimento per colmarle

(Segue)

(Segue) **Tabella 7.11**

4. Incoraggiate tutte le domande, soprattutto quelle rivolte verso il conseguimento di una comprensione più approfondita
5. Incoraggiate le legittime divergenze di opinioni, soprattutto se gestite in modo costruttivo
6. Incoraggiate i membri a servirsi di prescrizioni formative
7. Offrite sia uno stimolo intellettuale (per favorire l'apprendimento) sia un sostegno personale (affinché l'apprendimento risulti adattativo)

**Aiutare il gruppo e i suoi membri a seguire l'andamento della discussione**

1. Nella fase iniziale, mettete in pratica comportamenti efficaci di facilitazione che favoriscano la discussione, come, per esempio:
  - A. Quando qualcuno pone una domanda, volgetela a tutto il gruppo in modo che questo dia la risposta
  - B. Se un membro del gruppo risponde esattamente alla domanda di un altro, chiedete ad altri membri di proporre eventuali altri modi di rispondere alla stessa domanda
  - C. Se una discussione del gruppo diventa un dibattito tra due membri, chiedete agli altri di offrire ulteriori prospettive prima che il gruppo giunga a una decisione
  - D. Non abbiate timore dei momenti di stasi, e, anzi, usate il silenzio, quando necessario
2. Osservate attentamente in quale modo i membri del gruppo svolgono e seguono la discussione e usate le vostre osservazioni per offrire un riscontro e un'attività formativa
3. Incoraggiate i membri del gruppo a riflettere su ciò che funziona bene in differenti situazioni di apprendimento, equilibrando il desiderio di andare avanti con la necessità di far tenere il passo ad altri

(Segue)

(Segue) **Tabella 7.11**

### **Aiutare il gruppo e i suoi membri a restare nei termini della discussione**

1. All'inizio, mettete in atto comportamenti efficaci di facilitazione che aiutino i membri del gruppo a restare concentrati sul compito da portare a termine; per esempio:
  - A. Suddividete la discussione in frammenti osservabili e stabilite un tempo breve per ciascun frammento (per esempio: "Nei prossimi due minuti, penseremo tutti insieme a come trovare una soluzione circa il problema degli esiti che c'interessano relativamente a questa condizione clinica e al suo trattamento")
  - B. Quando qualcuno inizia a divagare, evidenziate il fatto senza giudicare e chiedete al gruppo che cosa vuol fare del suggerimento portato dalla persona che ha introdotto altri argomenti
  - C. Riportate al gruppo l'impressione di ciò che vedete discutere in esso, in modo da ispirarne le scelte su come utilizzare i propri sforzi
2. Osservate attentamente come i membri del gruppo si mantengono nell'ambito del tema discusso e usate queste vostre osservazioni per offrire riscontro e formazione
3. Incoraggiate i membri del gruppo a riflettere su ciò che funziona bene, per mantenersi sui binari della discussione in corso, restando allo stesso tempo vigili per poter cogliere i momenti utili all'insegnamento, i quali possono sorgere spontaneamente

### **Aiutare il gruppo e i suoi membri a gestire bene il tempo**

Per poter conseguire i propri obiettivi, i membri del gruppo devono gestire efficacemente il tempo che trascorrono insieme. Ciò significa anche usare il tempo in attività che abbiano importanza ed evitare distrazioni nei limiti del possibile. Alcune tattiche, a questo proposito, sono:

(Segue)

(Segue) **Tabella 7.11**

1. All'inizio, dare l'esempio di come gestire efficacemente il tempo incoraggiando il gruppo a fissare specifici piani di ripartizione cronologica con riferimento a:
  - A. Espletamento delle attività di apprendimento nella seduta attuale
  - B. Valutazione della seduta attuale, includendovi le attività di riscontro
  - C. Pianificazione della seduta successiva, includendovi la revisione degli obiettivi
2. A mano a mano che il gruppo si fa carico di tutto ciò, insegnate ai membri qualcosa sulla gestione del tempo; per esempio:
  - A. Come servirsi di qualcuno che "tenga il tempo", ovvero di un membro del gruppo che non conduce la seduta
  - B. Come adattare i tempi assegnati a ciascuna funzione, dopo averli concordati in seno al gruppo
  - C. Come gestire i nuovi punti relativi all'apprendimento, che sorgono *in itinere* e che potrebbero richiedere tempo per essere sviluppati. Per queste evenienze esistono varie opzioni, fra cui:
    - Affrontare pienamente subito il problema (se la cosa è abbastanza importante e se il lavoro del gruppo si arresterebbe senza affrontare l'argomento)
    - Affrontare brevemente l'argomento quando sorge, facendo in modo che un membro del gruppo (o un tutor) lo svolga con più completezza in un secondo momento, sia come attività di gruppo sia come attività individuale
    - Rimandare la trattazione dell'argomento, prendendone però nota per poterlo affrontare in una discussione successiva (mettendolo in quella che talora è chiamata "area di parcheggio")
3. Incoraggiate il gruppo a valutare la gestione del tempo come i membri valutano il funzionamento del gruppo

(Segue)

(Segue) **Tabella 7.11**

**Aiutare il gruppo e i suoi membri ad affrontare alcune questioni comuni relative all'apprendimento dell'EBM**

*Gergo*

Il gergo consiste di parole del linguaggio tecnico ed esiste in qualsiasi disciplina; nel caso dell'EBM può trattarsi di epidemiologia, di biostatistica, di scienza della decisione, di economia e di altri campi. Se non viene spiegato, il gergo può intimidire e può ritardare l'apprendimento. Alcune tattiche per trattare il gergo sono:

1. Presentare e spiegare in primo luogo l'idea, quindi etichettarla con il termine tecnico. In questo modo viene prima la comprensione, che precede un'esposizione verbale che potrebbe intimidire
2. Se i membri del gruppo usano e presentano dei termini tecnici, chiedete loro di spiegarsi in altre parole e concisamente. Ciò facilita la comprensione del gruppo e consente al membro di esercitarsi in brevi spiegazioni che saranno utilizzabili in seguito
3. Considerate la possibilità di costituire, nel gruppo, un glossario dei termini trattati al quale i membri possano far riferimento durante e dopo le riunioni. Voi potete iniziare con il breve glossario che si trova in ogni numero delle riviste basate sulle prove, come *ACP Journal Club*

*Risultati degli studi quantitativi*

Per la maggior parte, i report contengono calcoli semplici, sebbene in molti casi vi siano anche calcoli complessi. Sebbene la maggior parte di tali calcoli non meriti una discussione estesa, in alcuni casi l'assenza di una spiegazione, può inutilmente intimidire alcuni allievi. Tra le tattiche per trattare i risultati quantitativi figurano le seguenti:

1. Presentare il concetto usando i dati reali e lavorare lentamente con l'aritmetica, in modo che gli allievi possano seguire i calcoli

(Segue)

(Segue) **Tabella 7.11**

2. Usare i nomi per indicare le funzioni aritmetiche, anziché parlare solo in termini di simboli
3. Calcolare un risultato in base ai dati dello studio, quindi presentare il termine e una formula generale. Come avviene nel caso del gergo, quest'ordine aiuta a ridurre le possibilità di intimidazione e di confusione
4. Per controllare la comprensione del gruppo, dare ai membri il tempo necessario per eseguire i calcoli aritmetici fino a quando non si sentano sufficientemente a loro agio per andare avanti
5. Considerare l'opportunità che il gruppo tenga un proprio glossario che si vada via via arricchendo, quantitativamente, e che comprenda nomi, formule e loro usi. Tale glossario può essere destinato all'uso durante e dopo gli incontri. Inoltre, i glossari delle riviste basate sulle prove possono rappresentare il prototipo di questa attività

*Statistica*

Le sezioni di ciascuno studio dedicate ai metodi e quelle dedicate ai risultati descriveranno, di solito, gli strumenti tecnici di natura statistica utilizzati per la ricerca. Alcuni potranno essere familiari a voi e ad altri membri del gruppo, altri meno. È necessario che i gruppi apprendano l'uso dei concetti di statistica, di epidemiologia e di altri ambiti metodologici. Alcune tattiche a tale proposito sono le seguenti:

1. Illustrare la distinzione fra statistica e significatività clinica, facendo uso anche delle prove esaminate
2. Dando per scontato che i membri del gruppo desiderino apprendere come comprendere e usare la ricerca, piuttosto che come eseguirla (vale la pena verificare questo aspetto più volte), considerare la possibilità di consigliare al gruppo di scegliere alcune nozioni statistiche da studiare e comprendere a fondo (per esempio, gli intervalli di confidenza) usando risorse che possano essere utili (per esempio, l'Appendice 1 di questo libro sugli intervalli di confidenza)

(Segue)

(Segue) **Tabella 7.11**

3. Domandate ai membri del gruppo quanto profondamente essi desiderino affrontare l'argomento proposto (molti opereranno per trattare l'argomento inizialmente in modo non troppo pesante, per consentire al gruppo di continuare, facendo seguito con risorse tali da permettere l'approfondimento in un momento successivo). Se i membri sceglieranno un approccio più approfondito e voi non sarete in grado di offrirlo in un dato momento, coinvolgeteli nella scelta tra alternative realistiche, fra cui:
  - A. Un solo membro del gruppo (anche il tutor, se necessario) effettua una ricerca sulle misure dei test statistici e ne riferisce concisamente nella riunione successiva
  - B. Una o due persone, o gruppi appartenenti al gruppo principale avranno necessità di informazioni al di fuori della seduta; potete così pianificare un'attività didattica a ridosso della riunione successiva
  - C. Uno statistico si rende disponibile a unirsi temporaneamente al gruppo per affrontare un argomento in una seduta successiva
4. Ricordate ai membri del gruppo che essi possono trovarsi di fronte ad allievi con domande simili dopo che la seduta è terminata. Mostrate loro come sviluppare risposte di diversa lunghezza e profondità, adatte a situazioni differenti:
  - A. "di una riga": per quando gli allievi desiderano solo quanto basta per andare avanti in un altro lavoro
  - B. "di un paragrafo": per quando gli allievi desiderano spiegazioni verbali più dettagliate
  - C. "di una facciata": circa una pagina sull'argomento, che potrebbe essere sviluppato col tempo, per allievi che volessero approfondire e leggere in seguito qualcosa sul tema; ciò può accompagnarsi a citazioni utili per approfondimenti ulteriori
5. A mano a mano che i membri del gruppo diventano capaci di svolgere da soli la riunione, osservate attentamente in che modo essi usano gli strumenti statistici, epidemiologici o altre metodologie (sia durante l'addestramento sia durante i riscontri connessi)

(Segue)

(Segue) **Tabella 7.11**

6. Chiedete al gruppo di stabilire come affronta gli aspetti metodologici nel valutare la seduta
7. Considerate la possibilità di tenere un elenco complessivo dei problemi metodologici affrontati nel gruppo

**Aiutare il gruppo e i suoi membri a identificare e ad affrontare i comportamenti controproducenti**

*Nichilismo*

A mano a mano che cresce l'abilità degli allievi nello scoprire gli errori di uno studio, alcuni possono assumere un atteggiamento nichilista ("Nessuno studio è perfetto, dunque a che serve la letteratura?"). Spesso questo si manifesta in coloro che sono in grado di rilevare le distorsioni, ma non sono ancora in grado di comprenderne le conseguenze. Questo squilibrio negativista è di solito temporaneo, ma può demoralizzare altri membri e ostacolare il funzionamento del gruppo. Per affrontare costruttivamente queste situazioni, vi sono alcune possibili tattiche da adottare:

1. Scegliere buoni articoli fin dall'inizio, in modo che le prime esperienze siano positive
2. Quando si usano articoli con delle insufficienze, chiedere al gruppo se ci sia comunque qualcosa da apprendere, anche se lo studio non offre una risposta conclusiva
3. Aiutare i membri del gruppo a inserire lo studio esaminato nel contesto delle loro conoscenze. Che cos'altro è noto sull'argomento? Sebbene potenzialmente viziato, uno studio può essere il primo in un determinato campo, quando vi sono ancora scarse conoscenze preliminari sull'argomento. Pertanto lo studio può riferirsi a una conoscenza incompleta, più che a una cattiva conoscenza
4. Aiutare i membri del gruppo a chiedersi se le informazioni carenti non siano la conseguenza della scarsa progettazione ed esecuzione dello studio, o della decisione editoriale concernente lo spazio da dedicare ad esso. Alcuni dati omessi nei report possono essere disponibili direttamente presso l'autore dello studio

(Segue)



(Segue) **Tabella 7.11**

5. Aiutare i membri del gruppo a scindere i problemi minori dai vizi gravi di progettazione dello studio, in grado di inficiare gravemente la validità dei risultati
6. Aiutare i membri del gruppo a porre una serie di quesiti:
  - A. I metodi dello studio consentono la possibilità di errori?
  - B. Se sì, tale vizio in quale misura è in grado di distorcere i risultati?
  - C. Se sì, tale vizio in quale direzione è in grado di distorcere i risultati?
7. Aiutare i membri del gruppo a identificare che cosa vorrebbero trovare in uno studio ideale che rispondesse al quesito posto. Quindi considerare quanto lontano dall'ideale proposto sia la prova effettivamente reperita

*Deviazioni dal tema*

Il lavoro in piccoli gruppi può stimolare gli allievi facendo avanzare le idee in discussione che tengano il gruppo legato all'attività di apprendimento, ma anche introducendo idee che possano portare fuori strada il gruppo. L'energia liberata può dare forza, ma se fosse discusso ogni argomento, il gruppo potrebbe non raggiungere i propri obiettivi. I membri del gruppo devono apprendere modi costruttivi di gestire eventuali diversioni; tra tali modalità ricordiamo:

1. Chiarire che è insorta una diversione nell'attività del gruppo e ammetterla come possibile linea produttiva di apprendimento
2. Chiedere al gruppo di scegliere come procedere, in base ai complessivi obiettivi di apprendimento, anziché al progetto relativo alla singola seduta. Ciò può significare seguire la linea della diversione, se questa può permettere di raggiungere meglio gli obiettivi, oppure può significare porre la diversione nell'elenco degli argomenti da affrontare in un secondo momento (la cosiddetta "area di parcheggio"). In entrambi i casi, incoraggiate il gruppo a decidere, spiegando che lo seguirete in entrambe le strade
3. Qualche diversione può essere correlata a un'estensione dell'ambito di apprendimento. Ciò significa che gli argomenti del-

(Segue)

(Segue) **Tabella 7.11**

la diversione possono essere brevemente e concisamente discussi, abbastanza da influenzare la discussione originaria, alla quale poi il gruppo tornerà. Ciò può aiutare a fissare un limite di tempo per la diversione stessa; in questo caso, avere un membro che registra i tempi può aiutare il gruppo a mantenersi nei limiti fissati

4. Quando i membri del gruppo conducono la seduta, osservate da vicino come gestiscono le diversioni e usate le vostre osservazioni a scopo di formazione e di insegnamento
5. Incoraggiate il gruppo a valutare la propria gestione delle diversioni

*Soggetti che si pongono troppo in primo piano*

Alcuni gruppi possono avere uno o più membri la cui personalità o il cui entusiasmo portano a un eccessivo contributo, magari fino a prendere troppo tempo e ad ostacolare il lavoro del gruppo e l'apprendimento degli altri membri. Alcune tattiche per fronteggiare queste situazioni sono:

1. Servirsi di segnali non verbali (contatto visivo, gesti delle mani, posizione del corpo, ecc.) per incoraggiare la persona ad assumere un atteggiamento più calmo e gli altri a contribuire maggiormente
2. Far sedere questa persona vicino a uno dei tutor, il quale potrà favorire un atteggiamento di maggiore moderazione
3. Dopo che la persona in questione avrà fornito un ulteriore contributo, chiedere ad altri di contribuire. Questo potrà servire a rimarcare e a far ricordare che colui che eccede nella partecipazione deve lasciare la parola ad altri
4. Fermarsi un attimo per affrontare il processo in corso nel gruppo, magari riconsiderando le regole di base del gruppo circa la partecipazione, oppure chiedendo al gruppo di definire l'eccesso di partecipazione e di fare delle correzioni. Nel farlo, occorre concentrarsi sul comportamento (entità e natura dei discorsi) piuttosto che sulla persona o sulle sue motivazioni di comportamento

(Segue)

*(Segue)* **Tabella 7.11**

5. Considerare di suggerire l'uso di un "calumet della pace". Questo può essere qualsiasi oggetto (originariamente una vera pipa per fumare usata dagli indigeni americani) che significa che la persona che la tiene in mano ha il permesso di parlare. Quando ha finito di parlare, questa persona può dare l'oggetto a qualcun altro o metterlo sul tavolo in modo che qualcun altro possa prenderlo. Questo può essere un esercizio divertente e istruttivo, attraverso il quale i membri del gruppo possono scoprire sia l'eccesso sia il difetto di partecipazione e mettere in evidenza quante persone parlano insieme

*Persone che si mettono in disparte*

Alcuni membri dei gruppi all'inizio sono tranquilli, per poi "scaldarsi" stando con gli altri e svolgendo le attività del gruppo. Altri membri possono restare tranquilli più a lungo, sia per un proprio stile personale sia per altre ragioni come le abilità linguistiche. Ancora, altri possono rimanere in silenzio per mancanza di preparazione, per paura di restare imbarazzati o per mancanza di impegno. Sebbene non sempre patologico, un tranquillo isolamento di qualcuno può essere un segnale di problemi singoli o di gruppo. C'è dunque bisogno di opportuni accorgimenti e tattiche per individuare e stimolare i membri che contribuiscono poco. Eccone alcune:

1. Essere sensibili alle ragioni dell'eccessivo "ritiro" delle persone e comportarsi di conseguenza. Se è necessario, avvicinate il membro del gruppo tra una riunione e l'altra e domandategli la ragione del suo comportamento
2. Servirsi di segnali non verbali (contatto visivo, gesti delle mani, posizione del corpo, ecc.) per incoraggiare la persona a contribuire di più
3. Fare sedere la persona vicino a uno dei tutor, che potrà favorirne la partecipazione
4. Fermarsi un attimo per affrontare il processo in corso nel gruppo, magari riconsiderando le regole di base del gruppo circa la partecipazione, oppure chiedendo al gruppo di definire l'eccesso di partecipazione e di fare delle correzioni. Nel farlo,

*(Segue)*

(Segue) **Tabella 7.11**

occorre concentrarsi sul comportamento (entità e natura dei discorsi) piuttosto che sulla persona o sulle sue motivazioni di comportamento

5. Considerare la possibilità di mettere insieme la persona che non partecipa con un altro membro del gruppo per svolgere una qualche attività, in modo che possano lavorare insieme a pianificare ed eseguire tale attività. Accertatevi che la persona che non partecipa e tutti i membri del gruppo si sentano più sostenuti nel momento in cui assumono dei compiti di maggior difficoltà nell'ambito del gruppo
6. Prendere in considerazione la possibilità di ricorrere al "calmet della pace" (si veda sopra). Esso può essere dato dai tutor e da altri membri del gruppo proprio a coloro che tendono a partecipare poco, chiedendo di contribuire almeno un po', prima di passarlo ad altri

**Aiutare i membri del gruppo a prepararsi all'applicazione "a casa" delle abilità legate all'EBM**

A mano a mano che cresce la competenza e la fiducia dei membri del gruppo nelle proprie capacità legate all'EBM, si porrà la questione di come incominciare o accrescere l'uso di tali abilità nel lavoro quotidiano. Per gli operatori clinici e i docenti, ciò può significare dover fronteggiare per la prima volta gli ostacoli che si oppongono all'inserimento delle prove di efficacia nella pratica quotidiana, trattati in altre parti di questo libro. Potete essere d'aiuto nella preparazione al superamento di tali ostacoli, con una miscela di entusiasmo, di realismo e di atteggiamento pratico. Alcune tattiche utili a questo riguardo sono:

1. Incoraggiare ciascun membro del gruppo a scegliere una o più situazioni in cui introdurre l'EBM, anziché tentare di fare tutto in una volta. Considerare di far scegliere tre o più attività "candidate" per l'introduzione dell'EBM, quindi discutere in gruppi informali i vantaggi e gli svantaggi di ciascuna scelta
2. Servirsi dell'esperienza collettiva dei membri del gruppo per elaborare insieme un modo di preparare l'introduzione dell'EBM in

(Segue)

(Segue) **Tabella 7.11**

una data attività didattica. Questa elaborazione collettiva potrebbe essere utilmente organizzata attorno a cinque aree – persone, luoghi, tempi, cose e idee (tabella 7.10) – che meriterebbero di essere considerate nell'introdurre l'EBM "a casa propria"

3. Poiché i mutamenti che riguardano ambiti ristretti possono essere più semplici dei mutamenti che riguardano ambiti estesi, può essere sensato perseguire un successo iniziale nell'introduzione dell'EBM in un modo che non richieda un mutamento massiccio nella cultura dell'istituzione. In effetti, il modo più semplice può essere un cambiamento che riguardi le azioni del solo partecipante del gruppo, almeno all'inizio. Una volta acquisito lo slancio, possono essere affrontati compiti più difficili
4. Incoraggiare i membri del gruppo ad essere più realistici nel fissare le aspettative concernenti ciò che può essere raggiunto in un primo momento, ma ottimistici quanto a ciò che potrà essere raggiunto a lungo termine

\* Ringraziamo ancora Martha Gerrity e Valerie Lawrence, che hanno scritto una precedente versione di questo elenco, pubblicata nella prima edizione del libro. Da allora, abbiamo apportato dei mutamenti, a mano a mano che acquisivamo esperienza circa l'apprendimento in piccoli gruppi e anche perché non sappiamo resistere alla tentazione di "armeggiare" intorno alle cose.

## Bibliografia

1. Schon DA. Educating the reflective practitioner. San Francisco: Jossey-Bass, 1987.
2. Candy PC. Self-direction for lifelong learning: a comprehensive guide to theory and practice. San Francisco: Jossey-Bass, 1991.
3. Neighbour R. The inner apprentice. Newbury: Petroc Press, 1996.
4. Ericsson KA, ed. The road to excellence: the acquisition of expert performance in the arts and sciences, sports and games. Mahwah: Lawrence Erlbaum, 1996.
5. Davis D, Thomson MA. Continuing medical education as a means of lifelong learning. In: Silagy C, Haines A, eds. Evidence-Based Practice in Primary Care. London: BMJ Books, 1998.

6. Palmer PJ. The courage to teach: exploring the inner landscape of a teacher's life. San Francisco: Jossey-Bass, 1998.
7. Claxton G. Wise-Up: The challenge of lifelong learning. New York: Bloomsbury, 1999.
8. Davis DA, O'Brien MA, Freemantle NA et al. Impact of formal continuing medical education: do conferences, workshops, rounds and other traditional continuing education activities change physician behavior or health care outcomes? *JAMA* 1999; 282: 867-94.
9. Bransford JD, Brown AL, Cocking RR, eds. How people learn: brain, mind, experience, and school. Washington: National Academy Press, 2000.
10. Brown JS, Duguid P. The social life of information. Boston: Harvard Business School Press, 2000.
11. Davis DA, Barnes B, Fox RD, eds. The continuing professional development of physicians. Chicago: AMA Press, 2002.
12. Parkes J, Hyde C, Deeks J, Milne R. Teaching critical appraisal skills in health care settings. *Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software, 2004.
13. Pinsky LE, Monson D, Irby DM. How excellent teachers are made: reflecting on success to improve teaching. *Adv Health Sci Educ* 1998; 3: 207-15.
14. Dodek PM, Sackett DL, Schechter MT. Systolic and diastolic learning: an analogy to the cardiac cycle. *CMAJ* 1999; 160: 1475-7.
15. Pinsky LE, Irby DM. If at first you don't succeed: using failure to improve teaching. *Acad Med* 1997; 72: 973-6.
16. Smith R. Thoughts for new medical students at a new medical school. *BMJ* 2003; 327: 1430-3.
17. Ellis J, Mulligan I, Rowe J, Sackett DL. Inpatient general medicine is evidence-based. *Lancet* 1995; 346: 407-10.
18. Sackett DL, Straus SE. Finding and applying evidence during clinical rounds: the evidence cart. *JAMA* 1998; 280: 1336-8.
19. Richardson WS, Burdette SD. Practice corner: taking evidence in hand. *ACP J Club* 2003; 138; A9.
20. Sauve S, Lee HN, Meade MO et al. The critically appraised topic: a practical approach to learning critical appraisal. *Ann R Coll Physicians Surg Canada* 1995; 28: 396-8.
21. Hunter KM. Eating the curriculum. *Acad Med* 1997; 72: 167-72.
22. Kern DE, Thomas PA, Howard DM, Bass EB. Curriculum development for medical education: a six-step approach. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1998.
23. Ornstein AC, Hunkins FP. Curriculum: foundations, principles, and issues, 3rd edn. Boston: Allyn and Bacon, 1998.
24. Green ML. Identifying, appraising, and implementing medical education curricula: a guide for medical educators. *Ann Intern Med* 2001; 135: 889-96.

25. Kaufman DM. ABC of learning and teaching in medicine: applying educational theory in practice. *BMJ* 2003; 326: 213-6.
26. Prideaux D. ABC of learning and teaching in medicine: curriculum design. *BMJ* 2003; 326: 268-70.
27. Amin Z, Guajardo J, Wisniewski W, Bordage G, Tekian A, Niederman LG. Morning report: focus and methods over the past three decades [review]. *Acad Med* 2000; 75 (10 Suppl): S1-S5.
28. Richardson WS. Teaching evidence-based medicine in morning report. *Clin Epidemiol Newsl* 1993; 13: 9.
29. Reilly B, Lemon M. Evidence-based morning report: a popular new format in a large teaching hospital. *Am J Med* 1997; 103: 419-26.
30. Tiberius RG. Small group teaching: a troubleshooting guide. Toronto: OISE Press, 1990.
31. Jason H, Westberg J. Fostering learning in small groups: a practical guide. Philadelphia: Springer, 1996.
32. Brookfield SD, Preskill S. Discussion as a way of teaching: tools and techniques for democratic classrooms. San Francisco: Jossey-Bass, 1999.
33. Maudsley G. Roles and responsibilities of the problem based learning tutor in the undergraduate medical curriculum. *BMJ* 1999; 318: 657-61.
34. Jaques D. Learning in groups, 3rd edn. London: Kogan Page, 2000.
35. Wood DF. ABC of learning and teaching in medicine: problem based learning. *BMJ* 2003; 326: 328-30.
36. Jaques D. ABC of learning and teaching in medicine: teaching small groups. *BMJ* 2003; 326: 492-4.





## 8. Valutazione

Il quinto passo nella pratica dell'EBM è l'autovalutazione, a proposito della quale in questo capitolo conclusivo suggeriamo alcuni approcci. Questo libro è stato scritto per aiutare i singoli operatori clinici ad apprendere come praticare l'EBM; in questa sezione, dunque, ci occuperemo principalmente di come riflettere sulla nostra pratica professionale. Nondimeno, poiché alcuni di noi sono anche impegnati nell'insegnamento dell'EBM, offriremo alcuni consigli su come valutare il proprio insegnamento. Ulteriore materiale, a questo proposito, è disponibile sul CD-ROM allegato. Inoltre, alcuni operatori clinici, manager e policy maker, potrebbero essere interessati a valutare come l'EBM venga attuata a livello locale, regionale o nazionale: sebbene questo non sia lo scopo del libro, indicheremo alcune risorse utili.

### Come sto andando?

Come oramai avrete immaginato, siamo dell'opinione che le valutazioni più importanti della nostra performance siano quelle che elaboriamo ed eseguiamo noi stessi. Di conseguenza, questa parte del capitolo descriverà le aree per le quali potrete voler analizzare la vostra performance. Inoltre, citeremo alcuni ausili per l'autovalutazione, che potrete trovare sul CD-ROM allegato.

VALUTARE LA NOSTRA CAPACITÀ ED EFFICACIA NEL FORMULARE DOMANDE  
CUI È POSSIBILE DARE RISPOSTE

Suggeriamo cinque interrogativi da porre (tabella 8.1) riguardanti la pratica dell'EBM. In primo luogo, stiamo effettiva-

**Tabella 8.1** - Autovalutazione nella formulazione di domande cui è possibile dare una risposta

1. Sto formulando davvero un quesito di interesse clinico?
2. Sto formulando quesiti ben strutturati?
  - Quesiti composti da due parti sulle conoscenze "di fondo"?
  - Quesiti composti da quattro (o tre) parti su aspetti "di primo piano", come la diagnosi, il trattamento, ecc.?
3. Mi sto servendo di una "mappa" per localizzare le mie lacune e articolare dei quesiti?
4. So uscire dalle situazioni di *impasse*, quando formulo domande?
5. Ho un metodo di lavoro per salvare i miei quesiti e potervi rispondere in un secondo momento?

mente formulando delle domande? Se abbiamo incominciato a farlo, esse sono ben formulate? Col crescere della nostra esperienza, ci serviamo di una mappa che mostri da dove sorgano tali domande (la tabella 8.2 presenta la nostra versione) per collocare le nostre lacune e aiutarci ad articolare i quesiti? Quando siamo in una situazione di *impasse*, diventiamo sempre più capaci di uscirne, servendoci della mappa o di altri strumenti? Da un punto di vista pratico, abbiamo elaborato un metodo per annotare le nostre domande a mano a mano che esse sorgono, per ritrovarle successivamente e rispondere, quando il tempo lo permetterà? Per fare ciò vi sono varie possibilità, alcune con alto contenuto tecnologico; altre molto più semplici: alcuni di noi tengono in tasca un blocco per appunti per annotare le domande e poi, quando il momento lo consente, le risposte. In alternativa, potremmo far ricorso a soluzioni più tecnologicamente avanzate e servirci di un programma per computer palmare, che abbiamo preparato (è disponibile sul CD-ROM) il quale ci consente di annotare le nostre domande e le nostre risposte.

**Tabella 8.2** - Autovalutazione della ricerca delle migliori prove disponibili

1. Sto effettivamente svolgendo una ricerca?
2. Conosco le fonti migliori di prove aggiornate per la mia disciplina clinica?
3. Ho avuto subito accesso all'hardware e al software di ricerca, nonché alle migliori prove per la mia disciplina?
4. Trovo prove utili servendomi di un ampio raggio di risorse?
5. Sto diventando più efficiente nella mia ricerca?
6. Mi sto servendo di troncamenti (con caratteri jolly), di operatori booleani, di MeSH Heading, di un thesaurus, di limitatori di ricerca e di testo intelligente (con la sintassi opportuna)?
7. Com'è la mia ricerca al confronto di quella dei bibliotecari o di altri colleghi di prestigio che hanno la passione di offrire la migliore assistenza aggiornata?

#### VALUTARE LA NOSTRA PERFORMANCE NELLA RICERCA

Nella tabella 8.2 sono elencate alcune domande che potremmo porci rispetto alle nostre capacità di ricerca delle migliori prove esterne.

Anche in questo caso: stiamo davvero facendo una ricerca? Conosciamo le migliori risorse di prove nell'ambito della nostra disciplina clinica? Stiamo cercando di trovare le prove della miglior qualità, puntando al vertice della "piramide delle informazioni" (figura 2.1), secondo quanto descritto nel capitolo 2? Siamo riusciti ad avere accesso immediato, per la ricerca, all'hardware e al software idonei, per cercare le migliori prove disponibili nel nostro ambito disciplinare? Abbiamo memorizzato i link alle risorse più importanti? Potreste anche misurare il tempo impiegato nelle fasi del processo della vostra ricerca: localizzare una risorsa, avviare la ricerca, digitare una domanda, trovare la risposta, ecc. Quale di queste fasi del processo potete velocizzare o rendere più efficiente? Se abbiamo incominciato a cer-

care da soli, stiamo trovando utili prove esterne da un'ampia gamma di fonti e stiamo diventando più efficienti nella nostra ricerca? Stiamo usando le espressioni MeSH,\* un thesaurus,\*\* i limitatori di ricerca<sup>#</sup> e il testo libero con sintassi specifica, nelle ricerche in MEDLINE? Stiamo usando filtri di ricerca validati, quando usiamo MEDLINE?

Un modo efficiente per valutare le nostre abilità di ricerca consiste nel chiedere a bibliotecari o ad altri colleghi esperti di ripetere una ricerca che abbiamo già svolto e, quindi, confrontare le annotazioni, sia sulla strategia di ricerca sia sull'utilità delle prove che abbiamo trovato. Facendo così, trarremo un triplo beneficio: dalla valutazione in sé, dall'opportunità di apprendere come migliorare e dalle prove ulteriori trovate sul quesito clinico che ci aveva indotto a svolgere la ricerca.

Potrebbe essere utile consultare la più vicina biblioteca sanitaria per un corso personalizzato, così da poter raggiungere il livello di esperienza di cui abbiamo bisogno per questa seconda fase di pratica dell'EBM. Potremmo anche persuadere uno dei bibliotecari a entrare a far parte del nostro gruppo clinico: un modo straordinario per incrementare la nostra competenza!

## VALUTARE LA NOSTRA PERFORMANCE NELLA VALUTAZIONE CRITICA

La tabella 8.3 elenca alcune domande per esaminare come ce la stiamo cavando nella valutazione critica delle prove. Compriamo effettivamente una tale valutazione?

In caso contrario, possiamo identificare le barriere che si oppongono alla nostra performance e abatterle? Ancora una volta,

\* Sistema di vocabolario medico standardizzato di PubMed (MeSH, Medical Subject Headings) [N.d.T.].

\*\* Ovvero un repertorio terminologico [N.d.T.].

<sup>#</sup> Opzioni che limitano la ricerca per tipi di documento, per date di pubblicazione, per tipologie di record nei database, ecc.; si contrappongono agli *espansori* di ricerca [N.d.T.].

**Tabella 8.3** - Autoverifica critica delle prove quanto alla validità e alla potenziale utilità

1. Sto effettivamente compiendo una valutazione critica delle prove esterne?
2. Sta diventando più facile per me applicare i criteri per la valutazione critica?
3. Sto diventando più accurato ed efficiente nell'applicare alcuni degli strumenti per la valutazione critica (per esempio, rapporti di verosimiglianza, NNT e simili)?
4. Sto preparando dei riassunti delle valutazioni?

potremmo scoprire che lavorare come membri di un gruppo (come quelli dei vari tipi di journal club che abbiamo presentato nel capitolo 7) non solo ci può essere d'aiuto, ma ci può anche offrire un riscontro relativo alla nostra performance.

La maggior parte degli operatori clinici rileva che la valutazione critica della maggior parte degli articoli diventa più facile con il passare del tempo, ma osserva che uno o due continuano a dar luogo a confusione. Anche in questo caso, siamo di fronte a una situazione in cui lavorare in un gruppo (perfino in gruppi "virtuali") può permettere di identificare e di risolvere rapidamente tale confusione. Possiamo quindi andare avanti a considerare se stiamo diventando più efficienti e accurati nell'applicare alcune delle misure dell'effetto (come i rapporti di probabilità, l'NNT e concetti simili). Ciò può essere fatto confrontando i nostri risultati con quelli di colleghi che stanno valutando la nostra stessa prova, oppure prendendo i dati grezzi da un articolo riassunto in una delle riviste di secondo livello (le revisioni sistematiche), completare i calcoli e quindi confrontarli con le conclusioni dell'abstract.

Infine, al livello più avanzato, stiamo creando dei riassunti delle nostre valutazioni? Potremmo servirci del software CAT-Maker per formulare questi riassunti, oppure potremmo creare noi stessi un nostro modello per conservare le valutazioni. Pensiamo che CATMaker sia un utile strumento di insegnamento, sep-

pur troppo complicato per l'uso nella pratica clinica; in questo campo, preferiamo produrre versioni abbreviate delle nostre valutazioni, basate su un modello semplice, che comprende la citazione dello studio, il problema clinico di base, una descrizione di due righe del metodo seguito nella ricerca e una breve tabella riassuntiva dei risultati.

#### VALUTARE LA NOSTRA PERFORMANCE NELL'INTEGRARE LE PROVE E I VALORI DEL PAZIENTE

Nella tabella 8.4 sono elencati alcuni elementi di autovalutazione delle nostre capacità di integrare la valutazione critica con la nostra esperienza clinica e di applicare i risultati alla pratica. Non sorprende che la tabella cominci con la domanda se davvero stiamo integrando la nostra valutazione critica con la nostra attività pratica. Poiché gli sforzi che abbiamo compiuto nelle precedenti tre fasi sono, in gran parte, sprecati se non riusciamo a portare a termine questa quarta fase, nel caso in cui la risposta sia negativa dobbiamo guardare dentro noi stessi e attuare alcuni importanti cambiamenti su come usare il nostro tempo e le nostre energie. Ancora una volta, parlare con un collega più esperto che possa seguirci, oppure far parte di un gruppo, potrebbe aiutarci a superare la difficoltà, così come potrebbe esserci utile partecipare a un seminario sull'EBM. Una volta avviato il processo, possiamo chiederci se

**Tabella 8.4** - Autovalutazione dell'integrazione tra valutazione critica ed esperienza clinica, per applicare i risultati alla pratica clinica

1. Sto effettivamente integrando la mia valutazione critica nella pratica?
2. Sto diventando più accurato ed efficiente nell'adattare alcune delle misure di valutazione critica ai bisogni dei miei singoli pazienti (probabilità pre-test, NNR/f, ecc.)?
3. Posso spiegare (e risolvere) i disaccordi tra le decisioni gestionali nei termini di tale integrazione?

stiamo diventando più accurati ed efficienti nell'adattare alcune delle misure della valutazione critica in modo da soddisfare le esigenze dei nostri singoli pazienti. Siamo stati in grado di trovare o comunque di calcolare le probabilità pre-test appropriate ai nostri pazienti e alle malattie che comunemente rileviamo in essi?

Stiamo migliorando la nostra abilità di adattare misure quali l'NNT tenendo conto del valore di "f" dei nostri pazienti? Un modo per valutare il crescere della nostra abilità in questo campo è quello di verificare se possiamo servircene per spiegare (e, magari, risolvere!) eventuali disaccordi sulle decisioni relative al trattamento. Possiamo fare ciò assieme ai nostri colleghi durante l'attività clinica oppure insieme ai tirocinanti, durante l'attività didattica.

#### LA NOSTRA PRATICA STA MIGLIORANDO?

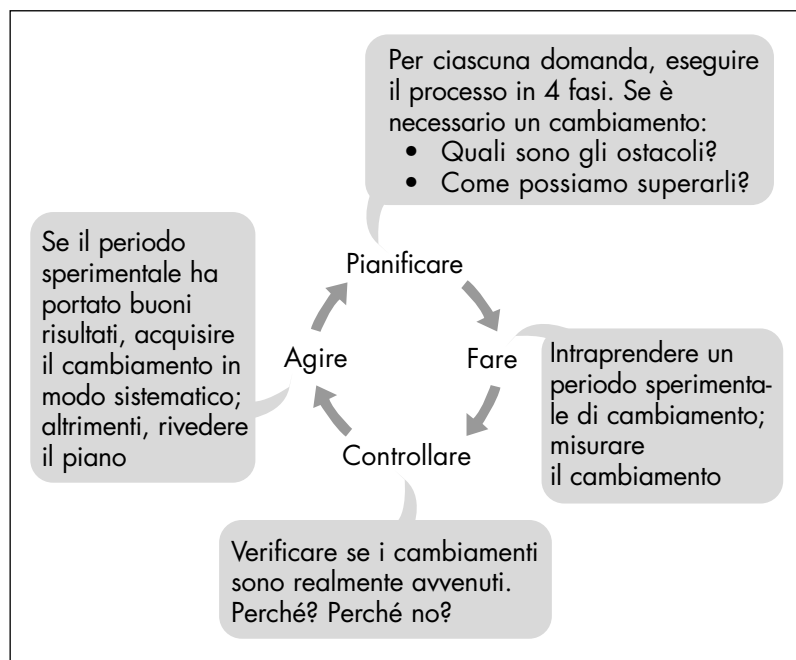
Sebbene un'autovalutazione di successo al livello precedente sia motivo di grande soddisfazione e di orgoglio per qualsiasi operatore clinico, potremmo cercare di andare ancora più avanti, chiedendoci se quanto abbiamo appreso si sia tradotto in una pratica clinica migliore (tabella 8.5). Un utile strumento per fare ciò è il ciclo PDCA:<sup>\*</sup> *plan, do, check, act* (pianificare, fare, controllare, agire), sviluppato per il miglioramento della qualità (la figura 8.1

#### **Tabella 8.5** - Autovalutazione del mutamento nel comportamento clinico

1. Quando l'emergere di nuove prove induce all'attuazione di un mutamento della pratica, identifico le barriere che si oppongono a tale cambiamento?
2. Ho eseguito dei controlli, per esempio, delle verifiche della mia performance diagnostica, terapeutica e di altri elementi legati all'EBM?

<sup>\*</sup> Conosciuto anche come ciclo di Deming [N.d.T.].

**Figura 8.1** - Il ciclo “pianificare, fare, controllare, agire” per valutare come pratichiamo la medicina basata sulle prove di efficacia



presenta una versione adattata all'uso nel caso dell'EBM). La fase del “pianificare” ha inizio con i quattro stadi del domandare, cercare, valutare e applicare. Essa richiede, inoltre, che teniamo conto di eventuali barriere che potrebbero opporsi alla nostra attività pratica. Abbiamo bisogno di nuove abilità, attrezzature, processi organizzativi o di un sistema di ausilio mnemonico? Per esempio, in uno dei nostri studi, abbiamo deciso che i pazienti diabetici dovessero essere sottoposti a controlli annuali dei piedi, tra cui il test del monofilamento. A questo scopo, avevamo bisogno dei monofilamenti, delle capacità di utilizzarli in modo affidabile e di un campo specifico nei nostri software per l'inserimento del dato nel modulo di controllo annuale che consegniamo ai nostri



pazienti come promemoria. Il risultato è stato la riduzione del 50% degli invii presso specialisti per il problema podiatrico.

Dopo avere pianificato “che cosa fare”, dobbiamo farlo. Inoltre, una volta attuato il cambiamento, potremmo voler verificare che esso si sia realmente manifestato (qui, talvolta, abbiamo delle sorprese!). I controlli possono comprendere verifiche formali della nostra pratica clinica, che possono essere importanti per due ragioni. In primo luogo, esse ci dicono come stiamo lavorando individualmente, in quanto operatori clinici. In secondo luogo, cosa ancor più importante, esse spesso prevedono strategie particolari, come un riscontro individualizzato, che può avere un effetto assai positivo sulla nostra performance clinica. Se non consideriamo che questa sia una buona ragione per sottoporsi a una verifica (audit) clinica, un incentivo in tal senso è dato dal fatto che molte organizzazioni professionali offrono crediti ECM (educazione continua in medicina) a chi vi si sottopone.

Gli audit possono essere condotti a vari livelli di complessità; molti ospedali sono dotati di commissioni ben strutturate di verifica (o di miglioramento della qualità) con personale a tempo pieno. Poiché questo libro è rivolto a operatori clinici singoli, non daremo spazio agli audit eseguiti a tali livelli organizzativi più elevati.\* Piuttosto, ci concentreremo sulle verifiche che possono essere attuate da singoli operatori clinici e dai loro gruppi. Le verifiche della pratica clinica sono spesso eseguite a livello locale, regionale o nazionale e mirano a modificare i comportamenti dei medici a tali livelli. Diversi metodi si sono rilevati efficaci, tra questi: dettagliate lezioni accademiche, pareri di esperti riconosciuti e ausili mnemonici elettronici. Come abbiamo osservato sopra, non è questo l'argomento principale del libro; per una sua trattazione, rimandiamo a un recente volume curato da Dave Davis e colleghi.\*\*

\* Gray M. Evidence-based health care. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1997.

\*\* Davis D, Barnes B, Fox F, eds. The continuing professional development of physicians: from research to practice. Chicago: AMA, 2003.

Se la verifica mostra che siamo cambiati, possiamo festeggiare e, magari, cercare di migliorare ancora. Se non siamo cambiati, anziché recriminare, dovremmo chiederci quali siano i problemi da risolvere e le barriere da rimuovere. In questo modo, rientriamo nel ciclo con un nuovo piano.

#### IN QUALE MISURA LA NOSTRA PRATICA CLINICA È BASATA SULLE PROVE DI EFFICACIA?

Diversi gruppi clinici hanno considerato la misura in cui la pratica clinica è basata sulle prove di efficacia. Il motivo che li spinge è l'“opinione convenzionale” che solo il 20% circa dell'assistenza clinica sia basata su solide prove scientifiche.\* Uno dei primi studi fu effettuato nel servizio clinico di David Sackett a Oxford, in cui, al momento della dimissione, del decesso o della decisione di proseguire il ricovero, alla fine del mese di verifica, ciascun caso clinico fu discusso in un incontro del personale, arrivando a un giudizio all'unanimità sulla diagnosi principale (la malattia o la sindrome interamente responsabile – nel caso di diagnosi multipla, quella maggiormente responsabile – del ricovero in ospedale) e sull'intervento principale (il trattamento o altri interventi che rappresentino i più importanti tentativi per perseguire la guarigione, alleviare il decorso o comunque gestire il caso, in rapporto alla diagnosi principale). Era quindi delineato l'intervento principale, con riferimento sia a un “manuale EBM di rapida consultazione” tenuto dallo specialista sia ad altre fonti (testi di medicina, ricerca elettronica in database informatici della letteratura pubblicata).

Tali interventi erano classificati in tre categorie. Nella prima, figuravano gli interventi il cui valore (o assenza di valore) era confermato da uno o più RCT o, meglio ancora, da una revisione sistematica di RCT. Nella seconda, figuravano gli interventi la cui validità è tanto palese che la necessità di studi è ammessa unanimemen-

\* Nel 1963, la stima era del 9,3%. *Med Care* 1963; 1: 10-6.

te come non necessaria (e, se gli studi comportassero l'uso di placebo, non eticamente ammissibile). Nella terza categoria, infine, figuravano interventi di uso comune che non potevano rientrare nei due precedenti criteri. Dei 109 pazienti curati in quel mese, 90 (82%) furono considerati, in base ai criteri predisposti, sottoposti a interventi basati sulle prove di efficacia.

Gli interventi principali per il 53% dei pazienti erano basati su uno o più studi randomizzati e controllati o su revisioni sistematiche relative a indagini sperimentali. Un ulteriore 29% dei pazienti era stato sottoposto a interventi unanimemente considerati come basati su dati non sperimentali convincenti e il 18% era stato sottoposto a terapie specifiche sintomatiche e di supporto, senza una prova sostanziale che esse fossero superiori ad altri interventi o all'assenza di interventi.

Questa verifica ha confermato che la medicina generale, nei pazienti ricoverati, può essere basata sulle prove di efficacia; verifiche simili sono state condotte, dopo di allora, in diversi contesti nel mondo e in molte diverse discipline cliniche, fra cui la chirurgia generale, l'ematologia, la pediatria, l'assistenza di base, l'anestesiologia e la psichiatria. La verità è che la maggior parte dei pazienti che ci troviamo di fronte presenta uno dei pochi problemi più diffusi, mentre i problemi rari sono sottilmente distribuiti fra molti pazienti. Ne consegue che la ricerca delle prove riguardanti i problemi comuni offre una ricompensa maggiore e più utile al nostro sforzo, rispetto alle infruttuose ricerche di prove concernenti problemi che potremmo incontrare una volta ogni dieci anni.

Il fatto che questi studi abbiano trovato prove per gli interventi più comuni ha confermato la fattibilità della pratica clinica basata sull'EBM. Il punto chiave per i lettori di questo libro consiste nel riconoscere come tali verifiche non soltanto riguardano argomenti clinici fondamentali per offrire assistenza di alta qualità basata sulle prove di efficacia, ma forniscono un punto di vista per la formazione quotidiana, aiutando ciascun membro del gruppo a tenersi aggiornato.

## VALUTARE LA NOSTRA PERFORMANCE COME DOCENTI

Possiamo anche essere interessati a valutare le nostre abilità di insegnare l'EBM, o un seminario o, ancora, un corso da noi tenuto. La tabella 8.6 elenca alcuni modi per valutare il nostro lavoro come docenti di EBM. Quando abbiamo scritto la nostra ultima prescrizione formativa (o quando essa è stata prescritta a noi)? Se ciò non è avvenuto, perché? Aiutiamo i nostri allievi a imparare come rispondere alle domande (articolate nelle quattro parti)? Insegniamo e mostriamo in pratica le nostre abilità di ricerca? Il nostro tempo potrebbe essere troppo limitato per permetterci di offrire questo addestramento in prima persona, ma possiamo trovare qualche aiuto per i nostri allievi e, inoltre, do-

**Tabella 8.6** - Autovalutazione nell'insegnamento della medicina basata sulle prove di efficacia

1. A quando risale la mia ultima prescrizione formativa?
2. Sto aiutando i miei allievi ad apprendere come formulare domande cui è possibile dare una risposta (in quattro parti)?
3. Inseriamo nell'attività quotidiana la formulazione di quesiti e le relative risposte?
4. I miei allievi scrivono prescrizioni formative per me?
5. Insegno, anche con l'esempio pratico, le abilità della ricerca (o accertandomi che i miei allievi le abbiano apprese)?
6. Insegno ed esemplifico in pratica le abilità di valutazione critica?
7. Insegno ed esemplifico in pratica la preparazione di riassunti delle valutazioni?
8. Insegno ed esemplifico in pratica l'integrazione delle migliori prove con la mia esperienza clinica e le preferenze dei miei pazienti?
9. Sto sviluppando nuovi modi per valutare l'efficacia del mio insegnamento?
10. Sto preparando nuovi materiali per l'insegnamento dell'EBM?

vremmo provare a metterli in contatto con i nostri bibliotecari locali (fra l'altro, come abbiamo già detto, se un bibliotecario può unirsi al nostro gruppo clinico, possiamo condividere con lui l'insegnamento). Stiamo insegnando ed esemplificando in pratica le abilità di valutazione critica, nonché la produzione di riassunti di valutazione? Stiamo insegnando ed esemplificando in pratica l'integrazione delle migliori prove di efficacia con la nostra esperienza clinica e con le preferenze del nostro paziente? Stiamo sviluppando nuovi modi per valutare l'efficacia del nostro insegnamento? Particolarmente importante è, in questo caso, creare e adoperare strategie per ottenere un riscontro dai nostri studenti e tirocinanti relativamente alle nostre abilità e alla nostra performance nella pratica e nell'esempio di come servirsi dell'EBM. Infine, stiamo sviluppando nuovi materiali per l'insegnamento dell'EBM?

Un modo molto utile per valutare la nostra performance consiste nel chiedere un riscontro a qualche collega di prestigio. Possiamo invitare i colleghi a unirsi al nostro gruppo clinico per guardare un video relativo alla nostra performance clinica e discuterne in un secondo tempo, offrendoci la possibilità di imparare assieme. Potremmo, infine, cercare un seminario sull'EBM per affinare ulteriormente le nostre abilità.

## **Valutazione delle strategie per insegnare le fasi della medicina basata sulle prove di efficacia**

Le organizzazioni professionali e le facoltà di medicina hanno spostato la loro attenzione dal "se" insegnare l'EBM a "come" insegnarla. Potremmo, dunque, essere interessati a valutare come è insegnata l'EBM in un corso o in un seminario. La sezione successiva riassume le prove sulle strategie dell'insegnamento degli elementi dell'EBM. Per la nostra trattazione ci serviremo del formato PICO (*patients, intervention, control maneuver, outcomes*, ovvero "paziente", "intervento", "attività di controllo" ed "esito").

## CHI SONO I "PAZIENTI"?

Chi sono i destinatari e fruitori ultimi dei nostri quesiti clinici? Possono essere facilmente identificati due gruppi: gli operatori clinici che praticano l'EBM e i pazienti sottoposti alle loro cure. Si stanno accumulando prove legate all'effetto dell'EBM sugli studenti e sugli operatori sanitari. Tali prove variano dalle revisioni sistematiche sull'addestramento nelle abilità legate all'EBM, fino a ricerche qualitative che descrivono le esperienze di chi pratica l'EBM e le barriere incontrate alla sua attuazione. Vi sono, invece, poche prove riguardanti l'effetto dell'EBM sull'assistenza ai pazienti o sulle loro percezioni dell'assistenza, ma constatiamo che tali esiti incominciano ad essere presi in considerazione.

## QUAL È L'INTERVENTO (E L'ATTIVITÀ DEL SUO CONTROLLO)?

Gli studi sull'effetto dell'insegnamento dell'EBM sono difficili da condurre, poiché non soltanto richiederebbero campioni di grandi dimensioni e lunghi periodi di follow-up, ma anche perché non è eticamente ammissibile istituire un gruppo di controllo di medici cui sia consentito di avere un bagaglio culturale datato e di divenire ignoranti relativamente alle prove in grado di salvare la vita dei malati, che, invece, sarebbero accessibili e note agli operatori clinici del gruppo sperimentale il quale si avvarrebbe delle metodologie legate all'EBM. Parimenti, sarebbe difficile che i medici accettassero di effettuare interventi didattici basati sulla carenza di prove!

In molti studi sull'impatto dell'EBM, l'intervento si è dimostrato difficile da definire. Non è chiaro, infatti, quale dovrebbe essere la "dose" o la "formulazione" appropriata. Alcuni studi si servono di un approccio alla pratica clinica, mentre altri prendono in esame le distinte "microabilità" dell'EBM, come la ricerca in MEDLINE o la valutazione critica. In realtà, una recente revisione relativa a corsi di laurea orientati all'EBM ha reperito 18 report su tali *curricula*, ma i corsi, più comunemente, sono risul-

tati orientati alle abilità di valutazione critica, in molti casi, ad esclusione delle altre abilità legate all'EBM.<sup>1</sup> Inoltre, alcuni studi hanno preso in esame seminari della durata di 90 minuti, mentre altri hanno incluso corsi della durata di settimane o di mesi. Sebbene l'introduzione dell'EBM nei programmi pre- e post-laurea sia in corso, la difficoltà consiste nel dimostrare preliminarmente e con solide prove che tali mutamenti ottengono risultati positivi. Inoltre, sebbene tali difficoltà siano state raramente considerate o incontrate da chi ha preparato i nuovi *curricula*, noi nondimeno le abbiamo ricercate in quest'area.

### QUALI SONO GLI ESITI PERTINENTI?

Gli interventi efficaci legati all'EBM produrranno un ampio ambito di esiti. I mutamenti delle conoscenze e delle abilità degli operatori clinici sono relativamente facili da individuare e da dimostrare. I mutamenti dei loro comportamenti e della loro mentalità sono più difficili da confermare. Inoltre, come si è già detto, i mutamenti degli esiti clinici sono ancor più difficili da individuare. Di conseguenza, le indagini che dimostrano una migliore sopravvivenza del paziente, quando la pratica clinica è basata sulle prove di efficacia (e peggiore in caso contrario), sono attualmente limitate agli studi di coorte relativi alla "ricerca sugli esiti", descritti nell'*Introduzione* a questo libro.

Come si è già detto, l'intervento si è dimostrato difficile da definire e, come risultato, è difficile anche la dimostrazione dell'eventuale raggiungimento degli scopi dell'intervento stesso. Nell'*Introduzione* abbiamo sottolineato che non tutti gli operatori clinici desiderano o necessitano imparare la pratica di tutte le cinque fasi dell'EBM. Abbiamo esposto tre possibili metodi per la pratica dell'EBM, ovvero le modalità "produttiva", "strumentale" e "imitativa". Nella prima, si seguono tutte e cinque le fasi dell'EBM, mentre, nella seconda, le principali attività riguardano la ricerca e l'applicazione delle prove già valutate. Nella modalità "imitativa", infine, gli operatori

cercano i consigli dei colleghi che praticano l'EBM. Sebbene tutti noi lavoriamo secondo più d'una di tali modalità, in base ai momenti e alle situazioni, la nostra attività globale ricadrà principalmente in una di tali categorie. La maggior parte degli operatori clinici pensa di ricadere nella categoria "strumentale"; infatti, le indagini mostrano che solo il 5% di loro ritiene che l'apprendimento delle cinque fasi dell'EBM sia il metodo più appropriato per spostarsi dall'ambito della medicina basata sulle opinioni a quello della medicina basata sulle prove di efficacia.<sup>2</sup> I vari corsi in cui si insegna l'EBM, i seminari e le attività simili, devono, pertanto, affrontare le necessità dei differenti allievi. Una sola misura non va bene per tutti! E, parimenti, se è necessaria una valutazione formale dell'attività formativa, gli strumenti usati per valutare se abbiamo aiutato i nostri allievi a raggiungere i loro scopi riflettono i differenti scopi di ciascuno. Vi sono molti questionari mostratisi utili nella valutazione delle conoscenze e delle abilità riguardanti l'EBM, ma dobbiamo ricordare che i discenti, le conoscenze e le abilità prese in considerazione da tali strumenti possono non essere simili a quelli che ci interessano.\*

È necessario osservare che sono stati introdotti nell'uso metodi innovativi di valutazione, a mano a mano che l'attenzione si sposta dalla valutazione, non solo delle conoscenze e delle abilità dell'EBM, ma anche dei comportamenti, della mentalità e degli esiti clinici. Per esempio, in uno studio che valutava un *curriculum* EBM nell'ambito un programma di formazione nella medicina di base, per documentare l'interazione tra medico e paziente sono state effettuate delle videoregistrazioni. Queste sono state poi analizzate, per rilevarne il contenuto, sotto il profilo dell'EBM.<sup>3</sup> Inoltre,

\* Invitiamo coloro che fossero interessati a una trattazione ulteriore della valutazione dell'EBM a dare un'occhiata al nostro sito web in cui si forniscono informazioni sui gruppi coinvolti in diverse attività nel settore, come *SGIM-EBM Task Force* che sta creando una raccolta di elementi di valutazione legati all'EBM, fra cui dettagli concernenti le caratteristiche misurabili.



le aree EBM-OSCE\* sono divenute di uso comune, in molte facoltà mediche e nei programmi di tirocinio. Infine, alcuni studi attualmente in corso sono volti a misurare gli esiti clinici.

### ***1. Effetti delle strategie di insegnamento sulle abilità di ricerca***

Diversi studi hanno mostrato che è possibile migliorare le abilità di ricerca. Un'indagine randomizzata eseguita in studenti del primo anno di medicina a Oxford ha mostrato che una sessione di tre ore sulla formulazione dei quesiti e sulla ricerca in database ha prodotto un significativo miglioramento della qualità delle prove reperite.<sup>4</sup> L'impossibilità di controllare che gli studenti acquisiscano tali capacità mediante la semplice "diffusione" significa che esse devono essere apprese in modo formale. Si è rilevato, infine, tramite un follow-up, che nei programmi di formazione post-laurea i miglioramenti nelle capacità di ricerca in MEDLINE sono conservati a distanza di nove mesi.<sup>5</sup>

### ***2. Effetti delle strategie di insegnamento sulle abilità di valutazione critica***

Una revisione di sette studi che hanno valutato i corsi in cui si insegnano le abilità di valutazione critica ha mostrato un maggior profitto in termini di conoscenze (accertato con un test scritto) da parte degli studenti.<sup>6</sup> I laureati hanno mostrato un incremento minore delle loro conoscenze a seguito del corso di valutazione critica.<sup>7</sup> Questo studio (n. = 44) ha rilevato che un corso di valutazione critica portava a un aumento di tale abilità nel gruppo di intervento in confronto al gruppo di controllo. Nessuno studio ha mostrato che tali corsi inducano un aumento del ricorso alla letteratura medica o del tempo dedicato alla lettura.

### ***3. Effetti delle strategie di insegnamento sul processo decisionale***

Un programma destinato agli studenti non ancora laureati, che adottava un insegnamento, circa la diagnosi e la terapia, orien-

\* OSCE = *objective structured clinical examination*, esame clinico strutturato e obiettivo [N.d.T.].

tato ai problemi e autodiretto, ha mostrato di indurre nei soggetti sperimentali più decisioni (e di migliore qualità), che i soggetti erano, poi, meglio in grado di sostenere, rispetto ai loro colleghi formati secondo un programma più convenzionale.<sup>8</sup> I laureati provenienti da una facoltà in cui si adotta l'approccio orientato ai problemi sono stati trovati più aggiornati nella conoscenza del trattamento dell'ipertensione rispetto ai laureati formati con un *curriculum* tradizionale.<sup>9</sup> Da un'analisi *before-and-after* su un intervento EBM multicomponente, comprendente l'insegnamento di abilità dell'EBM e l'offerta di risorse elettroniche agli specialisti e al personale medico di un ospedale generale di distretto, è risultato che l'intervento aveva migliorato significativamente gli schemi della pratica clinica basata sulle prove di efficacia.<sup>10</sup> Inoltre, una recente *Cochrane Review* ha rilevato che l'ECM tradizionale, didattica, non comportava mutamenti del comportamento clinico.<sup>11</sup> Per contro, gli approcci attivi centrati sull'allievo si sono rivelati più efficaci.

Sono in crescita i report che descrivono il "ringiovanimento" di eventi formativi tradizionali mediante l'orientamento basato sulle prove di efficacia; inoltre, alcuni case report e uno studio sui programmi di tirocinio negli Stati Uniti hanno concluso che fattori determinanti per la costante ed elevata partecipazione ai journal club sono la frequenza obbligatoria, l'insegnamento delle abilità di valutazione critica che ponga l'accento sulla letteratura di primo livello, l'indipendenza dalla facoltà e (ovviamente) la gratuità!<sup>12 13</sup> Infine, la ricerca qualitativa ha confermato che l'insegnamento e l'apprendimento della valutazione critica sono gradevoli, un fatto che non deve essere sottostimato nella vita lavorativa!

Per coloro che sono arrivati a leggere fin qui: abbiamo finito! Speriamo che abbiate gradito questo libro e le risorse che lo corredano; apprezzeremo i vostri suggerimenti su come renderlo più utile e più gradevole.

Grazie a tutti.

## Bibliografia

1. Green ML. Graduate medical education training in clinical epidemiology, critical appraisal and evidence-based medicine: a critical review of curricula. *Acad Med* 1999; 74: 686-94.
2. McColl A, Smith H, White P, Field J. General practitioner's perceptions of the route to evidence-based medicine: a questionnaire survey. *BMJ* 1998; 315: 361-5.
3. Ross R, Verdick A. Introducing an evidence-based medicine curriculum into a family practice residency: is it effective? *Acad Med* 2003; 78: 412-7.
4. Rosenberg W, Deeks J, Lusher A et al. Improving searching skills and evidence retrieval. *J R Coll Physicians London* 1998; 328: 557-63.
5. Smith CA, Ganschow P, Reilly BM et al. Teaching residents evidence-based medicine skills. *J Gen Intern Med* 2000; 15: 710-5.
6. Norman G, Shannon SI. Effectiveness of instruction in critical appraisal skills: a critical appraisal. *CMAJ* 1998; 158: 177-81.
7. Parkes J, Hyde C, Deeks J, Milne R. Teaching critical appraisal skills in health care settings. *Cochrane Library*, Issue 4. Oxford: Update Software, 2003 (review updated 2001).
8. Bennett K, Sackett DL, Haynes RB et al. A controlled trial of teaching critical appraisal of the clinical literature to medical students. *JAMA* 1987; 257: 2451-4.
9. Shin JH, Haynes RB, Johnston M. Effect of problem-based, self-directed undergraduate education on lifelong learning. *CMAJ* 1993; 148: 969-76.
10. Straus SE, Ball C, McAlister FA et al. Teaching evidence-based medicine skills can change practice in a community hospital (under review).
11. Thomson O'Brien MA, Freemantle N, Oxman A et al. Continuing education meetings and workshops: effect on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Library*, Issue 4. Oxford: Update Software, 2003 (review updated 2000).
12. Sidorov J. How are internal medicine residency journal clubs organized and what makes them successful? *Arch Intern Med* 1995; 155: 1193-7.
13. Alguire PC. A review of journal clubs in postgraduate medical education. *J Gen Intern Med* 1998; 13: 347-53.



# APPENDICE 1. Intervalli di confidenza\*

## Inferenza statistica

Che cosa indica l'*intervallo di confidenza* (*confidence interval*, CI)? Il CI offre la misura del grado di precisione (o del grado di incertezza) dei risultati di uno studio, per poter effettuare delle inferenze circa la popolazione dei pazienti coinvolti. Una definizione rigorosamente esatta di CI 95% è che il 95% di tali intervalli conterrà il vero valore riferito alla popolazione considerata. Si perde poco con l'interpretazione meno "pura" di CI come "un ambito di valori entro i quali possiamo avere la sicurezza del 95% che si trovi il valore vero". L'uso del CI pone un chiaro accento sulla quantificazione dell'effetto, in contrasto diretto coi valori di  $p$ , che sono correlati all'approccio del test di significatività. Il valore di  $p$  non è una stima di una quantità, ma, piuttosto, una misura della forza probante rispetto all'ipotesi nulla dell'"assenza di effetto". Il valore di  $p$ , in sé, non ci dice nulla riguardo all'entità di una differenza, né, tanto meno, riguardo alla direzione di tale differenza. I valori di  $p$  non sono, dunque, esplicativi, quando ritrovati in articoli o abstract. Al contrario, i CI indicano sia le quantità cui siamo direttamente interessati, come il beneficio di un trattamento, sia la forza delle prove in gioco.<sup>1-3</sup> Essi hanno, dunque, una particolare importanza per i medici che praticano l'EBM.

\* Preparato per questo libro da Douglas G. Altman del Cancer Research UK Medical Statistics Group e del Centre for Statistics in Medicine, Oxford, UK.

La stima dell'approccio all'analisi statistica, esemplificato nel CI è volta a quantificare l'effetto di interesse (la sensibilità di un test diagnostico, il tasso di un evento di rilevanza prognostica, la riduzione del rischio relativo per un trattamento, ecc.), ma è anche volta a quantificare l'incertezza in tale effetto. Nella maggior parte dei casi, il CI è un ambito di stima quantitativa, entro il quale possiamo avere il 95% di sicurezza che risieda il vero valore. La convenzione di usare il valore del 95% è arbitraria, proprio come l'uso di  $p < 0,05$  come valore statisticamente significativo; infatti, i vari autori talora si servono di CI 90% o 99%. Si osservi che la parola "intervallo" è indicativa di un ambito di valori ed è, pertanto, singolare. I due valori che definiscono l'intervallo sono denominati "limiti di confidenza".

Il CI è un concetto basato sull'idea che un medesimo studio, eseguito su differenti campioni di pazienti, non giungerebbe a risultati identici e che tali risultati sarebbero approssimati al vero valore, il quale, però, resta ignoto. Il CI stima la "variazione del campione". Esso *non* riflette l'incertezza aggiuntiva derivante da altre cause; in particolare, il CI non si riferisce all'impatto delle perdite selettive nel follow-up, alla scarsa disponibilità dei soggetti nei confronti del trattamento, alle misure imprecise degli esiti, alla mancanza del *blinding* e così via. Il CI, dunque, sottoestima sempre la quantità totale di incertezza.

## Calcolare gli intervalli di confidenza

Di solito, il CI è calcolato in base alla stima osservata della quantità di interesse, come la differenza ( $d$ ) fra due proporzioni e l'errore standard (*standard error*, SE) della stima relativa a tale differenza. Un CI 95% approssimativo si ottiene con la formula  $d \pm 1,96 SE$ . Questa formula varierà in rapporto alla natura della misura dell'esito e alla copertura del CI. Per esempio, in uno studio su neonati, randomizzato e controllato con placebo, relativo al vaccino acellulare antipertosse,<sup>4</sup> 72 / 1670 (4,3%) neonati del

gruppo sottoposto a vaccinazione e 240 / 1665 (14,4%) neonati del gruppo di controllo hanno presentato la pertosse. La differenza nelle percentuali, nota come riduzione assoluta del rischio, è 10,1%. L'SE di questa differenza è 0,99%, così che il CI 95% è  $10,1\% \pm 1,96 \times 0,99\%$  e, pertanto, è compreso fra 8,2 e 12,0.

Nonostante questi approcci siano considerevolmente differenti fra loro dal punto di vista teorico, il CI e i test di significatività sono matematicamente molto correlati fra loro. Pertanto un valore "significativo" di  $p < 0,05$  corrisponderà a un CI 95% che esclude il valore indicativo dell'assenza di differenza; per esempio, questo valore è 0 per la differenza fra due medie o proporzioni e 1 per un valore di rischio relativo o di OR. L'equivalenza dei due approcci può non essere esatta in alcuni casi. L'opinione prevalente è che la stima, mediante il CI, sia l'approccio preferibile per riassumere i risultati di uno studio, ma i valori di CI e di  $p$  sono complementari e molti articoli li presentano entrambi.

L'incertezza (imprecisione) espressa da un CI è, in larga misura, correlata alla radice quadrata delle dimensioni del campione. Piccoli campioni offrono meno informazioni rispetto a campioni più ampi e il CI è corrispondentemente più ampio in un campione piccolo. Per esempio, un articolo in cui si confrontano le caratteristiche di tre test per la diagnosi dell'infezione da *Helicobacter pylori*<sup>5</sup> riferisce che la sensibilità del test del respiro con urea radiomarcata [<sup>14</sup>C]urea è pari a 95,8% (CI 95%, da 75 a 100). Sebbene la percentuale del 95,8% possa impressionare, il piccolo campione di 24 adulti con infezione da *Helicobacter pylori* significa che vi è un'incertezza considerevole in tale stima, come mostrato dall'ampio CI (il limite inferiore di 75% indica una performance molto inferiore rispetto alla stima di sensibilità del 95,8%). Se la medesima sensibilità fosse stata rilevata in un campione di 240 individui, il CI 95% sarebbe stato compreso tra 92,5 e 98,0, permettendo di avere molta maggiore fiducia, ovvero "confidenza", circa il fatto che il test presentasse un'elevata sensibilità.

Negli RCT, risultati non significativi (per esempio, quelli con  $p > 0,05$ ) si prestano in modo particolare a errori di interpretazio-

ne. I CI sono particolarmente utili in questi casi, in quanto mostrano se i dati sono compatibili con reali effetti utili clinicamente. Per esempio, in uno studio randomizzato volto a confrontare le tecniche di sutura manuali e quelle con cucitrice meccanica, nel caso di anastomosi dell'intestino crasso,<sup>6</sup> le infezioni delle ferite si verificavano nel 10,9% e nel 13,5% dei casi, rispettivamente ( $p = 0,30$ ). Il CI 95% per questa differenza di 2,6% è compreso fra -2 e +8. Perfino in questo studio su 652 pazienti rimane la possibilità che vi sia una modesta differenza nelle percentuali di infezione delle ferite tra le due procedure. In uno studio di piccole dimensioni, l'incertezza è maggiore. Sung et al.<sup>7</sup> hanno eseguito uno studio randomizzato per confrontare l'infusione di octreotide e la scleroterapia di emergenza in 100 pazienti con varici esofagee sanguinanti. I tassi osservati di emorragia erano pari all'84% nel gruppo sottoposto alla somministrazione di octreotide e del 90% nel gruppo sottoposto a scleroterapia, con un valore di  $p = 0,56$ . Si osservi che le percentuali relative al sanguinamento incontrollato erano simili a quelle relative alle infezioni delle ferite nello studio appena considerato. In questo caso, tuttavia, il CI 95% per la differenza del 6% nel trattamento è compreso tra -7 e +19. Questo intervallo è assai ampio in relazione alla differenza del 5% di interesse. È evidente che lo studio non può escludere un'ampia differenza di efficacia, così che la conclusione degli autori, e cioè che "l'infusione di octreotide e la scleroterapia sono ugualmente efficaci nel controllo delle emorragie da varici esofagee" non è certamente valida. Quando, come in questo caso, il CI 95% per la riduzione del rischio assoluto (ARR) arriva a zero, il CI per l'NNT è alquanto peculiare. L'NNT e il suo CI sono ottenuti prendendo i reciproci dei valori di ARR (e moltiplicandoli per 100 quando tali valori sono dati in forma percentuale). In questo caso, abbiamo un valore di  $NNT = 100/6 = 16,6$ , con un CI 95% compreso tra -14,3 e 5,3. Come osservato nella nota a piè di pagina "e" della tabella A1.1, questo CI rappresenta valori di NNT da 5,3 a infinito e valori di NNH da 14,3 a infinito.



Il CI può essere ricavato dalle più comuni stime o comparazioni statistiche.<sup>8</sup> Per gli RCT, queste comprendono differenze fra mezzi e proporzioni, rischi relativi, OR e NNT.<sup>9</sup> Similmente, i CI possono essere ricavati per tutte le principali stime che sorgono negli studi diagnostici: sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (sono semplici proporzioni) e rapporti di probabilità, come pure le stime derivate dalle metanalisi e dagli studi caso-controllo. Un software per PC che applica molti di tali metodi è disponibile insieme alla seconda edizione di *Statistics with Confidence*.<sup>8</sup> Macro per il calcolo di CI sono disponibili per Excel, SPSS e Minitab presso il sito [http://www.cardiff.ac.uk/medicine/epidemiology\\_statistics/research/statistics/newcombe/proportions/index.htm](http://www.cardiff.ac.uk/medicine/epidemiology_statistics/research/statistics/newcombe/proportions/index.htm).

## Stime multiple dell'effetto del trattamento

Sebbene i CI siano desiderabili per i risultati principali degli studi, essi non sono necessari per tutti i risultati. Inoltre, è importante che i CI si correlino al contrasto degli interessi clinici. Per esempio, nel controllare due gruppi, il CI appropriato è quello riferito alla differenza fra i due gruppi, come illustrato dagli esempi presentati sopra; non si tratta, dunque, dei CI specifici per ciascuno dei singoli gruppi. Non soltanto è inutile fornire CI separati per le stime in ciascun gruppo, ma una tale evenienza può decisamente portare fuori strada. Parimenti, per un confronto dell'effetto del trattamento in differenti sottogruppi, l'approccio corretto è quello di confrontare direttamente le due stime. Non è valido suggerire che un effetto del trattamento sia presente in solo uno dei sottogruppi, quando un CI esclude il valore indicante l'assenza di effetto e l'altro non lo fa.<sup>10</sup> I CI sono anche utili quando si considerano i risultati in sottogruppi multipli.

La figura A1.1 mostra i rischi relativi di eclampsia in sottogruppi di donne in uno studio randomizzato e controllato con placebo, relativo alla somministrazione di solfato di magnesio.<sup>11</sup> L'effetto del trattamento è chiaramente coerente nei sot-

Tabella A1.1 - SE e CI per alcune misure di interesse clinico

Misura clinica	SE	Calcolo tipico dell'SE e del CI <sup>a</sup>
<b>1. STUDI DI TERAPIA</b>		
A. <i>L'esito è un evento: un gruppo</i>		
In generale, $r$ eventi sono osservati in $n$ pazienti, così che la proporzione osservata è $p = r/n$ Nell'esempio $p = 24/60 = 0,4$ (o 40%).		
<b>Proporzione (tasso dell'evento in un gruppo)<sup>b</sup></b>	$SE = \frac{p \times (1 - p)}{n}$	Se $p = 24/60 = 0,4$ (o 40%): $SE = \frac{0,4 \times 0,6}{60} = 0,063$ (o 6,3%)
	dove $p$ è la proporzione e $n$ è il numero di pazienti	95% CI è $40\% \pm 1,96 \times 6,3\%$ o $27,6$ a $52,4\%$ <sup>b</sup>
B. <i>L'esito è un evento: confronto fra due gruppi<sup>c</sup></i>		
In generale, $r_1$ e $r_2$ eventi sono osservati in $n_1$ e $n_2$ pazienti nei due gruppi, così che le proporzioni osservate sono $p_1 = r_1/n_1$ e $p_2 = r_2/n_2$ . Nell'esempio $p_1 = 15/125$ (o 12%) e $p_2 = 30/120 = 0,25$ (o 25%) <sup>d</sup>		
<b>ARR</b>	$SE = \frac{p_1(1-p_1)}{n_1} + \frac{p_2(1-p_2)}{n_2}$	$ARR = p_2 - p_1 = 0,13$ (o 13%): $SE = \frac{0,12 \times 0,88}{125} + \frac{0,25 \times 0,75}{120} = 0,049$ (o 4,9%) 95% CI è $13\% \pm 1,96 \times 4,9\%$ , ovvero da 3,4% a 22,6% <sup>b</sup>

**NNT**

Non calcolato

$NNT = 100/ARR = 100/13 = 7,7$ ;  
 CI è ottenuto come reciproco di CI per ARR,  
 così che CI 95% è da 100/22,6  
 da 100/3,4 o da 4,4 a 29,4<sup>e</sup>

**RR**

$RR = p_1/p_2$

$RR = 0,12/0,25 = 0,48$  (48%);  $\log(RR) = -0,734$ ;

$$SE \text{ di } \log_e RR = \frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2} - \frac{1}{n_1} - \frac{1}{n_2}$$

$$SE \text{ di } \log_e RR = \frac{1}{15} + \frac{1}{30} - \frac{1}{125} - \frac{1}{120} = 0,289$$

95% CI per  $\log_e RR$  è  $-0,734 \pm 1,96 \times 0,289$ ,  
 ovvero da  $-1,301$  a  $-0,167$ ;  
 95% CI per RR è  $0,272$  a  $0,846$  o  $27,2\%$  a  $84,6\%$

**RRR**

Non calcolato

$RRR = 1 - RR = 1 - p_1/p_2 = 1 - 12/25 = 0,52$  (o 52%)  
 95% CI per RRR è ottenuto sottraendo il valore CI  
 per RR da 1 (o 100%), ovvero da  $0,154$  a  $0,728$   
 o da  $15,4\%$  a  $72,8\%$

**OR**

$$OR = \frac{r_1(n_2 - r_2)}{r_2(n_1 - r_1)}$$

$$OR = \frac{15 \times 90}{30 \times 110} = 0,409$$
;  $\log_e OR = -0,894$

$$SE \text{ di } \log_e RR = \frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2} - \frac{1}{n_1 - r_1} - \frac{1}{n_2 - r_2}$$

$$SE \text{ di } \log_e RR = \frac{1}{15} + \frac{1}{30} - \frac{1}{90} - \frac{1}{110} = 0,374$$

95% CI per  $\log_e OR$  è  $-0,894 \pm 1,96 \times 0,347$ ,  
 o da  $-1,573$  a  $-0,214$ ; 95% CI per OR è  
 da  $0,207$  a  $0,807$

(Segue)

(Segue) **Tabella A1.1**

Misura clinica	SE	Calcolo tipico dell'SE e del CI <sup>a</sup>
C. <i>L'esito è una misura</i>		
<b>Media</b>	Se $s$ è la deviazione standard (standard deviation, SD) di $n$ osservazioni, $SE = s / \sqrt{n}$	CI 95% è la media $\pm t \times SE$ Se la media = 17,2, $s = 6,4$ , $n = 38$ , allora $SE = 6,4 / \sqrt{38} = 1,038$ e CI 95% è $17,2 \pm 2,026 \times 1,038$ o da 15,1 a 19,3
<b>Differenza fra due medie</b>	Se $s_1$ e $s_2$ sono SD delle osservazioni $n_1$ e $n_2$ SE (diff) =	CI 95% è la differenza media $\pm t \times SE$ (differenza) Se la media <sub>1</sub> = 17,2, $s_1 = 6,4$ , $n_1 = 38$ , media <sub>2</sub> = 15,9, $s_2 = 5,6$ , $n_2 = 45$ , dunque la differenza fra le medie = $d = 17,2 - 15,9 = 1,3$ , $t = 1,99$ $SE(\text{diff}) = \frac{\sqrt{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}}{n_1 + n_2 - 2} \times \left( \frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right) = \frac{\sqrt{37 \times 6,4^2 + 44 \times 5,6^2}}{38 + 45 - 2} \times \left( \frac{1}{38} + \frac{1}{45} \right) = 1,317$ e CI 95% è $1,3 \pm 1,99 \times 1,317$ o da -1,32 a 3,92
<b>II. STUDI DIAGNOSTICI</b>		
A. <i>Una proporzione singola</i>		
In generale, $r$ diagnosi sono osservate in $n$ pazienti, così che la popolazione osservata è $p = r/n$ . Utilizzando la notazione del capitolo 3, la sensibilità è $a/(a+c)$ , la specificità è $d/(b+d)$ , il valore predittivo positivo è $a/(a+b)$ e il valore predittivo negativo è $d/(c+d)$ .		
L'esempio illustrativo proviene dalla tabella 3.3: la sensibilità è $731/809 = 90\%$ o 0,90 e la specificità è $1500/1770 = 85\%$ o 0,85; $p = 73/82 = 0,89$ (o 89%).		

**Sensibilità, specificità, valori predittivi**

$$SE = \frac{p \times (1 - p)}{n}$$

Per la sensibilità,  $p = 731/809 = 0,90$  (o 90%):

$$SE = \frac{0,90 \times 0,10}{809} = 0,0105 \text{ (o } 1,05\%)$$

dove  $p$  è la proporzione  
e  $n$  è il numero di pazienti

CI 95% è  $90\% \pm 1,96 \times 1,05\%$  o dal 87,9% al 92,1%<sup>b</sup>

**B. LR**

In generale, i rapporti di verosimiglianza per i risultati del test positivi o negativi sono, rispettivamente, ottenuti sia come  $LR+ = \text{sensibilità}/(1 - \text{specificità})$  e  $LR- = (1 - \text{sensibilità})/\text{specificità}$ .

**LR**

$$LR+ = [a/(a + c)]/[b/(b + d)]$$

$$LR- = [c/(a + c)]/[d/(b + d)]$$

$$LR+ = (731/809)/(270/1770) = 0,9/(1 - 0,85) = 6,0; \log_e(LR+) = 1,792;$$

$$SE \text{ di } \log_e LR+ = \frac{1}{a} + \frac{1}{b} \cdot \frac{1}{(a+c)} \cdot \frac{1}{(b+d)}$$

$$SE \text{ di } \log_e LR+ = \frac{1}{731} + \frac{1}{270} \cdot \frac{1}{809} \cdot \frac{1}{1770} = 0,0572;$$

$$SE \text{ di } \log_e LR- = \frac{1}{c} + \frac{1}{d} \cdot \frac{1}{(a+c)} \cdot \frac{1}{(b+d)}$$

CI 95% per  $\log_e LR+$  è  $1,792 \pm 1,96 \times 0,0572$ , ovvero da 1,680 a 1,904;

CI 95% per  $LR+$  è fra 5,37 e 6,71

Un approccio simile è usato per calcolare un CI per  $LR-$ .

(Segue)

**(Segue) Tabella A1.1**

<sup>a</sup> In generale, un intervallo di confidenza è ottenuto prendendo la stima di interesse e aggiungendo o sottraendo un multiplo dell'SE. Tranne che nel caso di medie o di differenze di medie, il multiplo è preso come un valore nell'ambito della normale distribuzione standard. Per un CI 95% il moltiplicatore è 1,96, per un CI 90% è 1,645 e per un CI 99% è 2,576. Per le proporzioni, questo è il metodo tradizionale cui si riferisce la nota "b". In alcuni casi, come avviene per RR (e RRR) e per OR, il CI è ottenuto per il logaritmo della quantità di interesse e i valori sono riportati all'antilogaritmo (nella tabella sono usati i logaritmi in base e).

<sup>b</sup> Il metodo illustrato è quello tradizionale. Esso funziona bene nella maggioranza dei casi, ma non è consigliabile quando le dimensioni del campione sono piccole e/o le proporzioni sono prossime allo 0% o al 100% (nel qual caso è possibile che il CI includa valori impossibili al di fuori dell'ambito 0% - 100%). Metodi più recenti sono consigliati sia per l'uso generale sia, specialmente, per i casi descritti. Si tratta di metodi troppo complessi per essere esposti qui; essi sono descritti nella voce bibliografica 8 e sono applicati nel software allegato a tale opera.

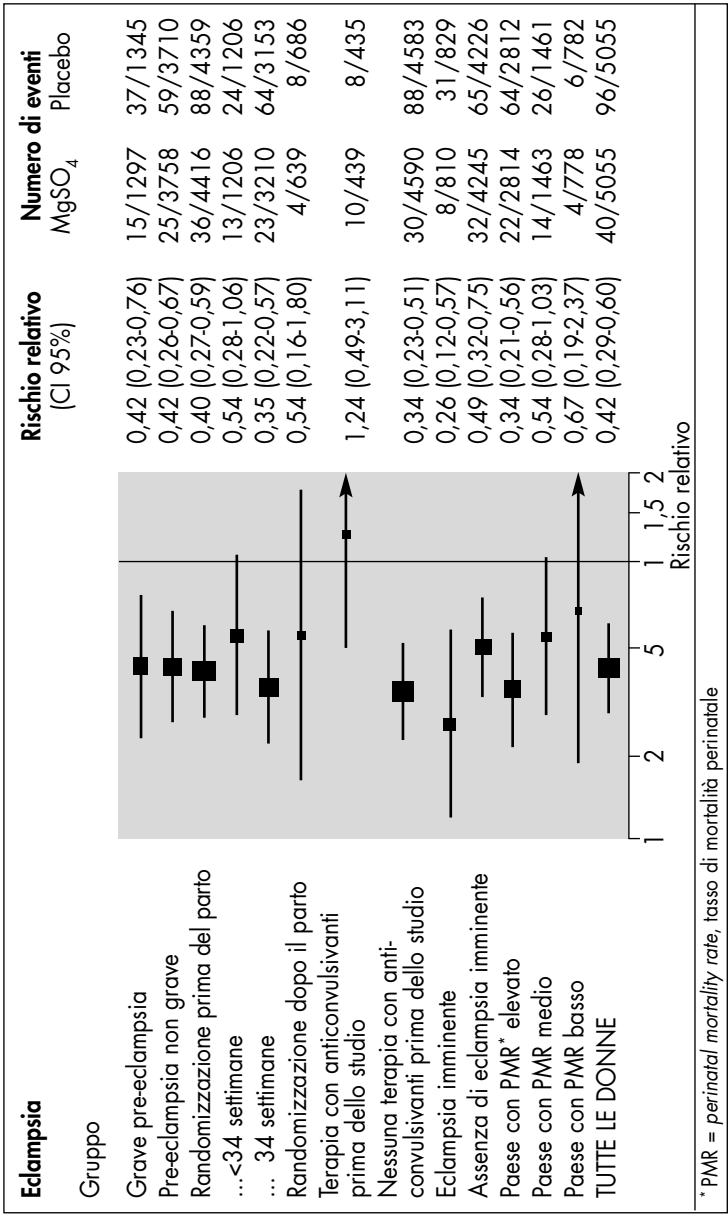
<sup>c</sup> Nell'uso fatto in questo libro,  $p_1$  corrisponde al tasso di eventi nel gruppo sperimentale (EER) e  $p_2$  al tasso di eventi nel gruppo di controllo (CER).

<sup>d</sup> I calcoli sopraindicati presuppongono che i confronti siano fatti fra due gruppi indipendenti. Per i CI derivati da dati accoppiati (per esempio, studi incrociati o studi caso-controllo accoppiati) come pure per i CI relativi ad altre statistiche (si veda la voce bibliografica 8).

<sup>e</sup> Quando il valore di ARR non è significativamente differente da zero, un limite del CI 95% è negativo. I reciproci danno il valore di NNT con un valore negativo, che corrisponde a un effetto dannoso. Noi possiamo scrivere il CI sia in termini di NNT sia di NNH. Per esempio, un CI 95% per un valore di ARR da -5% a 25%, dà un CI 95% per NNT 10, da 20 a  $\infty$  (infinito) e di NNT da 4 a  $\infty$ . Tuttavia, i valori inclusi in questo intervallo sono NNH da 20 a  $\infty$  e di NNT da 4 a  $\infty$ . Possiamo scrivere ciò come NNH = 20 a  $\infty$  rispetto a NNT = 4 (si vedano le voci bibliografiche 8 e 9).

<sup>f</sup> Il calcolo di un CI per una media (o per la differenza tra medie), significa che il moltiplicatore per un CI 95% non è 1,96, ma un valore della distribuzione t con  $n - 1$  o  $n_1 + n_2 - 2$  df (*degrees of freedom*, gradi di libertà) rispettivamente. Il valore appropriato di t si trova mediante tabelle statistiche o mediante un software. Con l'incremento di df, t si avvicina a 0,96. Per valori di df superiori a 40, si avvicina a 2.

**Figura A1.1** - Rischi relativi di eclampsia per sottogruppi di donne, in uno studio randomizzato concentrandamente la somministrazione di solfato di magnesio rispetto a un placebo, in donne con pre-eclampsia.<sup>11</sup>



\* PMR = perinatal mortality rate, tasso di mortalità perinatale

togruppi, tranne che in alcuni sottogruppi in cui gli eventi sono rarissimi.

Allo stesso modo, i CI sono elementi chiave del tipico grafico di sintesi di una revisione sistematica,\* chiamato *forest plot*.<sup>12</sup> La figura A1.2 mostra i risultati di 11 RCT su vaccini contro il rotavirus bovino in confronto al placebo, per la prevenzione della diarrea.<sup>13</sup> Il *forest plot* mostra il rischio relativo stimato di diarrea per ciascuno studio e i risultati combinati derivanti da una metanalisi (effetti random). In ciascun caso è mostrato un CI 95%.

## Significatività clinica

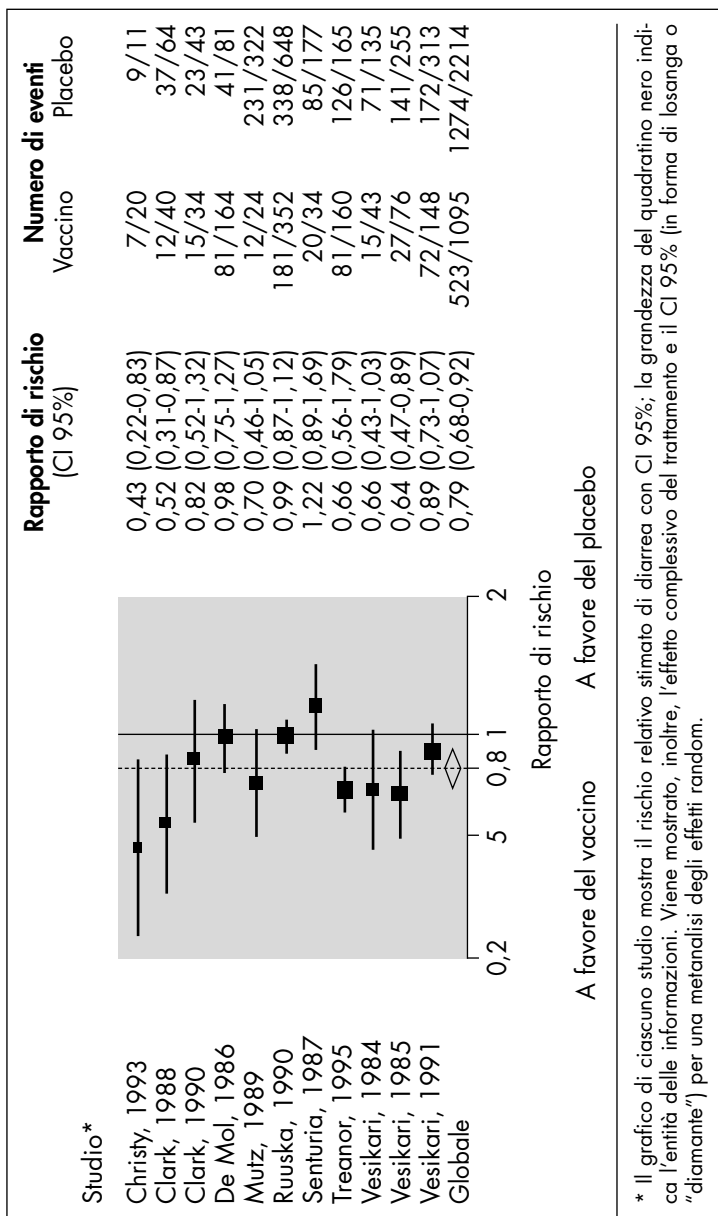
È stato trattato sopra l'errore di considerare l'assenza di significatività statistica come un'indicazione del fatto che due trattamenti siano ugualmente efficaci. È anche importante non considerare uguali la significatività statistica e l'*importanza clinica*. L'importanza clinica può essere chiamata in causa, quando il risultato è statisticamente significativo e gli effetti del trattamento valutato eccedono alcune entità previamente specificate (ciò può riferirsi alla grandezza usata nel calcolo delle dimensioni del campione). Un criterio più stretto consiste nel fatto che l'intero CI mostri benefici maggiori rispetto a un minimo specificato in precedenza.

Gli studi possono mostrare risultati statisticamente significativi o non significativi; clinicamente importanti oppure no. Nella figura A1.2 sono presentati quattro studi per i quali il CI complessivo è inferiore a 1 e che, dunque, apportano risultati statisticamente significativi ( $p < 0,05$ ): Christy (1993), Clark (1988), Treanor (1995) e Vesikari (1985). Assumendo che una differenza clinicamente importante sia la riduzione del 20% del rischio di diarrea ( $RR = 0,8$ ), tutte queste indagini hanno mostrato una riduzione stimata del rischio importante clinicamen-

\*In cui sono presentate singole linee orizzontali, ciascuna delle quali mostra il risultato di un singolo studio.



**Figura A1.2** - Forest plot che mostra i risultati di 11 studi randomizzati e controllati relativi al vaccino contro il rotavirus bovino in confronto al placebo, per la prevenzione della diarrea.<sup>13</sup>



te, ma solo nello studio di Treanor l'intero CI 95% è al di sotto di tale valore. Due altri studi, quelli di Mutz (1989) e Vesikari (1984) hanno mostrato risultati clinicamente importanti, ma statisticamente non significativi. Si osservi che i tre studi di Treanor (1995), Vesikari (1984) e Vesikari (1985) mostravano stime degli effetti del trattamento quasi identiche, ma ampiezze di CI differenti (che riflettevano le dimensioni del campione) e, pertanto, una differente solidità delle rispettive conclusioni riguardo sia alla significatività statistica sia all'importanza clinica, quando considerate singolarmente.

## Commento

I metodi più appropriati di analisi statistica e di presentazione devono essere, in gran parte, rimessi ai giudizi personali; nondimeno, sempre più riviste pongono come requisito, o richiedono agli autori, di utilizzare i CI nel presentare i reperti principali degli studi. Qualora gli autori non abbiano fornito i valori di CI, questi possono spesso essere calcolati usando altri risultati presentati nell'articolo. Sebbene l'oggetto di questa *Appendice* sia stato l'uso dei CI nell'ambito di studi randomizzati e controllati, i CI sono ugualmente importanti per tutti i tipi di studi.

L'adozione ampia dei CI negli articoli di ricerca medica è stata di grande beneficio ai fini di una più corretta comprensione delle prove esterne usate nell'EBM. Nondimeno, è frequente vedere autori che presentano i CI, ma li ignorano, quando devono interpretare i risultati delle proprie ricerche.<sup>14</sup> I lettori dovrebbero prendere nota dei CI indipendentemente da come gli autori interpretano i propri studi, calcolandoli da soli, nei casi in cui gli autori non li abbiano riportati.

## Bibliografia

1. Gardner MJ, Altman DG. Confidence intervals rather than p values: estimation rather than hypothesis testing. *BMJ* 1986; 292: 746-50.

2. Rothman KJ, Yankauer A. Confidence intervals vs. significance tests: quantitative interpretation. *Am J Public Health* 1986; 76: 587-8.
3. Bulpitt CJ. Confidence intervals. *Lancet* 1986; i: 494-7.
4. Trollfors B, Taranger J, Lagergard T et al. A placebo-controlled trial of a pertussis-toxoid vaccine. *N Engl J Med* 1995; 333: 1045-50.
5. Fallone CA, Mitchell A, Paterson WG. Determination of test performance of less costly methods of *Helicobacter pylori* detection. *Clin Invest Med* 1995; 18: 177-85.
6. Docherty JG, McGregor JR, Akyol AM, Murray GD, Galloway DJ. Comparison of manually constructed and stapled anastomoses in colorectal surgery. *Ann Surg* 1995; 221: 176-84.
7. Sung JY, Chung SCS, Lai C-W et al. Octreotide infusion or emergency sclerotherapy for variceal haemorrhage. *Lancet* 1993; 342: 637-41.
8. Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ, eds. *Statistics with confidence*, 2nd edn. London: BMJ Books, 2000 (including CIA software).
9. Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ* 1998; 317: 1309-12.
10. Altman DG, Bland JM. Interaction revisited: the difference between two estimates. *BMJ* 2003; 326: 219.
11. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The magpie trial: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877-90.
12. Lewis S, Clarke M. Forest plots: trying to see the wood and the trees. *BMJ* 2001; 322: 1479-80.
13. Soares-Weiser K, Goldberg E, Tamimi G, Pitan OC, Leibovici L. Rotavirus vaccine for preventing diarrhoea (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2. Chichester: Wiley, 2004.
14. Fidler F, Thomason N, Cumming G, Finch S, Leeman J. Editors can lead researchers to confidence intervals, but can't make them think: statistical reform lessons from medicine. *Psychol Sci* 2004; 15: 119-26.



## APPENDICE 2. Glossario

### I termini che probabilmente incontrerete nelle vostre letture cliniche

**Analisi costo-beneficio.** È un'analisi che stabilisce se il costo di un intervento ne valga il beneficio, misurando entrambi con la stessa unità di misura, di solito monetaria.

**Analisi costo-efficacia.** È un'analisi che misura il costo netto derivato dall'erogare un intervento e gli esiti conseguiti. Gli esiti sono misurati con la medesima unità di misura.

**Analisi costo-minimizzazione.** A parità di effetti sulla salute, sono tenuti in considerazione solo i costi di erogazione degli interventi e la scelta ricade sul più economico.

**Analisi costo-utilità.** Trasforma gli effetti di un trattamento sulla salute in preferenze personali del singolo paziente (utilità) e descrive il costo da sopportare per far fronte a un guadagno ulteriore in termini di qualità del tempo del paziente (ad esempio, il costo per ogni QALY, *quality-adjusted life-year*, aggiuntivo).

**Analisi decisionale clinica (*clinical decision analysis*, CDA).** L'applicazione di espliciti metodi numerici per quantificare la prognosi, l'efficacia del trattamento e i valori personali dei pazienti al fine di analizzare una decisione in condizioni di incertezza.

**Analisi *intention-to-treat*.** Metodo di analisi per gli studi clinici controllati in cui tutti i pazienti casualmente assegnati a uno dei trattamenti sono analizzati sulla base del gruppo cui sono stati assegnati, a prescindere dal fatto che abbiano completato o ricevuto quel trattamento. Ciò al fine di preservare la randomizzazione.

**Assistenza basata sulle prove di efficacia (*evidence-based health care*).** Estende i principi su cui si fonda la medicina basata sulle prove di efficacia a tutte le altre professioni sanitarie, incluse le funzioni amministrative (ufficio acquisti e management).

**Casistica.** Un articolo su un gruppo di pazienti che presentano un esito oggetto di studio. Non esiste un gruppo di controllo.

**Coorte iniziale.** Un gruppo di pazienti reclutati nell'imminenza dell'insorgere della malattia oggetto di studio.

**Effetti del trattamento.** Le riviste evidence-based (*Evidence-Based Medicine* e *ACP Journal Club*) hanno raggiunto un comune accordo su alcuni dei termini utilizzati per descrivere gli effetti sia positivi, sia negativi di una terapia. Li ripasseremo usando una sintesi di tre studi clinici randomizzati sul diabete, ciascuno dei quali, individualmente, ha dimostrato che una terapia intensiva a base di insulina, protratta negli anni, ha ridotto dal 38% al 13% il numero di pazienti nei quali si verificava un aggravamento della retinopatia, ha aumentato da circa il 30% al 60% il numero di pazienti con concentrazioni soddisfacenti di emoglobina  $A_{1c}$  e ha aumentato il numero dei pazienti con almeno un episodio di ipoglicemia sintomatica dal 23% al 58%. Si noti che, in ciascun caso, il primo numero rappresenta il CER (*control event rate*) e il secondo numero l'EER (*experimental event rate*). Useremo i seguenti termini e calcoli per descrivere tali effetti del trattamento:

- *Quando il trattamento sperimentale riduce le probabilità di un esito negativo (peggioramento della retinopatia diabetica)*

**RRR (relative risk reduction) – Riduzione relativa del rischio.** La riduzione proporzionale nel tasso di esiti negativi tra il gruppo sperimentale e quello di controllo, calcolato come  $|EER - CER|/CER$  con un CI 95%. Nel caso di un peggioramento della retinopatia diabetica,  $|EER - CER|/CER = |13\% - 38\%|/38\% = 66\%$ .

**ARR (absolute risk reduction) – Riduzione assoluta del rischio.** La differenza aritmetica assoluta nel tasso di esiti negativi tra il gruppo sperimentale e quello di controllo, calcolato come  $|EER - CER|$  con un CI 95%. In questo caso,  $|EER - CER| = |13\% - 38\%| = 25\%$ . A volte ciò è indicato anche come differenza di rischio.

**NNT (number needed to treat) – Numero necessario di casi da trattare.** Il numero di pazienti che è necessario trattare per ottenere un singolo risultato positivo in più, calcolato come  $1/ARR$  con un CI 95%. In questo caso,  $1/ARR = 1/25\% = 4$  (tabella A2.1).

- *Quando il trattamento sperimentale aumenta le probabilità di un esito favorevole (livelli di emoglobina  $A_{1c}$  soddisfacenti)*

**RBI (relative benefit increase) – Aumento relativo del beneficio.** L'aumento proporzionale nel tasso di esiti positivi tra il gruppo sperimentale e

quello di controllo, in uno studio, calcolato come  $|EER - CER|/CER$  con un CI 95%. Nel caso di livelli soddisfacenti di emoglobina A,  $|EER - CER|/CER = |60\% - 30\%|/30\% = 100\%$ .

**ABI (absolute benefit increase) – Aumento assoluto del beneficio.** La differenza aritmetica assoluta nel tasso di esiti positivi tra il gruppo sperimentale e quello di controllo, calcolato come  $|EER - CER|$  con un CI 95%. In questo caso,  $|EER - CER| = |60\% - 30\%| = 30\%$ .

**NNT (number needed to treat) – Numero necessario di casi da trattare.** Il numero di pazienti che è necessario trattare per ottenere un singolo risultato positivo in più, calcolato come  $1/ARR$  con un CI 95%. In questo caso,  $1/ARR = 1/30\% = 3$ .

- *Quando il trattamento sperimentale aumenta la probabilità di un esito negativo (episodi di ipoglicemia)*

**RRI (relative risk increase) – Aumento relativo del rischio.** L'aumento proporzionale nel tasso di esiti negativi tra il gruppo sperimentale e quello di controllo, calcolato come  $|EER - CER|/CER$  con un CI 95%. Nel caso di episodi di ipoglicemia,  $|EER - CER|/CER = |57\% - 23\%|/23\% = 148\%$ . L'RRI è anche utilizzato per calcolare l'impatto dei fattori di rischio di una malattia.

**ARI (absolute risk increase) – Aumento assoluto del rischio.** La differenza aritmetica assoluta nel tasso di esiti negativi tra il gruppo sperimentale e quello di controllo, calcolato come  $|EER - CER|$  con un CI 95%. In questo caso,  $|EER - CER| = |57\% - 23\%| = 34\%$ . L'ARI è anche usato per calcolare l'impatto dei fattori di rischio di una malattia).

**NNH (number needed to harm) – Numero necessario a produrre un danno.** Il numero di pazienti che, dopo aver ricevuto il trattamento sperimentale, sarebbe correlato alla comparsa di un danno in un ulteriore paziente aggiuntivo, a paragone dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento di controllo, calcolato come  $1/ARR$  con un CI 95%. In questo caso,  $1/ARR = 1/34\% = 3$ .

**Incidenza.** La percentuale di nuovi casi della malattia oggetto di studio, nell'ambito della popolazione a rischio, durante un determinato intervallo di tempo.

**Intervallo di confidenza (confidence interval, CI).** Quantifica l'incertezza associata a una misura. Di solito è calcolato come CI 95% ossia l'intervallo di valori numerici entro i quali possiamo essere sicuri al 95% che si trovi il valore corretto per l'intera popolazione di riferimento. Ad esempio,

per un NNT di 10, con un CI 95% tra 5 e 15, saremmo certi al 95% che il valore corretto di NNT si trova tra 5 e 15.

**Linee-guida di pratica clinica.** Un'asserzione sistematicamente sviluppata allo scopo di agevolare le decisioni dell'operatore clinico e del paziente riguardo alla migliore assistenza possibile in specifiche circostanze cliniche.

**Medicina basata sulle prove di efficacia (evidence-based medicine, EBM).**

Il deliberato, esplicito e accurato uso delle migliori prove di efficacia disponibili per prendere decisioni relative all'assistenza del singolo paziente. La pratica dell'EBM richiede l'integrazione dell'esperienza clinica del singolo medico, con le migliori prove d'efficacia disponibili derivate dalla ricerca sistematica, con il sistema di valori del singolo paziente e con le circostanze della sua malattia.

**Metanalisi.** Una revisione sistematica che utilizza metodi quantitativi per sintetizzare e riassumere i risultati di più studi.

**Numero necessario di casi da trattare (*number needed to treat*, NNT).** Rappresenta il numero inverso dell'ARR (riduzione assoluta del rischio), ossia il numero di pazienti che è necessario trattare per evitare un ulteriore esito infausto. Si veda **Effetti del trattamento**.

**Odds.** Il rapporto tra il numero di persone che vanno incontro a un dato evento rispetto al numero di persone in cui questo non si verifica.\*

**Odds post-test.** Gli odds che esprimono la probabilità che il paziente sia affetto dalla malattia, dopo la conduzione del test [(odds pre-test) × (rapporto di verosimiglianza)].

**Odds pre-test.** Gli odds che esprimono la probabilità che il paziente sia affetto dalla malattia, prima che sia stato condotto il test [(probabilità pre-test)/(1 – probabilità pre-test)].

**Odds ratio (OR).** Rapporto tra due odds, ovvero tra odds del verificarsi di un evento nel gruppo sperimentale e odds che lo stesso si verifichi in un paziente del gruppo di controllo (negli studi di coorte o nelle revisioni sistematiche) oppure il rapporto tra odds dei partecipanti al gruppo di studio (con la malattia oggetto di indagine) di essere esposti a un fattore di rischio, e gli odds del gruppo di controllo (senza la malattia oggetto di indagine) di essere esposti al fattore di rischio. Si veda la tabella A2.2 per il calcolo dell'OR.\*\*

\* Il termine, in senso tecnico, non ha un esatto corrispondente in italiano; può essere reso con "probabilità a favore". Un'espressione di odds è una frazione "uno a x" che è comunque possibile trasformare in probabilità espresse con valori decimali o percentuali [N.d.T.].

\*\* Se l'odds ratio è l'uso di semplici rapporti tra le frequenze osservate  $(a/c) / (b/d)$ , è vero che può essere calcolato anche come  $(a*d) / (b*c)$  e, pertanto, viene a volte indicato, in italiano, come "rapporto incrociato" [N.d.T.].



**Probabilità post-test.** La proporzione di pazienti sottoposti a un dato test i quali presentano la condizione patologica oggetto di studio [(odds post-test) / (1 + odds post-test)].

**Probabilità pre-test / prevalenza.** La probabilità di trovare una certa percentuale di pazienti affetti dalla condizione in esame, se si facesse il test nella popolazione a rischio in un dato momento (prevalenza di punto) o in un dato intervallo di tempo (prevalenza di periodo). Si veda anche **Rapporto di verosimiglianza (LR)**.

**Randomizzazione (o selezione casuale).** Metodo simile al lancio in aria di una moneta per assegnare i pazienti ai gruppi di trattamento (il trattamento sperimentale è assegnato se viene “testa”, il trattamento convenzionale, di controllo o un placebo, è assegnato se viene “croce”).

**Rapporto di rischio (*risk ratio*, RR).** Il rapporto tra il rischio nel gruppo trattato (EER) e il rischio del gruppo di controllo (CER); utilizzato negli studi clinici randomizzati e negli studi di coorte.  $RR = EER/CER$ . Indicato anche come rischio relativo.

**Rapporto di verosimiglianza (*likelihood ratio*, LR).** Indica la probabilità che il risultato atteso di un test si verifichi in un paziente con la malattia oggetto di studio, rispetto alla probabilità che lo stesso risultato si verifichi in un paziente che non presenta la malattia oggetto di studio. Si veda la tabella A 2.3 per un riferimento utile alla spiegazione del calcolo dell'LR.

**Revisione.** Si veda **Revisione sistematica**.

**Revisione sistematica.** Un riassunto della letteratura medica che fa uso di metodi espliciti per condurre un'esauriente ricerca in letteratura e una valutazione critica di singoli studi e che utilizza appropriate tecniche statistiche per combinare i risultati di questi studi validi.

**Riduzione assoluta del rischio (*absolute risk reduction*, ARR).** Si veda **Effetti del trattamento**.

**Riduzione relativa del rischio (*relative risk reduction*, RRR).** Si veda **Effetti del trattamento**.

**Selezione nascosta.** Si verifica quando colui che recluta un partecipante in uno studio clinico non sa se il partecipante successivo sarà inserito nel gruppo di intervento oppure nel gruppo di controllo.

**Sensibilità.** Percentuale di individui che presentano la condizione oggetto di studio e nei quali il risultato di un test è positivo. È utilizzata per valutare e scegliere un test diagnostico, un segno o un sintomo da considerare ai fini della diagnosi o della prognosi. Si veda anche **Rapporto di verosimiglianza (LR)**.

**SnNout.** Quando un segno/sintomo/test presenta un'elevata sensibilità (**Sn**), un risultato negativo (**N**) esclude (**out**) la diagnosi. Per esempio la sensibilità di un'anamnesi di edema malleolare per la diagnosi di ascite è del 93%. Pertanto, in assenza del dato di edema malleolare, è assai improbabile la diagnosi di ascite.

**Specificità.** Percentuale di individui che non presentano la condizione oggetto di studio e nei quali il risultato di un test è negativo. È utilizzata per valutare e scegliere un test diagnostico, un segno o un sintomo da considerare ai fini della diagnosi o della prognosi. Si veda anche **Rapporto di verosimiglianza (LR)**.

**SpPin.** Quando un segno/sintomo/test presenta una specificità (**Sp**) elevatissima, un risultato positivo (**P**) permette di formulare con certezza la diagnosi (**in**). Ad esempio, la specificità della presenza di ottusità mobile evocata alla percussione dell'addome per la diagnosi di ascite è del 92%; pertanto, se una persona presenta tale segno, la diagnosi di ascite è assai probabile.

**Studio caso-controllo.** Studio che comporta l'identificazione dei pazienti che mostrano l'esito (*outcome*) oggetto di studio (caso) e pazienti di controllo che non evidenziano l'esito oggetto di studio, mediante un'indagine retrospettiva per verificare che siano stati esposti al fattore di rischio oggetto di studio.

**Studio clinico randomizzato e controllato (*randomized controlled clinical trial, RCT*).** I partecipanti allo studio sono assegnati in modo del tutto casuale al gruppo sperimentale o al gruppo di controllo e seguiti nel tempo per evidenziare le variabili o i risultati di interesse.

**Studio di coorte.** Consiste nell'identificazione di due gruppi (coorti) di pazienti, l'uno esposto al fattore oggetto di studio e l'altro non esposto, che vengono seguiti comparativamente nel tempo, alla ricerca dell'esito oggetto di studio.

**Studio incrociato.** Somministrazione di due o più terapie sperimentali, una di seguito all'altra, in un ordine prestabilito o casuale, al medesimo gruppo di pazienti.

**Studio n-of-1.** In questo tipo di indagine, al paziente sono somministrati due trattamenti in periodi alterni. In uno dei due periodi gli viene somministrato il trattamento sperimentale mentre nell'altro gli viene somministrata una terapia diversa o un placebo. Sia il paziente sia il medico, se possibile, operano in "cieco" e gli esiti sono tenuti sotto controllo. I periodi alterni di trattamento sono ripetuti fino a quando il medico e il paziente non si convincono che i trattamenti sono assolutamente diversi, oppure assolutamente identici.

**Studio trasversale o di prevalenza.** Consiste nell'osservazione di una specifica popolazione, in un dato momento o in un dato intervallo di tem-

po. L'esposizione al fattore di rischio e l'esito sono identificati simultaneamente.

**Tasso di eventi.** La proporzione di pazienti in un gruppo in cui si osserva l'evento. Se su 100 pazienti l'evento è riscontrato in 27, il tasso di eventi è 0,27. Il tasso di eventi del controllo o CER (*control event rate*) e il tasso di eventi sperimentale o EER (*experimental event rate*) sono utilizzati per determinare il tasso di eventi nei gruppi di controllo e in quelli sperimentali. Il tasso di eventi atteso nel paziente o PEER (*patient expected event rate*) si riferisce al tasso di eventi che ci aspetteremmo in un paziente che non abbia ricevuto alcun trattamento o un trattamento non convenzionale. Si veda **Effetti del trattamento**.

**Tasso di eventi atteso nel paziente (*patient expected event rate*, PEER).** Si veda **Effetti del trattamento**.

**Tasso di eventi nel gruppo di controllo (*control event rate*, CER).** Si veda **Effetti del trattamento**.

**Tasso di eventi sperimentale (*experimental event rate*, EER).** Si veda **Effetti del trattamento**.

**Valore predittivo negativo.** Percentuale di soggetti con reperto negativo di un test e che sono esenti dalla condizione patologica oggetto di studio. Si veda anche **Rapporto di verosimiglianza (LR)**.

**Valore predittivo positivo.** Il numero di soggetti con un test positivo che presentano la condizione patologica oggetto di studio. Si veda anche **Rapporto di verosimiglianza (LR)**.

Tabella A2.1

Manifestazioni di retinopatia diabetica a distanza di 5 anni nei diabetici insulinodipendenti		RRR	ARR	NNT
Regime insulinico consueto (CER)	Regime insulinico intensivo (EER)	$\frac{ EER - CER }{CER}$	$ EER - CER $	$1/ARR$
38%	13%	$ 13\% - 38\% /38\% = 68\%$	$ 13\% - 38\%  = 25\%$	$1/25\% = 4$ pazienti

## Calcolo dell'RR/OR

La tabella che segue può essere utilizzata per calcolare l'RR/OR concernente l'uso del trimetoprim-sulfametossazolo nella profilassi della cirrosi.

**Tabella A2.2**

	L'evento indesiderato si verifica (complicanze infettive)	L'evento indesiderato non si verifica (assenza di complicanze infettive)	Totali
Casi trattati (gruppo sperimentale)	1 a	29 b	30 a + b
Casi non trattati (gruppo di controllo)	9 c	21 d	30 c + d
Totali	10 a + c	50 b + d	60 a + b + c + d

$CER = c/(c + d) = 0,30$   
 $EER = a/(a + b) = 0,033$   
 Probabilità dell'evento nel gruppo di controllo =  $c/d = 0,43$   
 Probabilità dell'evento nel gruppo di studio =  $a/b = 0,034$   
 $RR = EER/CER = 0,11$   
 Probabilità relative =  $OR = (a/b)/(c/d) = ad/bc = 0,08$

## Come calcolare i rapporti di verosimiglianza

**Tabella A2.3**

Risultato del test diagnostico	Disturbo oggetto di studio		
+	a	b	a + b
-	c	d	c + d
	a + c	b + d	a + b + c + d

Assumiamo che esistano quattro possibili gruppi di pazienti (da “a” a “d”) come indicato nella tabella A2.3. Da questi si può procedere per determinare la *sensibilità* e la *specificità* come segue:

$$\begin{aligned}\text{Sensibilità} &= a / (a + c) \\ \text{Specificità} &= d / (b + d)\end{aligned}$$

Possiamo ora utilizzare queste grandezze per calcolare il rapporto di verosimiglianza (LR) di un risultato positivo del test (LR+):

$$\begin{aligned}\text{LR+} &= \text{sensibilità} / (1 - \text{specificità}) \\ &= [a / (a + c)] / [b / (b + d)]\end{aligned}$$

Allo stesso modo, possiamo calcolare il rapporto di verosimiglianza (LR) di un risultato negativo del test (LR-):

$$\begin{aligned}\text{LR-} &= (1 - \text{sensibilità}) / \text{specificità} \\ &= [c / (a + c)] / [d / (b + d)]\end{aligned}$$

Valore predittivo positivo =  $a / (a + b)$   
 Valore predittivo negativo =  $d / (c + d)$   
 Probabilità pre-test =  $(a + c) / (a + b + c + d)$

## ESEMPIO DI CALCOLO

Ammettiamo di avere un paziente con anemia e una ferritinemia di 60 mmol/l. Vi imbattete in una revisione sistematica\* che illustra i risultati dell'uso della ferritinemia come test diagnostico indicante un'anemia da carenza di ferro (i risultati sono presentati nella tabella A2.4).

\* J Gen Intern Med 1992; 7: 145-53.

Tabella A2.4

Risultato del test diagnostico (ferritinemia)	Disturbo oggetto di studio (anemia da carenza di ferro)		
	Presente	Assente	Totali
+ (<65 mmol/l)	731	270	1001
	a	b	a + b
- ( ≥ 65 mmol/l)	78	1500	1578
	c	d	c + d
	809	1770	2579
	a + c	b + d	a + b + c + d

Questi risultati indicano che il 90% dei pazienti con anemia da carenza di ferro mostra un esito positivo del test (ferritinemia <65 mmol/l). Questo dato è chiamato *sensibilità* ed è calcolato:

$$\text{Sensibilità} = a / (a + c) = 731/809 = 90\%$$

I risultati dimostrano, inoltre, che l'85% dei pazienti che non mostra anemia da carenza di ferro risulta negativo al test per la ferritinemia. Questo valore si chiama *specificità*, ed è calcolato:

$$\text{Specificità} = d / (b + d) = 1500/1770 = 85\%$$

Utilizzando la sensibilità e la specificità è possibile determinare il rapporto di verosimiglianza positiva (LR+) e negativa (LR-):

$$\text{LR+} = \text{sensibilità} / (1 - \text{specificità}) = 90\% / 15\% = 6$$

$$\text{LR-} = (1 - \text{sensibilità}) / \text{specificità} = 10\% / 85\% = 0,12$$

In questo modo, con il calcolo del LR+ saprete che la positività del vostro paziente al test della ferritinemia sarà sei volte più probabile nei soggetti con anemia da carenza di ferro che in quelli non affetti.

# Indice analitico

I numeri di pagina in **grassetto** si riferiscono a figure, quelli in *corsivo* a tabelle.

- Acetilcisteina, 156
- Acido acetilsalicilico, 73, 162
- ACP Journal Club (in precedenza *Best Evidence*), 47-8, 58
  - accesso, 47
  - uso nella pratica, 74-6, 160-1
- ACP Medicine, 45, 75, 78
- Aderenza, 120, 178-80
- Aderenza (compliance) del paziente, 120, 178-80
- Albero decisionale, 188-9, 189
- Alzheimer, malattia di, 155, 156
- Ambito di normalità, 85, **87**
- Ambulatorio, insegnamento e apprendimento dell'EBM, 267-70
- American College of Physicians (ACP), 45
- Analisi costo-beneficio, 198-9, 345
- Analisi costo-efficacia, 200, 345
- Analisi costo-utilità, 190, 200, 345
- Analisi decisionale, *vedi* Analisi decisionale clinica
- Analisi decisionale clinica (CDA), 168, 188-204, 345
  - applicabilità, 194, 194-5
  - importanza, 193, 193-4
  - validità, 192, 192-3
- Analisi di sensibilità, 127-9, 194
- Analisi economiche, 195-201
  - applicabilità, 200, 200-1
  - importanza, 199, 199-200
  - validità, 196-9, 197
- Analisi *intention-to-treat*, 149-50, 345
- Anemia
  - da carenza di ferro, 85, 92-5, 107-10, 114-5
  - da malattia cronica, 102
- Angina instabile, 156
- Angiogramma coronarico, 156
- Anomalia, 85-6
- Antiossidanti, 77-8
- Apprendimento, *vedi anche* Insegnamento
  - attivo, 249
  - clima sano, 293
  - comportamenti controproducenti, 300-3
  - concentrarsi sui bisogni, 248-9, 255-6
  - continuo, 253
  - discussioni, 295, 300-2
  - elementi comuni, 297-9
  - formulare giudizi, 252-3
  - in ambulatorio, 267-70
  - in piccoli gruppi, 286, 287-96
  - in un servizio ospedaliero, 257-66, 258-61
  - multilivello, 253
  - passivo, 249
  - per insegnare l'EBM, 286, 287-305
  - per problemi (PBL), 39
  - pianificare le attività, 290-2
  - team, 250
  - teorie, 243
- Argomenti valutati criticamente, *vedi* CAT
- Assistenza basata sulle prove di efficacia, 345
- Assistenza sanitaria in base al codice postale, 209
- Attacco ischemico transitorio (TIA), 141-2, 162-3
- Audit
  - attuazione dell'EBM, 7-8, 320-1
  - modificazioni nel comportamento, 317-8
- Aumento assoluto del beneficio (ABI), 154, 347

## Evidence-based medicine

- Aumento assoluto del rischio (ARI), 154, 347
- Aumento relativo del beneficio (RBI), 154, 346-7
- Aumento relativo del rischio (RRI), 152, 347
- Autovalutazione
- come docenti, 320, 320-1
  - integrare l'EBM nella pratica, 318-9
  - limite della pratica EBM, 318-9
  - modifiche comportamentali nella pratica, 315, 315-8
  - porre quesiti, 309-10, 310
  - ricerca, 311, 311-2
  - valutazione critica, 312-4, 313
- Best Evidence*, vedi *ACP Journal Club*
- Betacarotene, 60-1, 77-8
- Bibliotecari, 40, 239, 312
- BioMed Central, 55
- Blinding, 129-30, 150-1, 177, 224-5
- Calcolatore di rischio dello studio Framingham, 66-8
- Calcolatore EBM
- conversione OR/NNH, 234, **235**
  - conversione OR/NNT, 185
  - effetti del trattamento, 159-60, **160**
- Campionamento
- casuale, vedi *Randomizzazione*
  - prescelto dagli investigatori, 176-7
  - representativo, 126-7
- Campione, dimensione del, 331-2
- Canadian Task Force for Preventive Health Care, 204
- Canadian Task Force on the Periodic Health Examination*, 121, 205
- Cartelle cliniche
- come fonte di dati, 225
  - elettroniche, 44, 46
- Case report, 223
- Case-finding, 116-21
- Casistica, 223-4, 345
- CAT, 113-5, 174, 240, 270-2, 271
- esempio, 114
  - struttura, 271
- CATMaker, 113-4, 139, 313
- CDA, vedi *Analisi decisionale clinica*
- CI, vedi *Intervallo di confidenza*
- Ciclo PDCA o ciclo di Deming, 315-6, **316**
- Cieco, vedi *Blinding*
- Clinical Evidence*, 44, 69
- accesso, 44-5, 47
  - uso nella pratica, 69-74, 77-8, 188
- Cochrane Central Register of Controlled Trials*, 50
- Cochrane Collaboration*, 48, 181
- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)*, 49
- Cochrane Library*, 47-50
- accesso, 47, 55
  - uso nella pratica, 78-80
- Cochrane Reviews*, 48
- Co-interventi, 151
- Computer palmare, 28-9, 139, 262
- Conoscenza
- di primo piano e di secondo piano, 19-22, **22**
  - precostituita, dei discenti, 250
  - riconoscere il divario di, 23-4
  - traduzione, 10, **11**
- Consumo di caffeina, 218-21, 224-6, 238-9
- Controllo glicemico, 73
- Coorte iniziale, 126, 346
- Coronaropatia, 105, 144
- Cost-minimization analysis*, 199-200, 345
- Costo-opportunità, 196
- CPG, vedi *Guide di previsione clinica*
- Critical Care*, 59
- Cubby*, 59
- Current Contents, 59
- Curricula*, integrazione dell'EBM nei, 273, 322-3
- Curve di sopravvivenza, 134, **135**
- Danno, 217-40
- vedi anche *Numero necessario a produrre un danno (NNH)*
  - EBM in tempo reale, 239-40
  - screening, vedi *Screening*
  - singolo paziente, 164-8, 237-8
  - valutare la causa, 226-8



- Database di *Abstracts of Reviews of Evidence* (DARE), 47-50
- Diabete di tipo 2, 60-1, 64-80, 70-3
- Diagnosi, 83-122  
precoce, *vedi* Diagnosi precoce
- Diagnosi precoce, 116-21  
*vedi anche* Case-finding; Screening  
analisi del rapporto danno-beneficio,  
117-21  
educare alla, 121-2
- Differenza di rischio, *vedi* Riduzione assoluta del rischio (ARR)
- Dispnea, 102
- Dissonanza cognitiva, 23-4,
- Distribuzione gaussiana, 85, 86
- Donepezil, 155, 156
- Doppio cieco, 151  
*vedi anche* Blinding
- EBM, *vedi* Medicina basata sulle prove di efficacia
- EBM Online, 58
- Eclampsia, 333, **339**
- Effetti del trattamento, 152-9, 346-7  
entità degli, 152-8, 153, 184-6  
precisione, 158-9  
scorciatoie per effettuare i calcoli,  
159-60  
stime multiple, 333-40, 334-6, **339**
- Endoarterectomia carotidea, 141, 151, 156
- Entità dell'effetto, 152-8
- Epilessia, 102
- Errore standard (SE), 330, 334-8
- Esemplificazione pratica, *vedi* Insegnamento attraverso l'esempio
- Esperienza clinica, 1
- Esposizione  
entità dell'associazione con un esito,  
229-34  
gruppi di, 219-24  
misurazione, 224-5  
valutazione della causalità, 226-7
- Etichettatura, 116
- Eventi indesiderati, *vedi* Danno
- Evidence Based Cardiology*, 45
- Evidence Based Cardiovascular Medicine*, 58
- Evidence Based Health Care Policy and Practice*, 58
- Evidence Based Medicine*, 47, 49, 58
- Evidence Based Medicine Reviews* (EBMR), 47-8, 50
- Evidence Based Mental Health*, 50, 58
- Evidence Based Nursing*, 50, 58
- Evidence Based on Call*, 45
- Evidence Based Pediatrics and Child Health*, 45
- Eziologia  
studi, *vedi* Studi danno/eziologia  
test diagnostici, 226-8
- f, 237, 315
- Family Practice Journal Club*, 59
- Farmaci liporegolatori, 72
- Fattori di confondimento, 144, 221, 231-2
- Fattori di rischio, 86, 131
- Fattori prognostici, 131-3
- Ferritinemia, 85, 92, 91-5  
CAT, 114-5  
rapporti di verosimiglianza (LR)  
multilivello, 107-9, 108, **109**
- f<sub>h</sub>, 168, 170
- Fibrillazione atriale, **189**, 190, 192, 197-8
- Follow-up  
negli studi clinici sulle terapie, 148-9  
negli studi danno/eziologia, 226  
negli studi prognostici, 127-9  
perdite, regola del "5 e 20", 128, 226
- Forest plot*, 340, **341**
- Frazione di eiezione, 133, 136, 138
- f<sub>v</sub>, 167, 170
- Gergo, 297
- Gestione del tempo, 295-6
- Giri visita  
attività formativa "pura", 260, 264,  
268-9  
con pazienti ambulatoriali, 267-70,  
268-9  
didattici, 259, 263

- follow-up, 264, 265, 266-70, 268-9
- giro di visita con lo specialista, 258-61, 263-4
- insegnamento, 257-66
- note brevi sul paziente (*card-flip*), 259, 264
- prima visita dopo il ricovero, 257-62, 258-9
- questioni di natura sociale, 260
- riunioni mattutine, *vedi* Riunioni mattutine
- uso dei tempi morti, 261, 265-6
- Giudizi, imparare a formulare, 252
- Gold standard (standard di riferimento), 88-91
- Google, 45, 47, 51
- Gradiente dose-risposta, 227
- Grafici di revisione della probabilità, 83, **84, 109**
- Gruppi di studio
  - studi clinici sulla terapia, 148-51
  - studi danno/eziologia, 219-24
- Gruppo, coinvolgimento del, 250
- Gruppo di apprendimento, 286, 287-90
- Gruppo di derivazione, 132
- Gruppo di prova, 132
- Guide di previsione clinica (CPG), 112, 125
  - interattive, 113
  - strategie di ricerca, 51-3
- Harrison's Principles of Internal Medicine*, 45, 75, 78
- Health Internetwork Access to Research Information* (HINARI), 55
- Incidenza, 347
- Incontinenza urinaria, 218-25, 227-8, 238-9
- Indice di Youden, 97
- Insegnamento, 243-305
  - vedi anche* Apprendimento della medicina clinica basata sulle prove di efficacia, 244-6, 245
  - abilità EBM, 245, 246
  - apprendere l', 286, 287-305
  - attraverso l'esempio, 244-5, 245
  - autovalutazione, 320, 320-1
  - centrato sul discente, 248-9, 255-6
  - centrato sul paziente, 248, 255-6
  - durante i giri visita, *vedi* Giri di visita, insegnamento
  - errori, 253-7, 254
  - formulazione di quesiti clinici, 30-6, 31
  - in ambienti differenti, 250-1
  - modalità, 244-7, 245
  - nei reparti, 257-66, 258-61
  - nei servizi ambulatoriali, 267-70
  - preparazione, 252
  - strategie di successo, 247, 247-53
  - test diagnostici, 121-2
  - valutazione delle strategie di, 321-6
- Insegnamento attraverso l'esempio
  - ambientazione clinica, 263-4, 267
  - formulazione dei quesiti, 30-1
  - pratica basata sulle prove di efficacia, 245, 244-7
- Instabilità del detrusore, 224
- Insufficienza mitralica, 131-3, 136, 138
- Internet, accesso, 54-6, 65
- Intervallo di confidenza (CI), 329-42, 347
  - calcolo, 330-3
  - inferenza statistica, 329-30
  - odds ratio (OR), 234-6, 335
  - revisione sistematica, 183-4
  - significatività clinica, 340-2
  - stime multiple dell'effetto del trattamento, 333-40, 334-8, **339**
  - studi clinici randomizzati e controllati (RCT), 138-9, 331-3
  - studi diagnostici, 333, 336-7
  - studi prognostici, 136
  - studi terapeutici, 331-3, 334-8
- Iperensione, 116, 156, 155-8
- Journal club, 59, 280-4
  - introdurre l'EBM nei, 281
  - obiettivi di apprendimento, 280-1, 282
  - parti, 281-4
- Kaplan-Meier, curva di, 134, **135**

- Limiti di confidenza, 330
- Linee-guida di pratica clinica, 201-10, 348  
 applicabilità, 207-10  
 componenti, 201-3, 202  
 “le B killer”, 202, 203, 207-10  
 validità, 204-7, 204
- Malattia cardiovascolare  
 calcolo del rischio, 60-1, 64-8, **67**  
 interventi sul diabete, 68-80
- Media, intervallo di confidenza, 336
- Medicina basata sulle prove di efficacia (EBM), 1, 348  
 attuazione, 7, 318-9  
 crescita d’interesse, 1-4  
 impatto sulla pratica clinica, 8-10  
 le cinque fasi della, 4  
 limiti, 10-2  
 modalità, 5-6, 323-4  
 modalità imitativa, 5-6, 323  
 modalità produttiva, 5, 323  
 modalità strumentale, 5-6, 323-4  
 pratica della, 4-7
- MEDLINE, 56  
 accesso, 45-7, 50  
 strategie di ricerca, 50, 51-2, 312
- Metanalisi, 181, 184, 348
- Mezzi di informazione su supporto elettronico, 64-5
- Miglioramento della qualità ciclo PDCA, 315-6, **316**
- Morning report (riunioni mattutine), 258, 262, 274-9  
 introdurre l’EBM nelle, 275-6  
 nei servizi ambulatoriali, 268-9, 270  
 sviluppo di abilità EBM, 276
- Motori di ricerca, 49-50
- National Electronic Library of Health (NeLH), 54-5
- Nichilismo, 300
- NNH, *vedi* Numero necessario a produrre un danno
- NNT, *vedi* Numero necessario di casi da trattare
- Normalità, 85-7, 86
- Numero necessario a produrre un danno (NNH), 232-5, 233-4, 347  
 negli studi clinici randomizzati e controllati (RCT), 157  
 nell’analisi decisionale relativa al trattamento, 169-74  
 nelle revisioni sistematiche, 184-6  
 singolo paziente, 164-5, 237-8
- Numero necessario di casi da trattare (NNT), 348  
 aggiustamenti temporali, 157-8  
 calcolo, 346-7  
 esempi, 156  
 intervallo di confidenza, 158-9, 332, 335  
 negli studi clinici randomizzati e controllati (RCT) 153, 154-8  
 nell’analisi decisionale relativa al trattamento, 168-70  
 nelle revisioni sistematiche, 184-6, 185-6  
 nomogramma, 166  
 precisione, 158  
 singolo paziente, 164-8
- Odds, 348
- Odds post-test, 91-5, 92, 349
- Odds pre-test, 92, 93, 348
- Odds ratio (OR), 185, 230-3, 348  
 calcolo, 230, 352  
 conversione a NNH, 232-4, 233-4  
 conversione a NNT, 185-6  
 interpretazione, 230-1  
 intervallo di confidenza, 234-6, 335
- Omocisteinemia, 227, 236
- Opinione di esperti, 193
- Ovid, 45, 47-51  
 strategie di ricerca, 51-2  
 uso nella pratica, 68-74
- Palpitazioni, 102
- Pazienti  
 circostanze, 2

- coinvolgimento nei test diagnostici, 106-7
- compliance (aderenza), 120, 178-80
- prove di efficacia prodotte dai, 59-61, 65-6
- valori, *vedi* Valori del paziente
- vs partecipanti allo studio, 161-3, 237
- PedsCCM Evidence Based Journal Club*, 59
- PEER, *vedi* Tasso dell'evento atteso nel paziente
- Percentile, 86
- Periodo di latenza, 118-20, **118**
- Physicians Information and Education Resource* (PIER), 45
- PICO, 321-5
- PICOMaker, 29
- PIER, *vedi* *Physician's Information and Education Resource*
- Placebo, 145
- Pratica clinica
  - integrazione dell'EBM nella, 314, 314
  - valutazione del cambiamento, 316, 317-8
- Prendere decisioni (cliniche)
  - condivise, 168-9, 238
  - strategie di valutazione dell'insegnamento, 325
  - supporto informatico, 44-5, 169
- Prescrizione formativa, 32-6, **33**, 35-6
- Prevalenza, 92, 349
  - vedi anche* Probabilità pre-test
- Prevenzione dell'ictus, 141-2, 152-5, 157-8, 167, 170-4
- Probabilità di essere aiutato vs danneggiato (LHH), 169-75, 238, 264
- Probabilità post-test, 91-5, 349
  - calcolo, 92
  - e rapporto di verosimiglianza (LR), 94-7
- impatto del test diagnostico, 83, **84**
  - singolo paziente, 101-7
- Probabilità pre-test, 91-3, 97, 349
  - calcolo, 353
  - e rapporto di verosimiglianza (LR), 94-7
  - esempio, 102-3
  - impatto del test diagnostico, 83, **84**
  - singolo paziente, 99-101
  - valutazione critica dei report, 101, 101
- Prognosi, 123-39
  - applicabilità della prova, 137, 137-8
  - EBM in tempo reale, 138-9
  - importanza della prova, 133, 133-6
  - precisione della stima, 136
  - strategie di ricerca, 52
  - tipi di report, 124-5
  - validità della prova, 125, 126-33
- Programmi formativi, integrare l'EBM nei, 273-84, 323
- Prolasso della valvola mitralica, asintomatica, 123-4, 130-2, 138
- Proporzioni, intervallo di confidenza, 334
- Prove di efficacia
  - applicazione delle, 79-80
  - che vi raggiungono, 57-9, 65-8
  - esame delle, nella pratica clinica, 75-7
  - individuare le migliori attuali, 39-80
  - livelli di, 205, 206
  - migliori prove derivanti dalla ricerca, 1
  - ricerca delle, *vedi* Ricercare le prove di efficacia
  - risorse, *vedi* Risorse informative basate sulle prove di efficacia
  - struttura delle 4S, 41-51, **43**
- Public Library of Science, 55
- PubMed, 50, 55, 74, 78
- PubMed Clinical Queries, 50, 78, 142
- QALY, 190, 194, 199-200
- Quesiti clinici, 17-37
  - autovalutazione, 309-10, 310
  - categorie, 23-4, 25
  - componenti, 19-20
  - domande di fondo, 19-22, 21
  - domande di primo piano, 20-2, 21
  - esempi pratici, 64, 77
  - insegnare agli altri a fare domande, 30-6, 31
  - programmazione, 26-8
  - salvataggio e archiviazione, 27-8

- selezione, 26-7  
valore di un quesito ben formulato, 29-30
- Randomizzazione, 144-7, 219-21, 349  
nascosta, 147, 349
- Rapporto di rischio (RR), 349
- Rapporto di verosimiglianza (LR), 91-7, 101-3, 349  
calcolo, 92, 352-4  
incatenare i, 105  
intervallo di confidenza, 337  
multilivello, 107-11, 108, **109**  
nomogramma, 110, **111**
- Raynaud, fenomeno di, 103
- RCT, *vedi* Studi clinici randomizzati e controllati
- Revisioni, *vedi* Revisioni sistematiche
- Revisioni sistematiche, 180-7, 349  
applicabilità, 187, 187  
database, 49-51  
effetti indesiderati, 219  
già valutate, 188  
importanza, 183-6, 184  
linee-guida basate su, 204-8  
studi prognostici, 125  
test diagnostici, 88  
validità, 181, 181-3
- Revisioni, strategie di ricerca, 53
- Ricerca le prove di efficacia, 68-80 *vedi anche* Risorse informative basate sulle prove di efficacia  
autovalutazione, 311-2, 311  
esaminare le prove, 75-7  
eseguire la strategia di ricerca, 68-75  
MEDLINE, 50-1, 51-3, 312  
nelle revisioni sistematiche, 181-2  
selezionare le fonti, 64-8  
strategia generale, **63**  
valutazione delle strategie di insegnamento, 325
- Riduzione assoluta del rischio (ARR), 153, 154, 346  
intervallo di confidenza, 332, 334
- Riduzione relativa del rischio (RRR), 152, 153, 346  
intervallo di confidenza, 335  
limitazione, 152-4
- Rischio relativo (RR), 185, 229-30  
calcolo, 229-30, 353-4  
conversione all'NNT, 185  
interpretazione, 230-3  
intervallo di confidenza, 335
- Risonanza cognitiva, 23
- Risorse informative basate sulle prove di efficacia, 41-57  
approccio 4S, 42-53, **43**  
approccio "suggerire, tirare, spingere", 56-7  
evoluzione, 56  
organizzare l'accesso alle, 54-6  
selezione delle, 64-8  
strategie di ricerca, 50, 51-3  
uso efficiente delle, 57-9  
uso nella pratica clinica, 59-80
- Risultati (esiti)  
studi danno/eziologia, 224-5  
studi prognostici, 129-30, 133-35
- Risultati dello studio quantitativo, 297-8
- Riunioni  
*vedi anche* Journal club; Morning report  
cliniche, 267, 268  
integrare l'EBM nelle, 284, 285
- Riviste  
a stampa (con testi completi; tradizionali), 57  
evidence-based e on line, 57-9
- SARS, 176-7
- SCHARR, 47, 55, 59
- Scientific American Medicine*, *vedi* ACP Medicine
- Scompenso cardiaco congestizio, 17-8
- Scontare gli eventi futuri, 193
- Screening, 83, 116-21  
effetti dannosi, 116-7  
valutazione danno-beneficio, 117-20, 117

- Selezione nascosta, 146, 349
- Sensibilità, 91-7, 349  
calcolo, 92, 352-4  
intervallo di confidenza, 334-5  
SnNout, 95, 96
- Servizio ospedaliero, insegnamento e apprendimento dell'EBM, 257-66, 258-61
- Set di validazione, 132
- Significatività statistica  
significatività clinica, 340-2  
test, 329, 330
- Sinossi, 47-8
- Sintesi, 48-9
- Sistemi informatici basati sulle prove di efficacia, 43-7
- SnNout, 95, 96, 350
- Soglia test-trattamento, 101-7, **104**
- Soglie del trattamento, 101-7
- Sopravvivenza  
media, 134, **135**  
percentuale, 134-5
- Sottogruppi  
intervallo di confidenza, 333-40, **339**  
studi di terapia, 163, *163*, 187  
studi prognostici, 131-3
- Specificità, 91-7, 350  
calcolo, 92, 352-4  
intervallo di confidenza, 334-5  
SpPin, 95, 96
- SpPin, 95, 96, 350
- Standard di riferimento, 89-91
- Statine, 141-2  
applicabilità al paziente, 164, 167, 170-4, *172*  
valutazione della prova, 146-8, 152-5, 157
- Statistica, 298-30  
*vedi anche* Intervallo di confidenza
- Strategia del “calumet della pace”, 303
- Studi caso-controllo, 222-3, 350  
diagnosi, 90  
prognosi, 126  
scarsa qualità, 206  
valutazione critica, 224-6, 229-30
- Studi clinici randomizzati e controllati (RCT), 143-75, 350  
applicabilità, *161*, 161-75  
danno/eziologia, 219-20  
EBM in tempo reale, 159-60  
efficacia dello screening, 118-9, **119**  
importanza, *152*, 152-61  
intervallo di confidenza, 158-9, 330-3  
nelle revisioni sistematiche, 181-2  
prognosi, 124-5  
prove prevalutazione, 160-1  
strategie di ricerca, *51-2*  
validità, *143*, 143-51, 183
- Studi danno/eziologia, 217-40  
applicabilità, *236*, 236-9  
importanza, 228-36, 229  
tipi di report, 219  
validità, *218*, 219-28
- Studi *dechallenge-rechallenge*, 227
- Studi di coorte, 221, 350  
prognosi, 124-5  
scarsa qualità, *206*  
valutazione critica, 224, 226, 228-31
- Studi eziologici, *vedi* Studi danno/eziologia
- Studi originali, 49-51
- Studi osservazionali, 143-5, 221-3
- Studi qualitativi, 175-8  
applicabilità, 178  
importanza clinica, 178  
validità, *176*, 176-7
- Studi trasversali o di prevalenza, 219, 350-1
- Studio incrociato, 350
- Studio n-of-1, 146, 211-3, *213*, 350  
esempio, 238-9
- SUMSearch*, 49
- Tasso dell'evento atteso nel paziente (PEER), 93, 164-5, 233-4, 351
- Tasso di eventi, 351
- Tasso di eventi nel gruppo di controllo (CER), 152, *153*, 346  
singolo paziente 164-5

- Tasso di eventi sperimentale (EER) 152, 153, 351
- Terapia 141-215
- aderenza (compliance), 120, 178-80
  - alternative, 238
  - analisi decisionale clinica, 188-95
  - analisi economiche, 195-201
  - benefici e danni, 164-8
  - effetti, *vedi* Effetti del trattamento
  - fattibilità, 163-4
  - linee-guida di pratica clinica, 201-10
  - revisioni sistematiche, 180-7
  - ricercare le prove, 51
  - studi individuali, *vedi* Studi clinici
  - randomizzati e controllati
  - studi qualitativi, 175-8
  - studio n-of-1, 211-4
  - tipi di report, 142
  - valori e preferenze del singolo paziente, 168-75
- Terapia anti-ipertensiva, 70-1, 156, 157
- Terapia ormonale sostitutiva, 144-5
- Test diagnostici, 83-115
- applicabilità, 97-107, 98
  - che definiscono la (a)normalità, 83-7, 86
  - consigli per l'insegnamento, 121-2
  - disponibilità, economicità, accuratezza e precisione, 97-9
  - individuazione, 89-90
  - intervallo di confidenza, 333, 336-8
  - misurazione, 88-9
  - multipli, 112-3
  - per quesiti eziologici (istituzione del nesso causale), 226-8
  - rapporti di verosimiglianza (LR)
  - multilivello, 107-11
  - rappresentatività, 90
  - sensibilità, specificità e rapporti di verosimiglianza (LR), 91-7
  - strategie di ricerca, 51
  - validità, 88, 88-91
- Test set, 132-3
- Testi a stampa tradizionale, 41-2, 78
- Trattamento, *vedi* Terapia
- Triangolazione dei ricercatori, 177
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk engine, 65-8, **67**
- UpToDate*, 45, 74, 77-8
- Utilità (del paziente), 190, 193-5, 199
- Vaccino contro rotavirus, 340-2, **341**
- Valore p (inferenza statistica), 329-30
- Valore predittivo negativo, 92, 351
- calcolo, 92, 353
- Valore predittivo positivo, 92-3, 351
- calcolo, 92, 352-3
- Valori del paziente, 1, 167-75, 238
- adattamento delle linee-guida ai, 207-8
  - scale di valutazione, 171-2, **172**
  - valutare la capacità di conformarsi ai, 314
- Valutazione, 4, 309-26
- vedi anche* Autovalutazione
  - strategie di insegnamento, 321-6
- Valutazione critica, 4
- analisi decisionale clinica (CDA), 192-4
  - analisi economiche, 196-201
  - autovalutazione, 312-4, 313
  - integrazione nella pratica clinica, 4, 314, 314
  - linee-guida di pratica clinica, 204-10
  - revisioni sistematiche, 181-7
  - riassunti, *vedi* CAT
  - strategie di valutazione dell'insegnamento, 325
  - studi clinici randomizzati e controllati (RCT), 143-60
  - studi prognostici, 126-36
  - studi qualitativi, 176-8
  - studi danno/eziologia, 219-36
  - test diagnostici, 88, 97
- Vertigini, 102
- Vitamina E, 60-1, 77-8

---

Finito di stampare nel mese di luglio 2007  
da Conti Tipocolor  
Via G. Guinizzelli 20, 50040 Calenzano (Firenze)  
per conto de Il Pensiero Scientifico Editore, Roma