Il Manuale di Clinica Pratica

Titolo Evidence based medicine
Data 19 gennaio 2006 alle 17:55:00
Autore Renato Rossi

Ressa:
Mamma mia l'argomento di oggi, se devo essere sincero, mi spaventa non poco e temo che spaventerà anche i nostri pochi lettori. E' di una barba...

Rossi:
Non posso darti torto. Ma cerchiamo di renderlo almeno un poco più digeribile. Forza e coraggio.

Ressa:
Va be'. Allora cos'è questa medicina basata sulle prove o sulle evidenze che dir si voglia o EBM (Evidence Based Medicine)?

Rossi:
L' EBM è nata circa una ventina d'anni fa e cerca di dare una risposta alla domanda: "Come possiamo stabilire con ragionevole sicurezza se un trattamento medico è efficace?". Dai lontani anni '80 del XX° secolo ad oggi sono stati pubblicati molti studi scientifici, sia di metodo che di contenuto.

Ressa:
Ma perchè è stato importante stabilire un metodo per determinare l'efficacia di un farmaco? Non può bastare l'esperienza? Io faccio il medico da 25 anni, tutto quello che ho accumulato non conta nulla?Rossi:
In realtà l'esperienza è vitale nella pratica di tutti i giorni, nell'approccio al malato e nel percorso diagnostico, ma poco può aiutare quando dobbiamo stabilire l'efficacia di un trattamento. Se prendiamo un farmaco di nuova immissione in commercio è ovvio che l'esperienza non ci può servire in quanto non abbiamo mai usato quel trattamento. Dobbiamo quindi rifarci agli studi clinici fatti da altri e dobbiamo saper distinguere quali studi sono affidabili e quali invece danno risultati più incerti. Inoltre ogni medico cura un numero troppo esiguo di pazienti per poter avere una statistica tale da ricavarne dati significativi. Ma vi sono altri limiti. Poniamo per esempio di essere di fronte ad un paziente con una virosi respiratoria febbrile. Sappiamo che essa guarisce spontaneamente dopo pochi giorni; se però, dopo due giorni di persistenza dei sintomi, prescriviamo un antibiotico saremo portati (noi e anche il paziente) a credere che la guarigione sia dovuta alla terapia e non all'evoluzione naturale. In altri termini la guarigione non dimostra di per sé l'efficacia di un farmaco perché possono intervenire molti altri fattori come la guarigione spontanea o l'effetto placebo.

Ressa:
Ho capito. Post hoc ergo propter hoc nel nostro caso conta poco.

Rossi:
Infatti. Per questo la conoscenza degli studi e della letteratura è sempre più indispensabile al medico per esercitare la sua professione. Un medico che pretendesse di curare i malati senza conoscere gli studi più importanti, quelli che cambiano il modo di praticare la medicina, è come il capitano di una nave che si barcamena in un oceano sconfinato senza conoscere le previsioni meteorologiche. Lo abbiamo scritto nella prefazione di questo libro e qui lo ripetiamo.Ressa:
Si però c’è un vizio di fondo, gli studi mettono insieme malati diversissimi da tutti i punti di vista, perché ognuno di essi è un “unicum”, il solo punto in comune è la malattia, del cui trattamento stiamo verificando l’efficacia.
Ora se metto in un cesto delle mele o delle pere mi rendo conto che sono molto simili e se devo verificare un trattamento contro una parassitosi degli alberi da frutto mi è più facile accettare una linea di condotta uniforme, perché l’oggetto trattato non ha una grossa variabilità.
Con gli uomini mi sembra tutto più complicato tanto è vero che è nozione comune verificare che un trattamento, pur certificato dall’EBM, non fa un accidenti al soggetto X mentre può essere efficacissimo nel soggetto Y; anche nella malattia più comune al mondo, l’ipertensione, vediamo che spesso un trattamento polivalidato dagli studi sembra essere acqua fresca e un altro, invece, giovevole.

Rossi:
Questo è il problema della variabilità biologica a cui ovviamente gli studi di massa sono inadatti a rispondere e neppure è questo il loro fine ultimo.

Ressa:
Poi c’è il problema che la mole di lavori pubblicati ogni anno rende impossibile la conoscenza di tutto quello che viene scoperto,il medico rischia l'effetto inondazione, inoltre inoltre non sempre si tratta di studi importanti.

Rossi:
E' indispensabile infatti avere dimestichezza con un metodo generale che serva a filtrare le informazioni, ritenendo quelle importanti e cestinando le altre cianfrusaglie.
Gli studi clinici possono essere esaminati con un metodo che ricalca quello classico usato dai medici: l'anamnesi e l'esame obiettivo.Ressa:
Bene, allora cominciamo. Come possiamo intanto classificare gli studi?

Rossi:
Esistono sostanzialmente due tipi di studi: gli studi sperimentali e quelli osservazionali. Nei primi i ricercatori somministrano il trattamento oggetto dello studio secondo dei criteri prestabiliti, nei secondi il trattamento viene scelto dai medici curanti, dai pazienti o altro ma non dai ricercatori, che si limitano solamente a osservare quello che accade , che accadrà o che è già avvenuto.

Ressa:
Iniziamo dagli studi sperimentali.

Rossi:
Una volta stabilito che siamo di fronte ad uno studio sperimentale, vi sono vari punti da prendere in esame:
• E' uno studio controllato?
• E' stata eseguita una randomizzazione?
• Lo studio è in cieco?
• Quali sono gli end-point esaminati?
• Quanto è numeroso il campione arruolato e quanto è durato lo studio?
• Gli obiettivi dello studio erano pre-definiti?
• L'analisi dei dati è stata eseguita secondo l'intenzione a trattare?
E' opportuno esaminare in dettaglio i punti più importanti rimandando altri aspetti come l'analisi secondo intention-to-treat a pubblicazioni specifiche.Esiste un gruppo di controllo?
I pazienti arruolati sono stati divisi in due gruppi, a uno dei quali viene somministrato il farmaco mentre all'altro un placebo o un farmaco di confronto? Se la risposta è positiva si tratta di uno studio sperimentale controllato, altrimenti abbiamo di fronte uno studio sperimentale non controllato.

E' uno studio randomizzato?
Il passo successivo è chiedersi se la suddivisione nei due gruppi è avvenuta in maniera casuale (in gergo randomizzazione), per evitare che nel gruppo in trattamento attivo finiscano per esempio soggetti con prognosi basale migliore (il che farebbe credere che i risultati sono dovuti al farmaco e non al fatto che i soggetti erano già in partenza meno soggetti ad ammalarsi).

In questo modo siamo arrivati a concludere che abbiamo di fronte uno studio sperimentale, controllato e randomizzato. In gergo questi studi vengono identificati con la sigla RCT (Randomized Controlled Trial).

Lo studio è in cieco?
Con questo termine si vuol dire che il medico sperimentatore non sa che tipo di trattamento sta somministrando (se farmaco o placebo) e il paziente non sa se assume farmaco o placebo. Si definisce questo tipo di situazione doppio cieco (cieco il medico e cieco il paziente). L'importanza della cecità deriva dal fatto che se il medico sa che tipo di trattamento sta somministrando potrebbe essere influenzato nella raccolta dei dati.

Ressa:
Perché è importante il gruppo di controllo è la cecità? Puoi farci un esempio?

Rossi:
Guarda, mi viene in aiuto uno studio in cui addirittura non era possibile mettere i medici in cieco. E' uno studio recente che si proponeva di determinare se l'artroscopia e il lavaggio articolare sono efficaci nella gonartrosi. Si tratta di un RCT in cui i pazienti vennero randomizzati all'intervento chirurgico di artroscopia oppure a un intervento simulato (venivano portati in sala operatoria e si praticavano due piccole incisioni in modo da simulare l'artroscopia). Evidentemente in questo caso i medici non potevano essere in cieco. Lo studio dimostrò che a distanza di due anni l'efficacia dell'intervento sul dolore e sulla limitazione funzionale era paragonabile al placebo chirurgico. I medici che hanno raccolto i dati erano però diversi da quelli che avevano effettuato l'intervento e non conoscevano che tipo di trattamento era stato praticato. Questo studio spiega bene sia l'importanza della cecità che del gruppo di controllo: se non ci fosse stato un controllo i miglioramenti evidenziati dopo l'intervento sarebbero stati ascritti a quest'ultimo mentre sono dovuti probabilmente alla evoluzione spontanea della malattia o all'effetto placebo dell'operazione stessa.Ressa:
Tutto chiaro. Andiamo avanti.

Rossi:
Un altro punto da esaminare è: quali sono gli end-point dello studio?
Gli end-point sono gli esiti che alla fine dello studio i ricercatori si prefiggono di valutare. Sostanzialmente esistono due tipi di end-point: quelli clinici (per esempio numero di decessi, infarti, ictus, ricoveri per scompenso cardiaco, fratture di femore, ecc.) e quelli surrogati (per esempio la pressione arteriosa, il colesterolo, la massa ossea, ecc.).
E' intuitivo che gli end-point clinici sono quelli maggiormente utili nel determinare l'utilità di un trattamento. Gli end-point surrogati sono più facili da ottenere e richiedono un follow-up più breve ma non possono sostituire gli end-point clinici.

Ressa:
Forse con qualche esempio la faccenda diventa più comprensibile...

Rossi:
Si, per capirci faremo due esempi. Il primo riguarda uno studio che ha valutato l'efficacia della terapia ormonale sostitutiva nel migliorare l'assetto lipidico (studio PEPI). In questo studio circa 900 donne furono suddivise in quattro gruppi trattati con ormoni oppure con placebo. Venne evidenziato che la terapia ormonale sostitutiva riduce i valori di colesterolo LDL e aumenta quelli dell'HDL per cui si potrebbe ipotizzare un'efficacia di tale trattamento nella

prevenzione della cardiopatia ischemica. In realtà non è così: diversi studi, sia in donne sane (studio WHI: Womens' Health Iniziative) che in donne con cardiopatia ischemica nota (studio HERS e studio ESPRIT) hanno dimostrato che gli estrogeni non solo non hanno un ruolo protettivo sugli eventi cardiaci, ma, anzi, li aumentano.
Il secondo esempio riguarda lo studio CAST in cui venne sperimentata la flecainide (un antiaritmico) nei soggetti infartuati con aritmie ventricolari minacciose. Il farmaco agiva positivamente sulle aritmie provocandone una netta riduzione, ma lo studio venne sospeso anticipatamente per un eccesso di morti nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo che assumeva placebo. Questo studio è esemplare in quanto dimostra che un farmaco, che ha un effetto positivo su un end-point surrogato (aritmie), non necessariamente produce un beneficio clinico.
Qualcuno parlò allora di "effetto cosmetico" del farmaco sull'elettrocardiogramma.Ressa:
La clinica, la clinica! Curiamo organismi complessi, non parametri!

Rossi:
Eh, caro Ressa, vedi che in questo caso solo lo studio randomizzato e controllato ha permesso di dimostrare che il trattamento era pericoloso mentre se ci fossimo basati solo sull'osservazione dell'ECG che noi possiamo fare sul singolo malato avremmo giurato su una montagna di bibbie che l'antiaritmico era efficace. Quindi importante la clinica sul singolo e importanti gli RCT: le due cose non sono in contraddizione.
Ultimi punti che rimangono da valutare: qual è il numero di pazienti arruolati e qual è la durata dello studio?
E' intuitivo che tanto più numeroso è il campione arruolato e tanto più lungo il follow-up tanto più i risultati sono robusti.

Ressa:
D'accordo. Passiamo gli studi osservazionali.

Rossi:
Abbiamo visto che gli studi osservazionali sono caratterizzati dal fatto che i ricercatori si limitano a "osservare" quello che succede nella realtà, senza intervenire nel somministrare attivamente un trattamento e nel dividere in modo randomizzato i gruppi. Anche in questo tipo di studi può esistere un gruppo di controllo (e allora si parla di studi osservazionali controllati) o può non esistere (studi osservazionali non controllati). I primi sono senz'altro i più comuni, ma in nessun caso la suddivisione dei gruppi avviene con metodica randomizzata. Questo fa si che in questi studi si verifichi uno sbilanciamento nella selezione del campione, che in gergo tecnico viene detto bias di selezione.

Ressa:
Calma, calma. Qui cominci ad andare sul difficile...Rossi:
Niente paura. Si tratta in realtà di una sciocchezza.
Per capirci prendiamo uno studio osservazionale molto conosciuto, il cosiddetto Studio delle Infermiere. In questo studio vennero seguite per molti anni oltre 60.000 infermiere americane. I ricercatori registrarono il tipo di terapia eventualmente praticata dalle donne, il loro stile di vita, le abitudini alimentari, le malattie che si verificarono, ecc. Si notò che le donne in post-menopausa trattate con terapia ormonale sostitutiva avevano una percentuale di eventi cardiovascolari inferiore rispetto alle donne che non assumevano ormoni. La differenza di eventi era molto evidente, tanto che si giunse ad affermare un effetto benefico rilevante della terapia ormonale sostitutiva (cosiddetta TOS) sulla prevenzione della cardiopatia ischemica.
Per il vero molti avevano fatto notare che in realtà lo Studio delle Infermiere molto probabilmente era viziato da un bias: in poche parole non era la TOS a proteggere dall'infarto ma erano le donne, già in partenza più sane, con uno stile di vita più corretto, di un ceto sociale più abbiente (quindi a maggior controllo sanitario), che sceglievano la TOS. In effetti era stato dimostrato per esempio che le donne che sceglievano gli estrogeni avevano già in partenza valori pressori più bassi rispetto alle donne che non assumevano ormoni. Questo squilibrio nel gruppo di donne in TOS viene detto appunto bias di selezione del campione e rende non corretto il paragone con le donne che non assumono la terapia, perché diverse.

Ressa:
Ottimo: quelle più sane e che magari leggevano le solite riviste sulla salute si facevano prescrivere gli ormoni per paura di invecchiare, quelle più malate oppure quelle che avevano altre gatte da pelare che pensare all'eterna giovinezza non li prendevano...

[b]A questo punto il lettore non particolarmente interessato ad aspetti abbastanza tecnici può tranquillamente fare a meno di leggere le parti che seguono.[/b]Rossi:
Un altro bias che si può riscontrare negli studi osservazionali è dovuto al fatto che i medici che raccolgono i dati non sono in cieco e quindi possono essere inconsapevolmente influenzati dal conoscere il tipo di terapia effettuato. Si tratta del cosiddetto performance bias.
Inoltre spesso i dati vengono raccolti basandosi sui ricordi retrospettivi dei pazienti e quindi possono essere del tutto inaffidabili (recall bias).
Non va dimenticato un altro tipo di bias che si può annidare negli studi non sperimentali, il bias della non uniformità dei criteri diagnostici, cioè di quelli che definiscono la patologia che stiamo testando nello studio. Per esempio poniamo che io volessi esaminare se i soggetti con BPCO che assumono degli immunostimolanti hanno un numero minore di riacutizzazioni e che per farlo decidessi di esaminare retrospettivamente le cartelle cliniche di un gruppo di medici.
I medici potrebbero aver classificato come affetti da BPCO soggetti con malattie molto diverse, dall'asma alle bronchiectasie, la definizione stessa di riacutizzazione potrebbe essere vista da alcuni medici come un episodio caratterizzato da febbre e tosse con escreato, da altri come la comparsa di escreato purulento o di peggioramento della dispnea o altro ancora.

Ressa:
Detto questo possiamo passare ad esaminare la tipologia dei vari studi osservazionali.

Rossi:
Ne esistono sostanzialmente di tre tipi: gli studi prospettici o longitudinali, quelli retrospettivi e quelli cross-sectional o trasversali. Puoi illustrarci in cosa consiste il primo.Lo studio prospettico o longitudinale (detto anche semplicemente studio di coorte) parte dalla esposizione ad un trattamento per arrivare al risultato. Supponiamo di voler determinare se i folati, riducendo i livelli di omocisteina, producono effetti favorevoli a livello cardiovascolare. Vengono selezionati da una popolazione di un comune i soggetti maschi di età compresa tra i 40 e i 70 anni, li si divide in base al fatto che assumano o meno supplementi di vitamine e folati (attenzione: non sono i medici ricercatori a decidere il trattamento ma i pazienti stessi o i loro medici curanti). Dopo cinque anni si va a valutare quanti eventi cardiovascolari ci sono stati nei due gruppi. Si è partiti quindi dalla esposizione (assunzione di folati e vitamine) per arrivare ai risultati (eventi cardiovascolari).

Ressa:
E lo studio caso-controllo? Leggendo le riviste mediche trovo spesso questa definizione, ma non mi è molto chiara.

Rossi:
Lo studio retrospettivo (detto anche caso-controllo) parte invece dal risultato per arrivare alla esposizione . Poniamo di voler determinare se il fumo di sigaretta aumenta il rischio di cancro della mammella. Si seleziona da un registro tumori le donne di una data regione affette da questa neoplasia e come gruppo di controllo si prendono donne (paragonabili per età e ceto sociale) scelte dall'anagrafe della stessa regione o di una regione diversa. Successivamente si va a vedere quante sigarette hanno fumato negli ultimi cinque anni sia i casi che i controlli e sulla base dei risultati ottenuti si determina se vi è una correlazione tra il fumo e il cancro mammario. Come vedi in questo caso si è partiti dal risultato (donne affette da neoplasia mammaria) e si è arrivati alla esposizione (numero medio di sigarette fumato negli ultimi cinque anni).

Ressa:
Passiamo all'ultimo tipo di studio osservazionale.

Rossi:
Lo studio cross-sectional (detto anche trasversale) esamina esposizione e risultato contemporaneamente, fornendo una fotografia istantanea di una certa popolazione. Per esempio dall'anagrafe di un comune si prendono tutti i soggetti di età compresa tra 40 e 80 anni e si determina quanti sono i diabetici (esposizione) e nello stesso tempo quanti hanno sofferto di ictus (risultato). Si può così vedere se la patologia che si vuol studiare è associata o meno ad un aumentato rischio di ictus. Un altro esempio di studio trasversale è il seguente: vengono selezionate dal database di un gruppo di medici tutte le donne che hanno eseguito una densitometria ossea e nello stesso tempo si registra l'assunzione di statine. Si può determinare se le statine sono associate o meno ad un aumento della massa ossea.Ressa:
Ci ha detto che gli studi osservazionali presentano numerose limitazione: ci si può chiedere perché vengano fatti e se non sia meglio abbandonarli del tutto.

Rossi:
In verità molto spesso e per numerose questioni essi rimangono l'unica fonte disponibile di informazioni e non è realistico aspettarsi ulteriori dati da studi sperimentali. Per esempio alla domanda se l'uso dei contraccettivi orali aumenti o meno il rischio di cancro mammario è possibile rispondere rifacendosi prevalentemente a studi di tipo caso-controllo, i quali rimarranno probabilmente l'unica evidenza disponibile. Così solo studi caso-controllo recentemente hanno dimostrato che non vi è alcuna associazione tra vaccinazione MMR ed autismo.

Ressa:
Non vorrai dirmi che gli studi clinici randomizzati e controllati, i mitici RCT, non hanno difetti? Cosa sono, cavalieri senza macchia e senza paura?

Rossi:
Ci mancherebbe!.
Abbiamo sì visto dunque che gli studi osservazionali possono presentare numerose limitazioni legate alla mancata randomizzazione, alla non cecità , al fatto che non vengono pre-definiti gli end-point, i criteri diagnostici, ecc.
Ma gli RCT, che allo stato attuale vengono ritenuti il massimo dell'evidenza scientifica, non sono certo immuni da errori. Pur ammettendo che lo studio sia stato realizzato secondo modalità corrette, la presenza di errori è sempre possibile, anche se si tratta di errori più difficili da scoprire. A rigore possono anche non essere dei veri e propri errori ma interpretazioni diverse dovute ad analisi metodologiche differenti. Un esempio è la diversa interpretazione di due autori danesi sugli studi che avevano valutato l'efficacia dello screening mammografico, al cui capitolo rimando.
Vi sono poi delle tecniche particolari, quando si studia il disegno di un RCT che servono per far emergere un risultato piuttosto che un altro, per esempio scegliendo accuratamente l'end-point da valutare (più favorevole ad un farmaco rispetto ad un altro) oppure la dose del farmaco rivale, la scelta di end-point composti per ottenere una significatività statistica, ecc. Si tratta di aspetti tecnici che esulano da questa trattazione ma permettono di capire quanto sia insidiosa l'analisi dei dati della letteratura e quante siano le trappole in cui può incorrere chi si avventura su questa strada.Ressa:
Adesso parlami delle meta-analisi, roba che mi fa andare in tilt la capoccia.

Rossi:
Cerco di spiegarle in due parole.
Per minimizzare i possibili errori interpretativi dei vari RCT e visto che per molte condizioni cliniche o terapie esistono vari RCT, ora con risultati negativi ora positivi, ci vengono in soccorso appunto le meta-analisi. Si tratta in sostanza di veri e propri studi che mettono insieme, naturalmente con tecniche statistiche particolari, i risultati di vari RCT su un dato argomento, permettendo una visione sintetica e nello stesso tempo più completa del problema.
E' evidente il vantaggio di un simile metodo: con un solo studio il medico ha a disposizione conoscenze aggiornate che

assemblano i risultati di molti lavori che egli non avrebbe mai avuto l'opportunità di esaminare.

Ressa:
Le meta-analisi sono considerate uno degli strumenti più potenti della medicina basata sulle evidenze, ma sono sempre affidabili?

Rossi:
Vi sono alcuni punti oscuri: il lettore non sa se sono stati considerati tutti gli studi disponibili su quell'argomento oppure solo alcuni; inoltre le meta-analisi non tengono conto dei risultati degli studi non pubblicati, studi che spesso hanno dato esiti negativi (questo in gergo tecnico si definisce pubblication bias); infine se gli studi considerati dalla meta-analisi sono di scarsa qualità o con casistica non numerosa anche i risultati complessivi potranno essere meno affidabili. Anche le modalità con cui viene eseguita una meta-analisi e la scelta degli studi da assemblare influenzano i risultati finali.In un numero del Lancet vennero pubblicate contemporaneamente due meta-analisi sui farmaci antipertensivi: pur basandosi quasi sugli stessi studi raggiungevano conclusioni diverse in quanto i vari trials erano stati assemblati con modalità diverse.
Le meta-analisi elaborate dalla Cochrane Collaboration sono studi di elevata qualità in cui vengono presi in considerazione anche studi non pubblicati o pubblicati solo in abstract.
Quando necessario vengono contattati gli autori degli studi per avere ulteriori dettagli. Le meta-analisi Cochrane prevedono una metodologia di lavoro molto rigorosa e definita: la ricerca viene effettuata sulle principali riviste e sulle banche dati internazionali e i vari studi vengono inclusi o esclusi sulla base di criteri espliciti di qualità in modo da ridurre la possibilità di bias. Le revisioni, disponibili a pagamento (gli abstract invece si possono consultare liberamente online) vengono periodicamente aggiornate. L'unico limite sta nel fatto che non tutto il sapere medico vi è rappresentato per cui spesso non si trova la revisione atta a rispondere ad una specifica domanda.

Ressa:
Per favore concludi, che sono quasi stremato.

Rossi:
Da quanto abbiamo detto finora risulta chiaramente che le prove scientifiche non sono tutte eguali: possono essere più o meno affidabili secondo il tipo di studio che le ha generate.
E' ampiamente accettata una classificazione delle evidenze secondo una scala che vede al primo posto meta-analisi e revisioni sistematiche di RCT, RCTs di elevata qualità e all'ultimo posto l'opinione di esperti passando per i gradi intermedi degli studi osservazionali di coorte e caso-controllo.

Ressa:
Ah, ecco. I famosi grado A, B, ecc.

Rossi:
Bisogna sempre ricordare però che uno studio produce solo dati e numeri la cui rilevanza clinica dipende da molteplici fattori non facilmente standardizzabili: il giudizio clinico è importante per interpretare e applicare i risultati della ricerca.
Per altri particolari rimando al capitolo sulla trasferibilità dei trials.
Per concludere possiamo dire che l'EBM è uno dei mezzi a disposizione del medico (insieme ad altri come l'anamnesi, l'esame obiettivo, gli accertamenti di laboratorio e strumentali, l'esperienza) per fornire cure di qualità.