EVIDENCE BASED MEDICINE (EBM) 3: Un grande patrimonio di idee da ri-scoprire e valorizzare

Data 15 gennaio 2017
Categoria scienze_varie

Un breve saggio in 3 puntate, a cura della Redazione di Pillole (D. Zamperini, L. Puccetti, G. Ressa, R. Rossi, M. Venuti, P. Iaccarino, C. Stefanetti, G. Collecchia, R. De Gobbi-coordinatore-) per comprendere ed utilizzare criticamente questo essenziale strumento professionale

TerzaParte

I Limiti e la grande eredità

La Grande Eredità

La cultura e la metodologia della EBM ha ispirato migliaia di ricerche, pubblicazioni, siti internet: tra le ricadute più importanti ricordiamo le riflessioni tutt'ora molto ricche sul "Disease Mongering"(1,2) sulla "Too Much Medicine"(3,4) e le proposte di rilevanza ormai planetaria della "Slow Medicine"(5) e del movimento di " Choosing Wisely" (6) ed altri ancora che costituiscono ormai originali e creative correnti di pensiero della medicina moderna.
Più modestamente, con finalità pratiche, vi proponiamo un breve ma crediamo significativo elenco delle acquisizioni che il "critical appraisal" dei padri della EBM ci consente di utilizzare nel difficile lavoro di valutazione della gran mole di dati che la ricerca medica ogni giorno ci propone.

Come individuare le abili distorsioni di molte ricerche farmacologiche

Il movimento EBM ha influenzato positivamente anche la ricerca farmacologica, la cui metodologia è sicuramente migliorata negli ultimi decenni; tuttavia considerati i costi delle ricerche sono state sviluppate numerose tecniche che consentono di "giocare con i dati" ottenendo risultati significativi anche ove questi siano dubbi o di scarso significato.
Non ci soffermeremo sulle frodi che pure sono presenti e probabilmente non rare; elenchiamo invece alcuni espedienti tecnici, rilevati grazie alla metodologia critica proposta dai ricercatori EBM, che sembrano di utilizzo piuttosto frequente e che rendono apparentemente solide ed applicabili anche prove labili ed incerte.(7,8)

1) Modificazioni delle caratteristiche del campione perché emergano differenze non altrimenti significative

2) Inserimento di criteri di inclusione ed esclusione favorevoli, che massimizzino la efficacia e minimizzino gli effetti collaterali del trattamento

3) Sotto dosaggio del farmaco di riferimento in modo da esaltare le qualità del farmaco in studio

4) Esaltazione degli effetti minimali del farmaco in studio utilizzando obiettivi surrogati anziché reali obiettivi di salute

5) Suddivisione della popolazione dello studio in vari sottogruppi in modo da far emergere comunque un risultato favorevole in qualche sottogruppo

6) Enfasi e pressioni per la pubblicazione degli studi con risultati positivi e mancata diffusione e pubblicizzazione degli Studi con risultati negativi. (9,10)

7) Follow-up differenziato fra gruppo trattato e gruppo di controllo in modo da sopravvalutare gli effetti positivi e sottovalutare gli effetti negativi nel gruppo trattato rispetto ai controlli. (Un solo esempio significativo tra i molti selezionabili riguarda i nuovi antipsicotici: secondo gli studi presentati per la registrazione essi sono tutti efficaci ed, a quanto pare, uno più efficace dell'altro. Se tuttavia combiniamo i vari studi otteniamo un effetto sconcertante: la olanzapina è più efficace del risperidone che è più efficace della quetiapina, che è a sua volta più efficace della olanzapina ...Si tratta di un curioso ed interessante paradosso o forse i motivi sono diversi e forse poco nobili ?) (11)

8) La eccessiva promozione e la conseguente sovra-valutazione degli algoritmi terapeutici
Algoritmi e flow- chart di supporto alla diagnosi ed al follow-up sono generalmente utili nella larga maggioranza dei problemi clinici. Gli algoritmi terapeutici possono essere anche molto utili se applicati con saggezza e spirito critico nella peculiare situazione di ogni singolo paziente; se invece il medico rinuncia al ragionamento critico e si limita ad applicare meccanicamente schemi pre-confezionati rischia di non trattare il paziente in maniera appropriata alla sua situazione..

9) L'idolatria degli endpoint surrogati (12)
L'Istitute of Medicine degli USA definisce gli endpoint surrogati come biomarcatori che la ricerca ha dimostrato essere correlati con beneficio o con danno clinico nei soggetti affetti da varie malattie e che vengono utilizzati in sostituzione di eventi clinicamente rilevanti, complicazioni o decesso, quando questi non siano agevolmente valutabili, ad esempio per problemi di tempi delle ricerche che li utilizzano. (13)

Gli esempi più noti sono la emoglobina glicata, la proteinuria, il colesterolo LDL.
La introduzione dei biomarker surrogati è positiva se se ne riconoscono i limiti e se ogni decisione ad essi correlata viene valutata con spirito critico.
Infatti nessun surrogato può sostituire un evento biologico: nella migliore delle ipotesi il surrogato può avere una buona correlazione con una sofferenza di organo o di apparato, ma quest'ultima aumenta significativamente la probabilità di un evento negativo, ma non ne dà mai certezza:significativo a tal proposito il dibattito sull'abbassamento del colesterolo LDL(14).
Inoltre la utilizzazione dei surrogati quali indicatori di esiti favorevoli è inaffidabile e talora pericolosa:significativo l'esempio del rosiglitazone che nei diabetici riduce la emoglobina glicata ma aumenta la mortalità per cause cardiovascolari(15).
Niente scorciatoie mentali dunque, ma informazione, riflessione, valutazione critica e conclusioni da sottoporre a controlloperiodico.

Aprire le nostre menti all'ignoto ed alla variabilità individuale

La cultura ed il metodo della EBM non si limitano alla critica, sia pure costruttiva: in questo indirizzo di pensiero sono nate importanti riflessioni e proposte che potranno aprirci a nuove acquisizioni.

"Absence of evidence is not evidence of absence" ovvero La mancanza di prove di efficacia non equivale ad inefficacia.(16)
E' noto ed acquisito dalla larga maggioranza dei medici che la significatività statistica non equivale sempre a rilevanza clinica.
Non è invece altrettanto noto ed acquisito che la mancanza di dati a favore della efficacia non significa che il trattamento sia inefficace. I ricercatori che fanno riferimento alla EBM hanno pertanto sottolineato la importanza della pubblicazione di ricerche con risultati negativi non solo per evitare di ripercorrere la medesima strada, ma anche perché al contrario aumentando la numerosità del campione potrebbero emergere dati in realtà positivi e significativi per la popolazione generale.(17)

La sperimentazione sul singolo individuo, nella sua inimitabile originalità
Il N-of-1trial è un tipo di sperimentazione clinica ideata dai padri della EBM(18): essa è condotta sul singolo paziente (o meglio su un insieme di singoli pazienti) che viene sottoposto a periodi di trattamento, assegnati in maniera random, in cui si alternano terapia sperimentale e controllo, rappresentato generalmente dal placebo. Questo tipo di studi ha il grande pregio di mettere al centro della ricerca i reali destinatari delle innovazioni: i singoli pazienti con i propri bisogni di salute. Essa ha suscitato inizialmente un grande entusiasmo, specie in Usa e nel Nord Europa. Tuttavia la notevoli difficoltà metodologiche ed organizzative ne hanno molto limitato la diffusione: rimane comunque una miniera di potenziali dati, ancora tutta da esplorare.

CONCLUSIONI
Il flusso di idee, il movimento di analisi critica, di ricerche e di iniziative culturali, il metodo di indagine e la pragmatica semplicità delle proposte, hanno reso la comunità scientifico-culturale che si ispira alla EBM una importante risorsa la medicina mondiale e per tutti i sistemi sanitari pubblici.
Come spesso è avvenuto per ogni idea innovativa, essa ha suscitato forti entusiasmi, ma ha anche generato superficiali imitatori ed abili strumentalizzatori ; per molti anni, migliaia di articoli han fatto riferimento alla EBM: tra questi, lo abbiamo visto, linee guida farmaceutico-terapeutiche che nulla hanno a che fare con lo spirito originale della EBM, ma anche a volte linee guida di ASL ed Istituzioni ….
Anche queste ultime purtroppo talora si allontanano dallo spirito originale della EBM dato che, pressate da esigenze economiche, continuamente tentano di ingabbiare in rigidi dogmatici schematismi, la grande originalità della persona sofferente, che non è un numero, ma un essere vivente che si esprime a livello fisico, psichico e sociale e che non sempre risponde come i programmatori sognerebbero …
La redazione di Pillole con questo articolo ha inteso offrire un sintetico contributo per una migliore conoscenza ed una più proficua utilizzazione di questo prezioso sostegno al nostro difficile lavoro.

FINE

BIBLIOGRAFIA 3 PARTE

1) Moynihan R, Heath I, Henry D.: Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering BMJ 2002;324:886–91

2) Wolinsky H.: Disease mongering and drug marketing. Does the pharmaceutical industry manufacture diseases as well as drugs? EMBO reports VOL 6 | NO 7 | 2005

3) Moynihan R, Smith R.: Too much medicine? Almost certainly BMJ 2002;324:859–60

4) http://www.preventingoverdiagnosis.net/

5)http://www.choosingwisely.org/

6)http://slowmedicinedoctor.com/

7) Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N.: Evidence based medicine: a movement in crisis? BMJ 2014;348:g3725 doi: 10.1136/bmj.g3725

8) Ioannidis JP. Why most published research findings are false. PLoS Med 2005;2:e124.

9) Every‐Palmer S, Howick J. How evidence‐based medicine is failing due to biased trials and selective publication. J Eval Clin Pract 2014 May 12.

10) Cohen D. FDA official: “clinical trial system is broken.” BMJ 2013;347:f6980.

11) Heres S, Davis J, Maino K, et al. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. Am J Psychiatry 2006;163:185-94.

12) John S Yudkin J Lipska KJ , Montori V M: The idolatry of the surrogate BMJ 2011;343:d7995 doi: 10.1136/bmj.d7995

13) Institute of Medicine. Evaluation of biomarkers and surrogate endpoints in chronic disease. 2010.www.iom.edu/Reports/2010/Evaluation-of-Biomarkers-and-Surrogate-Endpointsin-Chronic-Disease.aspx.

14) Ravnskov U, Diamond D M et al.: Lack of an association or an inverse association between low-densitylipoprotein cholesterol and mortalityin the elderly: a systematic review BMJ Open 2016;6:e010401. doi:10.1136/bmjopen-2015-010401

15) Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes . N Engl J Med 2007;356:2457-71.

16) Altman D G, Bland M J: Absence of evidence is not evidence of absence BMJ 1995;311:485

17) Chalmers I.: Proposal to outlaw the term “negative trial” BMJ 1985; 290:1002

18) Lillie E O, Patay B et al.: The n-of-1 clinical trial: the ultimate strategy for individualizing medicine? Personalized Medicine 2011 ,Vol. 8, No. 2, Pages 161-173