

CORSO D'AGGIORNAMENTO: PROVE D'EFFICACIA, ETICA E DECISIONI CLINICHE

A. Liberati • L. Moja • I. Moschetti

Quali prove di efficacia per quali decisioni?**Introduzione**

Il termine *evidence based medicine* (EBM) è stato introdotto nel 1992 dallo stesso gruppo di clinici e ricercatori che anni prima aveva avviato la disciplina chiamata “epidemiologia clinica” (EC). EC nasce dall’idea di adattare ed espandere i metodi e le applicazioni della epidemiologia all’analisi dei processi decisionali sia nel campo di assistenza al paziente individuale, sia agli interventi mirati alle popolazioni. Da questo punto di vista l’EC è stata definita come “la disciplina che si occupa dello studio delle relazioni di occorrenza delle decisioni mediche in relazione ai fattori che tali decisioni determinano”. L’EC

si è subito conquistata una grande popolarità grazie alla sua capacità di innovare le modalità di valutazione critica della qualità della letteratura medica e di apprendimento facendo sì che il “*critical appraisal skill*” si affermasse come una delle competenze che il medico moderno deve avere, oltre a quelle di tipo diagnostico terapeutico e di interrelazione personale con il paziente.

Un primo importante *by-product* che l’applicazione dei concetti e dei metodi del *critical appraisal* ha portato a galla è stata la documentazione, applicabile in variabile grado alle diverse aree della pratica clinica, che la qualità metodologica e la trasferibilità della letteratura medica sulla valutazione degli interventi sanitari è generalmente scadente. Questo ha certamente avuto il merito di esercitare un forte richiamo alla necessità di migliorare la qualità delle basi scientifiche della medicina moderna nella quale venivano, troppo spesso, utilizzati interventi di efficacia non documentata invece di interventi potenzialmente efficaci.

Se la qualità della maggior parte della ricerca non resiste ad un rigoroso vaglio critico, ne discende che il principio secondo cui “*all medical actions of diagnosis, prognosis and therapy should rely on solid quantitative evidence based on the best of clinical epidemiological research*” richiedeva un atteggiamento ancor più critico, e di sano scetticismo, nei confronti di quegli interventi che erano solamente sostenuti dalla esperienza clinica (del singolo medico o tramandata dalla esperienza collettiva di esperti).

Certamente non si tratta di un concetto o di un’affermazione nuova, così come il recente rinato interesse per l’approfondimento delle origini del movimento EBM nella storia della medicina ha dimostrato. Tra gli altri, Vanderbroucke cita Alexandre Louis che nel 1830 in Francia fu a capo di una iniziativa chiamata *Médecine d’Observation*. Louis incontrò, non sorprendentemente, forti resistenze tra i suoi contemporanei quando affermava che “[...] i medici non devono basarsi su teorie e ipotesi circa la causa delle malattie, e neppure su esperienze deri-

A. Liberati et al.: Quali prove di efficacia per quali decisioni?

vate da casi singoli, ma piuttosto devono contribuire a accumulare informazioni (esperienze collettive) basate su casistiche ampie raccolte con criteri metodologici espliciti e definiti; solo così si potrà capire quali trattamenti sono realmente efficaci e quali no". È interessante soffermarsi a notare similarità e differenze tra l'epoca di Louis e quella attuale dell'EBM. All'inizio del XIX secolo i sostenitori della *Médecine d'Observation* si trovavano a reagire nei confronti di una medicina che derivava le sue teorie da molti "fatti" che, con gli standard scientifici di oggi, noi considereremmo puro "non senso". Oggi l'EBM opera in un contesto assai diverso, caratterizzato da scienze mediche di base dotate di un forte *background* sperimentale. La *Médecine d'Observation* scomparve poco dopo la sua nascita a causa di una forte reazione negativa dell'*establishment* medico-scientifico di allora e della assenza di condizioni sociali e culturali di contesto che potessero garantire, quanto meno, la permanenza di una dialettica così radicale.

Ciò che dobbiamo chiederci è se l'EBM farà, prima o poi, per colpe proprie o per fattori esterni certamente più complessi di quelli dei tempi di Louis, la stessa fine nonostante operi in un mondo medico maggiormente orientato al metodo scientifico. Non sembri peregrino porsi questa domanda visti i crescenti segnali di pericolo ed insofferenze che si addensano attorno all'EBM sia a causa delle risposte che essa non è stata in grado di dare, sia a motivo della capacità, già largamente fatta intravedere degli interessi commerciali, di metabolizzare anche il patrimonio innovatore dell'EBM, se questo non viene costantemente arricchito e portato alla altezza delle aspettative che ha generato.

Non c'è dubbio che una delle ragioni delle reazioni negative attorno all'EBM sia stato l'averla considerata un "cambio di paradigma" nel senso attribuito al filosofo della scienza tedesco Thomas Kuhn. Questa definizione comporterebbe che solo l'EBM significa medicina scientifica e che, di conseguenza, quella praticata in epoca pre-EBM, non fosse da considerarsi tale *tout court*. Tutto ciò non è solamente semplicistico, ma è sostanzialmente sbagliato e tradisce un certo entusiasmo che non pochi all'inizio dell'EBM hanno avuto (anche per la necessità di farsi sentire da orecchie spesso molto resistenti al messaggio) e che, come recentemente ha ammesso anche Brian Haynes, uno dei pionieri del moderno movimento EBM, tradisce una certa ignoranza da parte dei fautori della EBM poco preoccupati di costruire una base filosofica alla propria disciplina. In realtà, la differenza che deve essere sottolineata tra l'era pre- e post-EBM non sta nel fatto che nella prima gli operatori non usavano le prove empiriche (*evidence*). La differenza sta invece nel fatto che in epoca pre-EBM non esisteva un *framework* concettuale e metodologico largamente condiviso per usare le prove empiriche in modo esplicito e sistematico. Potremmo dire, in altre parole, che l'errore fatto nell'attribuire un eccesso di aspettativa all'EBM sta nell'aver scambiato uno strumento utile per la produzione e l'uso delle informazioni in

medicina per una nuova definizione dello statuto epistemologico della medicina.

Vista in questa prospettiva l'attuale controversia sulla natura della EBM potrebbe fare un passo avanti, passando dal terreno dei principi ad uno maggiormente pragmatico nel quale l'attenzione è centrata su come far sì che si faccia il miglior uso delle informazioni scientifiche disponibili (riconoscendone a fondo anche tutti i limiti!); con una ricerca disperata di un nuovo acronimo si potrebbe proporre di passare dalla EBM alla BUEM (*Better Use of Evidence in Medicine*). Questo avrebbe l'enorme vantaggio di indicare che il vero cambiamento da introdurre è nel modo e nelle regole con cui noi usiamo ed integriamo le informazioni scientifiche nella pratica della medicina che deve essere cambiata.

A differenza del buon senso basato sulla esperienza, l'insistenza sulla necessità di utilizzare al meglio le prove empiriche vuole sottolineare la convinzione profonda che l'intuizione o il razionale fisiopatologico da soli rappresentino un terreno insufficiente per l'esercizio di un processo decisionale clinico soddisfacente. Al contrario, una pratica moderna della medicina si alimenta dell'applicazione, intelligente ma rigorosa, di regole esplicite mirate ad interpretare in un modo che sia il meno possibile influenzato dai propri *bias* personali o professionali le informazioni derivanti dalla ricerca clinico-epidemiologica. Queste regole esplicite devono servire ad integrare, e non a sostituire, la formazione del medico, l'accumulo della sua esperienza che tuttavia, da sola, oggi non è più eticamente accettabile come riferimento alla propria pratica professionale.

Impegnarsi per una migliore applicazione delle migliori prove di efficacia in medicina ha anche altri importanti vantaggi. Anzitutto perché rende più facile superare l'autoritarismo insito in molti stili di pratica ancora assai diffusi e rende assai più cogente il principio del diritto della paziente di partecipare alla scelte che riguardano la propria salute/malattia. Aiuta inoltre a meglio cogliere lo sbilanciamento selettivo che esiste nella "epidemiologia delle conoscenze disponibili" del tutto sbilanciata a favore degli interventi riparativi semplici ed a sfavore di quelli preventivi o riabilitativi complessi. Acquisendo un bagaglio di *critical appraisal skills*, che rappresenta forse la più importante innovazione del movimento EBM, si finisce per acquisire quella sorta di "immunizzazione metodologica" contro le false certezze e le facili novità che rappresenta il bene formativo più importante che un operatore sanitario moderno dovrebbe possedere.

Cosa abbiamo imparato grazie all'EBM?

È ora opportuno chiedersi se, comunque, essa è stata utile e quali sono le criticità da mettere in agenda per lo svilup-

A. Liberati et al.: Quali prove di efficacia per quali decisioni?

po e la applicazione futura degli strumenti che essa ha messo a disposizione. A scanso di equivoci, e prima di entrare nella discussione specifica, la nostra risposta a questo quesito è positiva: l'EBM è stata utile. Con alcune importanti qualificazioni per il futuro che non vanno, tuttavia, trascurate ed è per questo che tenderemo di proporre una lista che permetta di far procedere in modo costruttivo il dibattito sui vantaggi e limiti dell'EBM.

Per ragioni più di schematizzazione che di reale separazione concettuale abbiamo cercato di distinguere tra questioni che hanno a che fare con i problemi legati alla pratica clinica, alla ricerca ed alla politica sanitaria.

Pratica clinica

Non vi è dubbio che l'enfasi posta dall'EBM sulla necessità di promuovere l'utilizzo degli interventi di documentata efficacia ha promosso una attenzione specifica alla verifica del grado di effettivo trasferimento delle conoscenze dalla ricerca alla pratica clinica. La ricerca in questo campo ha coinciso con la progressiva acquisizione della consapevolezza che il modello semplicistico del trasferimento delle conoscenze non funziona in assenza di uno sforzo sistematico ed organizzato per ridurre la distanza tra momento della produzione e dell'applicazione delle conoscenze sulla efficacia degli interventi.

L'ampia letteratura sulla "epidemiologia della qualità della assistenza" ha ben documentato che la pratica clinica è piena di interventi di dubbia o nulla efficacia mentre esistono spesso ritardi inspiegabili nel percorso di adozione di interventi di efficacia documentata. Perché questo avvenga rappresenta quesito di notevole complessità al punto che si è andato delineando un campo specifico di ricerca per studi che analizzano i determinanti delle dinamiche di accettazione degli avanzamenti della ricerca nella pratica clinica. Quello che la ricerca in questo campo ha contribuito a chiarire è che:

- a) la semplice diffusione passiva dell'informazione produce effetti nulli o molto modesti;
- b) le caratteristiche specifiche del messaggio (ad es.: modifiche della pratica clinica) possono influenzare il risultato dell'intervento migliorativo;
- c) fare un intervento di implementazione richiede sforzo ed impegno assai maggiori di quelli necessari per la diffusione e disseminazione e richiede un'attenta analisi dei fattori favorevoli e di ostacolo al cambiamento;
- d) insegnare le capacità critiche di interpretazione della letteratura scientifica (*critical appraisal skills*) ai singoli operatori sanitari non basta nemmeno a colmare quella "asimmetria informativa" che caratterizza le relazioni tra i *fornitori* e gli *utilizzatori* delle informazioni scientifiche. Si è passati cioè dalla fiducia nel modello semplicistico della diffusione della informa-

zione a concettualizzazioni più complesse del nesso tra disponibilità della informazione e suo impatto sulla qualità della assistenza e la salute dei pazienti.

Per tutte queste ragioni le informazioni che oggi abbiamo disponibili dagli studi sulla variabilità della pratica clinica e sugli insuccessi degli interventi di disseminazione passiva ci dicono che i sistemi sanitari hanno una specifica responsabilità nell'organizzare canali e modalità di accesso ad una informazione il più possibile indipendente e di buona qualità. Attività che deve, ovviamente, essere considerata come condizione necessaria ma assolutamente non sufficiente. Mirata soprattutto a creare quella "cultura critica di fondo" in assenza della quale ogni altro sforzo di implementazione di politiche per l'efficacia e l'appropriatezza clinica sarebbe destinata al fallimento.

È necessario un profondo cambiamento culturale, prima ancora che scientifico, nel modo con il quale viene concepito il processo di accumulazione delle informazioni scientifiche. Uno dei più importanti messaggi dell'EBM è stato, in questo senso, il richiamo a considerare la totalità delle informazioni disponibili quando si tratta di capire se, nella pratica, un intervento funziona o meno. L'affinamento della metodologia delle revisioni sistematiche di letteratura e delle metanalisi, senza dubbio uno dei maggiori contributi che l'EBM ha dato alla metodologia clinico-epidemiologica in questo decennio, insieme con l'attività della *Cochrane Collaboration*, sono state di importanza fondamentale nel dimostrare i pericoli legati alla mancata sistematicità nella produzione di sintesi della letteratura. Inoltre, la ricerca metodologica condotta sui determinanti del *bias* di pubblicazione ha permesso di meglio comprendere e dimensionare le possibili distorsioni che possono essere indotte nelle sintesi di letteratura dai vari trucchi legati ai meccanismi di pubblicazione.

Ricerca clinico-epidemiologica

La valutazione critica e la sintesi delle informazioni scientifiche di buona qualità, che nell'ultimo decennio hanno ricevuto una forte spinta culturale dal movimento EBM e che hanno trovato riscontro nella attività della *Cochrane Collaboration* e delle diverse agenzie internazionali di *Technology Assessment*, hanno documentato in modo chiaro lo sbilanciamento strutturale nella agenda di ricerca e la mancanza di studi su aree molto rilevanti soprattutto per quanto riguarda la prevenzione e l'assistenza nella fasi post-acute e di riabilitazione. Lo scarso supporto pubblico alla ricerca, ed il quasi sostanziale monopolio della industria farmaceutica per quanto riguarda la ricerca sui farmaci, sta creando una situazione di *gap* crescente che mette a forte rischio di irrilevanza e di dipendenza l'intero movimento EBM. Perché l'EBM possa mantenere le promesse e le aspettative che ha generato è quindi necessario che le sue

istanze siano accompagnate da un forte impegno pubblico nel sostegno alla ricerca nelle aree orfane. Oltre a questo sbilanciamento strutturale, vi è un'importante e crescente minaccia alla credibilità della ricerca scientifica, e quindi all'EBM, che è rappresentata dall'emergere della rete di conflitti di interessi e dalla progressiva documentazione delle sue conseguenze sia per la ricerca sia per la pratica clinica. In modo particolare negli ultimi 5–6 anni il tema dei conflitti di interessi in campo medico sanitario è emerso con forza e si sono moltiplicati gli studi che hanno esplorato il potenziale ruolo distorsivo dell'influenza delle sponsorizzazioni specialmente per quel che riguarda la ricerca farmacologica. Ma la cosa più allarmante, da questo punto di vista, è che gli strumenti a disposizione dell'EBM si presentano oggi come "armi spuntate" ai fini di un effettivo esercizio di vigilanza e controllo *a priori* per prevenire che si moltiplichino e diffondano studi irrilevanti e produttori di risultati fuorvianti. Il problema, infatti, non è più quello di cogliere la presenza di errori nella metodologia di disegno ed analisi dei *trial* quanto piuttosto quello di saper valutare se le ricerche sono state a priori disegnate in modo da far "avverare le aspettative" (dello sponsor in questo caso) "adottando trucchi" quali la scelta di un gruppo di controllo inappropriato, utilizzando il placebo laddove il nuovo farmaco dovrebbe essere testato contro il farmaco più attivo già disponibile, ritardando o sopprimendo le pubblicazioni quando lo studio non dà i risultati attesi.

Ancora una volta, per mantenere la credibilità ed integrità della ricerca scientifica e di chi, come il movimento EBM, difende le regole di rigore e trasparenza è necessario impegnarsi per un'azione di contrasto impostata su:

- la definizione di precise regole del gioco alle quali gli sponsor devono attenersi quando sostengono e finanziano la ricerca;
- creare meccanismi internazionali di trasparenza stimolando la messa in opera di registri internazionali delle sperimentazioni cliniche e impegnando le società scientifiche e il mondo professionale ad un impegno etico e di trasparenza;
- stabilendo regole di dichiarazione (*disclosure*) e soglie di incompatibilità per la partecipazione ad attività di ricerca.

Grazie al contributo dell'EBM, si sono fatti passi avanti nella consapevolezza e nella salvaguardia di alcuni di questi obiettivi. La strada è, tuttavia, in salita e le difficoltà crescono in assenza di una presa di coscienza della necessità di fermare la deriva commerciale e di mercato che la ricerca sta prendendo, soprattutto perché manca una forte presenza di una controparte di ricerca pubblica ed indipendente guidata dai bisogni operativi del servizio sanitario. L'esempio del potenziale innovativo offerto dalla *Cochrane Collaboration*, e le difficoltà che questa iniziativa trova nel guadagnarsi il necessario supporto pubblico (tranne che in singoli paesi come l'Inghilterra, il Canada e l'Australia) non sono altro che un palese e cogente indicatore negativo di quanto sia vero ciò che ho appena affermato.

A. Liberati et al.: Quali prove di efficacia per quali decisioni?

Tra gli operatori sanitari, gli amministratori ed i pazienti bisogna far crescere la consapevolezza dell'importanza della ricerca come strumento di miglioramento continuo della qualità ed appropriatezza delle prestazioni. È necessario uno sforzo massiccio di informazione per far crescere l'esigenza della ricerca come strumento per ridurre l'incertezza presente in molte aree della pratica clinica e che, pur essendo in linea di principio ineliminabile, deve essere esplicitamente discussa ed affrontata attraverso strategie di ricerca e sviluppo mirate, anche, ad impedire che certi interventi di non provata efficacia vengano comunque utilizzati in assenza di alcuna credibile alternativa. La partecipazione dei pazienti, peraltro, deve essere attivamente ricercata e stimolata al fine di aumentare la rilevanza e l'applicabilità dei risultati della ricerca e per facilitare una partecipazione realmente informata. Cominciano infatti ad esserci anche prove empiriche che, se coinvolti in modo appropriato quando si devono identificare le priorità, i pazienti ed i cittadini sono in grado di fornire *input* utili per l'identificazione dei quesiti di ricerca. Si tratta evidentemente di un processo complesso che richiede una capacità di indirizzo e governo, al fine di evitare che le buone intenzioni si traducano in una ulteriore frammentazione delle attività di ricerca, e che chi ha interessi commerciali non usi questa nuova leva per spingere a favore della ricerca e della adozione precoce di tecnologie di non provata efficacia.

Politiche sanitarie

I risultati della ricerca e le prove di efficacia dovrebbero "informare" ma sono, spesso, inadeguate per orientare in modo specifico le scelte di politica sanitaria. Su questo il panorama del "mondo EBM" è piuttosto composito. Se è vero che vi è una parte, tutt'altro che trascurabile, che non sembra avere coscienza di questo, vi sono tuttavia numerosi segnali, sul piano metodologico e su quello di riflessione epistemologica, che vanno nella direzione di ridimensionare le ambizioni eccessive di cui l'EBM ha certamente sofferto nella sua fase infantile. È quindi salutare che da settori che, almeno ufficialmente, non fanno parte dei "ranghi EBM" arrivino richiami forti al fatto che il tipo di informazioni prodotte dalla ricerca tradizionale, nel suo paradigma del RCT, hanno valore troppo limitato e mancano di informazioni ed elementi contestuali essenziali per il *policy making*.

Un'altra importante consapevolezza che la EBM ha contribuito a far crescere è quella dell'inefficienza intrinseca conseguente all'inazione di fronte al permanere e diffondersi nella pratica di interventi inefficaci o ai tentativi di implementare l'innovazione con strategie inefficaci. Il *Technology Assessment*, termine che sussesume quell'insieme di attività che cercano di integrare gli

A. Liberati et al.: Quali prove di efficacia per quali decisioni?

elementi di *efficacy*, sicurezza, accettabilità e fattibilità di una tecnologia, è stato, nella maggior parte dei casi, un esercizio “retrospettivo” e il trasferimento delle conoscenze dalla ricerca alla pratica è stato considerato una sorta di processo evolutivo naturale derivante dall’emergere di novità da parte della ricerca di base. Questa ambiguità è, ancora oggi, perpetuata dalla confusione che circonda il termine “ricerca traslazionale”, termine che di per sé continua e rinforza l’idea di una dipendenza strutturale dei sistemi sanitari dalla conoscenza “naturalmente” prodotta dal mondo scientifico, visto come entità separata. Non deve quindi sorprendere che voci autorevoli lancino l’allarme circa la relativa inefficienza di un sistema che produce conoscenze che, in parte non irrilevante, vanno poi perse nella fase di trasferimento, non divenendo mai reali innovazioni per il sistema. Per modificare questo stato di cose sembrano necessari alcuni cambiamenti di rotta sostanziali:

- a) una maggiore interazione, nelle fasi precoci di sviluppo delle tecnologie, tra produttori e potenziali utilizzatori intermedi e finali;
- b) lo sviluppo di una capacità di osservazione e predizione da parte delle strutture tecniche dei sistemi sanitari che devono, contemporaneamente, saper essere interlocutori attivi nella concettualizzazione e disegno di programmi prospettici di valutazione con-

trollata della introduzione di queste nuove potenziali innovazioni;

- c) la sperimentazione delle nuove tecnologie nella loro fase ancora immatura non deve più essere lasciata alla spontanea creatività dei clinici (peraltro sempre meno libera, e sempre più condizionata dalla logica del ritorno commerciale) ma deve essere guidata da competenze multidisciplinari ed interprofessionali;
- d) la sperimentazione controllata delle nuove tecnologie non deve più essere limitata alla valutazione di efficacia ma deve includere in modo sistematico e precoce la valutazione delle implicazioni organizzative, sociali, economiche e finanziarie dell’innovazione.

Lecture consigliate

- Evidence-based Medicine Working Group (1992) Evidence based medicine: a new approach to the teaching of medicine. *JAMA* 268:2420–2425
- Liberati A (2005) *Etica, Conoscenza e Sanità: la Evidence based Medicine tra ragione e passione*. Pensiero Scientifico Editore, Roma
- Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W et al (1997) *Evidence based medicine: how to practice and teach EBM*. Churchill Livingstone, Edinburgh London New York