

Esistono algoritmi EBM nella diagnostica di laboratorio delle epatopatie? Una riflessione sulla EBM a 20 anni dalla sua nascita

A. Moretti, M. Mangone, V. Tornatore, M. Koch

Unità Complessa di Gastroenterologia ed Epatologia, Azienda Ospedaliera "San Filippo Neri", Roma

"Evidence does not make decisions, people do"
Haynes RB et al., 2002

Riassunto

L'evidence-based medicine (EBM) ha origine nell'università canadese McMaster: il nucleo della McMaster aveva in precedenza pubblicato due serie di articoli su come usare la letteratura scientifica per la pratica medica - la prima sul *Canadian Medical Association Journal (CMAJ)* dal 1981 al 1984, la seconda su *Annals of Internal Medicine* nel 1986.

Il termine EBM fu coniato da Guyatt nel 1990 per definire un programma interno della McMaster; fu "esportato" con un articolo sul *JAMA* nel 1992 da un Working Group della stessa università che definì l'EBM: "un nuovo paradigma emergente per la pratica medica". In coerenza con questa definizione, l'esperienza e le discipline di base erano sommariamente citate come "necessarie ma non sufficienti"

per le decisioni cliniche; queste dovevano essere essenzialmente basate su "evidenze" dalla letteratura medica, intendendo con il termine "evidenze" informazioni aggiornate da ricerche metodologicamente valide soprattutto da trial randomizzati (RCTs) e review sistematiche.

La capacità di ricercare e valutare criticamente le "evidenze" per poi applicarle a ogni nuovo paziente diventava la caratteristica distintiva della qualità del nuovo medico.

La lettura suggerisce un percorso di riflessione di fronte ad un test per malattia epatica che possa essere utilizzato dal nuovo clinico gastroenterologo e dal nuovo clinico di laboratorio per valutare il reale contributo, basato sulle evidenze, del test nel procedimento diagnostico.

Summary

Evidence based medicine (EBM) for laboratory medicine: which role in hepatology? Some remarks for the 20th anniversary of EBM

Evidence based medicine remains a hot topic for clinicians, public health practitioners, planners, and the public after 20 years. There are now frequent workshops in how to practice and teach it. Centres for evidence based practice have been established or planned in adult medicine, child health, surgery, pathology, pharmacotherapy, nursing, general practice, and dentistry: the Cochrane Collaboration are providing systematic reviews of the effects of health care, new evidence based practice journals are being launched, and it has become a common topic in the lay media. But enthusiasm has been mixed with some negative reaction. Criticism has ranged from evidence based medicine being old hat to it being a dangerous innovation, perpetrated by the arrogant to serve cost cutters and suppress clinical freedom. As evidence based medicine continues to evolve and adapt, now is a useful time to refine the

discussion of what it is and what it is not.

Evidence based medicine is the conscientious, explicit, and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients. The practice of evidence based medicine means integrating individual clinical expertise with the best available external clinical evidence from systematic research. By individual clinical expertise we mean the proficiency and judgment that individual clinicians acquire through clinical experience and clinical practice. Increased expertise is reflected in many ways, but especially in more effective and efficient diagnosis and in the more thoughtful identification and compassionate use of individual patients' predicaments, rights, and preferences in making clinical decisions about their care. By best available external clinical evidence we mean clinically relevant research, often from the basic sciences of medicine, but especially from patient centred clinical research into the accuracy and precision of diagnostic tests (including the clinical examination), the power of prognostic markers, and the efficacy and safety of therapeutic, rehabilitative,

and preventive regimens.

Without clinical expertise, practice risks becoming tyrannised by evidence, for even excellent external evidence may be inapplicable to or inappropriate for an individual patient.

Without current best evidence, practice risks becoming rapidly out of date, to the detriment of patients. The best external evidence with individual clinical expertise and patients' choice, it cannot result in slavish, cookbook approaches to individual patient care. External clinical evidence can inform, but can never replace, individual clinical exper-

tise, and it is this expertise that decides whether the external evidence applies to the individual patient at all and, if so, how it should be integrated into a clinical decision.

This lecture provides a rational approach in front of the patient with liver disease. The new gastroenterologist and the new laboratory clinician will be able to evaluate the contribution of each relevant test to the post-test probability of disease.

Key-words: Evidence Based Medicine, Evidence Based Gastroenterology and Hepatology; Decision Making; Prior Probability.

Un'introduzione 2010 alla Evidence Based Medicine (EBM)

La EBM ha origine nell'università canadese McMaster: il nucleo della Mc Master aveva in precedenza pubblicato due serie di articoli su come usare la letteratura scientifica per la pratica medica - la prima sul *Canadian Medical Association Journal (CMAJ)* dal 1981 al 1984, la seconda sugli *Annals of Internal Medicine* nel 1986.

Il termine EBM fu coniato da Guyatt¹ nel 1990 per definire un programma interno della McMaster e fu "esportato" con un articolo sul *JAMA* nel 1992 da un Working Group della stessa università che definì l'EBM "un nuovo paradigma emergente per la pratica medica"². Siamo dunque a circa 20 anni di distanza dall'ingresso della EBM nello scenario clinico. In coerenza con questa definizione, l'esperienza e le discipline di base erano sommariamente citate come "necessarie ma non sufficienti" per le decisioni cliniche; queste dovevano essere essenzialmente basate su "evidenze" dalla letteratura medica, intendendo con il termine "evidenze" informazioni aggiornate da ricerche metodologicamente valide, soprattutto da trial randomizzati (RCTs) e review sistematiche.

La capacità di ricercare e valutare criticamente le "evidenze" per poi applicarle a ogni nuovo paziente diventa la caratteristica distintiva della qualità del *nuovo* medico.

Negli ultimi anni, questa posizione piuttosto estrema si è attenuata, e il Working Group di EBM ha restituito un maggior peso alla competenza clinica e alle preferenze dei pazienti come determinanti delle decisioni cliniche. Il cambiamento è evidente da alcuni editoriali^{3,4} e più organicamente dal volume edito da Guyatt e Rennie, che raccoglie e amplia le 25 *Users' Guides* originariamente pubblicate sul *JAMA* e rielabora la "filosofia" dell'EBM. Esprime questa posizione clinicamente più realistica il titolo del primo paragrafo del primo capitolo del volume: "Clinical Decision Making: Evidence is never enough"¹. Durante i primi dieci anni dalla sua origine, l'EBM ha avuto una diffusione straordinaria (oltre 11.000 citazioni in MEDLINE) e ha prodotto o stimolato un gran numero di iniziative editoriali, che rientrano in 4 tipologie principali:

1. pubblicazioni che illustrano e commentano i criteri metodologici per ricercare, valutare e applicare le "evidenze". Rientrano in questa tipologia le 25 *Users' Guides to the Medical Literature* apparse sul *JAMA* dal 1992 al 2000 e ora ripresentate, ampliate e largamente modificate nel volume citato¹, numerosi importanti editoriali, e il ma-

nuale di Sackett et al. "Per praticare e insegnare l'EBM" ora giunto alla seconda edizione⁵;

2. pubblicazioni "secondarie" che presentano sintesi di RCTs e review sistematiche selezionate per rilevanza clinica e valutate per validità metodologica ("prefiltered"), di cui le più notevoli sono *Clinical Evidence*, *ACP Journal Club* ed *Evidence-Based Medicine*, e le meta-analisi della Cochrane Library;

3. "portali" per l'uso della EBM. Essi hanno lo scopo di facilitare l'accesso alle ultime informazioni che nel settore modificano probabilmente l'approccio al paziente per la diagnosi o la terapia ed agli score o punteggi basati su studi clinici che possono governare la decisione e che risultano utilizzabili al letto del malato. Si veda a titolo di esempio il portale sulla evidenza in gastroenterologia ed epatologia che è pubblicato dal 2006 da un gruppo di gastroenterologi ed epatologi interessati alla Knowledge Translation: *ebgh.it*. Il portale è gestito giornalmente da uno staff editoriale di 10 clinici, che passano sulla letteratura settimanalmente, e segnalano articoli e review di (a) massima rilevanza clinica; (b) massima novità nella pratica clinica;

4. "il carrello delle evidenze". Nella nostra Unità la visita al letto del malato avviene con il supporto del "carrello per le evidenze". Il computer Sony ha accesso via antenna al mondo delle evidenze. Oltre all'accesso delle immagini raccolte in Radiologia (TAC, RMN, rx digerente e colangiografie retrograde) e ai dati del laboratorio emessi nell'ora precedente alla visita dal laboratorio centrale, il gruppo di gastroenterologi può accedere al servizio del portale *ebgh.it* per la verifica in tempo reale degli score clinici (score epatologici per la severità della cirrosi: MELD, CHILD PUGH; lo score di severità di pancreatite; lo score di rischio di mortalità per le emorragie digestive sviluppato in Italia sotto il nostro coordinamento, PNED, da Progetto Nazionale Emorragie Digestive; gli score di severità clinica come l'APACHE III; gli score di valutazione del rischio operatorio per il cirrotico, per il cardiopatico etc.). E' inoltre possibile collegarsi in diretta alla performance dei test di laboratorio: in questo caso il portale di riferimento è quello della Società di Medicina di Laboratorio, che sta eseguendo un lavoro mirabile di aggiornamento della accuratezza dei test (*simel.it*). E ancora valutare la probabilità post test di malattia, alla luce del risultato del laboratorio e della probabilità a priori di malattia.

L'EBM ha due aree di applicazione: le macrodecisioni di sanità pubblica o riguardanti gruppi di popolazione omogenei per malattie o fattori di rischio (Evidence-Based Health Care, EBHC⁶, e la pratica medica del singolo paziente (EBM propriamente detta, Evidence-Based Clinical Practice⁵. È quest'ultima l'area maggiormente focalizzata dal Working Group, secondo cui l'EBM "comincia e finisce con i pazienti"⁵. La missione che l'EBM si è auto-attribuita è essenzialmente didattica: *insegnare* ai medici come tradurre in domande chiare e definite ("answerable") il bisogno d'informazione emergente durante l'incontro con un paziente, e come ricercare nella letteratura, selezionare e applicare al paziente le informazioni pertinenti e metodologicamente più valide.

EBM e l'affannoso bisogno d'informazione dei medici

Il medico ha bisogno di nuove informazioni per risolvere un problema clinico con una frequenza media di tre informazioni ogni due pazienti⁷. I gastroenterologi devono prendere ad esempio ogni giorno almeno 8 decisioni cliniche importanti, e assai spesso, in almeno 2 pazienti su 3, vorrebbero poter dare rapidamente uno sguardo alla letteratura prima di decidere per un farmaco od un test di diagnosi^{8,9}. Tuttavia, il più delle volte la richiesta delle informazioni resta inesaudita. La maggior parte dei manuali di medicina non risulta adeguatamente aggiornata, nonostante le revisioni periodiche, e le riviste mediche cui siamo più familiari sono disorganizzate. Nell'impossibilità di avere una informazione istantanea, per decidere essi si affidano alla esperienza clinica od al ricordo aneddotico di singoli pazienti, in cui spesso si confida con eccesso⁹.

I risultati di studi clinici rigorosi rischiano invece di rimanere inapplicati¹⁰⁻¹². L'enorme espansione dell'informazione medica rischia di ritardare, invece di favorire, l'immissione nella attività quotidiana dell'*evidenza* che proviene dalle ricerche migliori, quali gli studi clinici randomizzati e controllati: la maggior parte degli articoli che vengono offerti sfortunatamente non risultano infatti validi o rilevanti per la pratica clinica.

Secondo una recente stima, il tempo medio che il medico riesce a dedicare alla lettura scientifica, non solo in Italia, non supera le due ore settimanali. Al tempo stesso egli è chiamato a confrontarsi, se vuole tenere il passo con l'informazione, con 19 articoli originali, ogni giorno per 365 giorni all'anno. La disparità tra il carico di letteratura ed il tempo che il medico può dedicare alla lettura aumenta in maniera scoraggiante.

È così indispensabile sviluppare una nuova abilità nel seguire un percorso personale di aggiornamento tra le centinaia di articoli che riviste di ogni tipo e qualità riversano sul nostro tavolo ogni settimana.

Se si prendono in considerazione i medici di medicina generale, le prime 3 fra le 10 domande più frequenti sono:

1. Qual è il farmaco di scelta per la condizione X?
2. Qual è la causa del sintomo o del segno X?
3. Quale test è indicato nella situazione X?

La presente lettura riesamina se e come queste domande possano ricevere risposte utili dalle pubblicazioni e dalla filosofia dell'EBM, qual è l'impatto reale dell'EBM sulla pratica medica e come si può migliorare la capacità dei

medici di usare i risultati della ricerca scientifica nella loro pratica. La lettura è dedicata alla grande e colta platea dei Medici di Laboratorio e prende ad esempio la evidenza di test che in epatologia possono modificare drasticamente la diagnosi e la terapia delle malattie epatiche. La lettura provvederà anche a dare esempio della persistenza di test nella pratica clinica che tuttavia non dovrebbero più avere dignità di test, e che il Medico di Laboratorio dovrebbe suggerire di non più utilizzare.

Il ragionamento diagnostico

Il ragionamento diagnostico ha due fasi:

- la prima è *induttiva*: il medico rileva sintomi e segni di un paziente, li aggrega in cluster o problemi e genera una o più ipotesi diagnostiche;
- la seconda è *ipotetico-deduttiva*, o di verifica: il medico *deduce* che se la sua ipotesi (o una di esse) è vera (o falsa), devono esser presenti altri sintomi, segni e test di laboratorio che la confermano (o la escludono). Le due fasi, concettualmente distinte, sono largamente sovrapposte nel tempo, con un processo circolare di continui ritorni dall'una all'altra.

La prima delle due domande prese in considerazione in questa sezione (*2. qual è la causa del sintomo?*) rispecchia il bisogno d'informazione durante la fase induttiva; la domanda successiva (*3. quale test è indicato nella situazione X?*) rispecchia il bisogno d'informazione emergente nella fase ipotetico-deduttiva di verifica. In questa domanda, il termine test ha un significato generale e include sintomi, segni, test di laboratorio, imaging, ecc.

A titolo di esempio si seguirà uno schema di riflessione sulla EBM in epatologia che risulterà ripetuto nei problemi clinici che verranno presentati durante la lettura:

- Quale viremia è necessaria per iniziare una terapia virale della epatite cronica da virus C?
- Quale viremia è necessaria per iniziare una terapia virale della epatite cronica da virus B?
- Quale test può essere utile nel cirrotico per suggerire la comparsa di varici esofagee?
- Quale test può essere utile nel cirrotico per lo screening del carcinoma epatocellulare?

Per ogni problema clinico sarà seguito lo schema seguente:

1. Convertire il bisogno d'informazione in una domanda che consenta una risposta utile.
2. Ricercare le migliori evidenze con cui rispondere alla domanda.
3. Valutare criticamente le evidenze dal punto di vista della validità esterna, dell'impatto e dell'applicabilità.

EBM a venti anni dalla nascita

Come altre ideologie, le esternazioni iniziali dell'EBM erano estremistiche, attribuendo alle "evidenze" della letteratura e in particolare alle sperimentazioni cliniche un'importanza preminente per la pratica della medicina, mentre *expertise* del medico e valori del paziente erano di fatto ridotti al rango di fattori complementari. Come è stato notato da altri, negli ultimi anni questa posizione si è attenuata.

Il Working Team dell'EBM riconosce oggi che è più pratico ricorrere a "evidenze" *prefiltered* che ricercare e tentare di valutare in proprio gli articoli originali, e che le "evi-

denze” sono solo una componente delle decisioni cliniche.

Nonostante il numero enorme di pubblicazioni attorno ai concetti e alla pratica dell'EBM, non c'è a tutt'oggi nessuna evidenza che l'uso dei precetti di EBM migliori la qualità della pratica medica, un'osservazione che - applicata a una ideologia basata sulle “evidenze” - appare come un paradosso.

È forse possibile che per una valutazione globale degli effetti dell'EBM sia necessaria una maggiore diffusione di essa nella pratica rispetto a quella pressoché virtuale oggi raggiunta.

L'EBM può dare risposta alle domande d'informazione dei medici sull'efficacia dei trattamenti, soprattutto con le sintesi *prefiltered* di articoli originali come *Clinical Evidence*, *ACP Journal Club* ed *Evidence-based Medicine* e come le meta-analisi della Cochrane Collaboration. Un grande vantaggio della diffusione di queste pubblicazioni è che esse applicano una valutazione critica delle “evidenze” che può contrastare l'influenza promozionale dell'industria. Nelle *grey zones* dove non ci sono RCTs o dove essi sono inapplicabili alle caratteristiche individuali dei pazienti, sono necessarie evidenze estrapolate dalla fisiopatologia, dalla farmacologia, ecc., collocate al sesto posto (su sette) nella graduatoria di validità delle evidenze giudicate, e pertanto di fatto ignorate dalla letteratura di EBM.

L'EBM non offre risposte a domande relative all'interpretazione dei sintomi e segni e alla generazione di ipotesi diagnostiche perché ignora gli studi osservazionali descrittivi e gli esempi di ragionamento diagnostico dei *case report*, in cui lo sviluppo del ragionamento è reso esplicito e seguito fase per fase. La letteratura EBM-correlata può dare informazioni *evidence-based* per la scelta e l'interpretazione degli indici e dei test diagnostici finalizzati alla verifica di ipotesi diagnostiche o alla loro discriminazione.

L'EBM ha avuto un grande successo nel riportare in molteplici pubblicazioni la metodologia di valutazione degli studi terapeutici e le “evidenze” ottenute dai soli studi giudicati credibili - RCTs e review sistematiche. Il gigantismo di questa letteratura non sembra aver avuto un proporzionale impatto sulla pratica medica. A ciò contribuiscono i molti ostacoli identificati dagli stessi medici, teorici destinatari del messaggio di EBM, e il fatto sostanziale che le decisioni mediche hanno genesi multidimensionale e non possono essere ridotte all'applicazione di “evidenze” dalla letteratura.

In conclusione, l'EBM appare come un contributo ne-

cessario alle scelte terapeutiche, anche se incompleto per la mancanza dei riferimenti di fisiopatologia e di farmacologia.

È certamente auspicabile che il suo impatto sulla pratica medica sia implementato, anche come antidoto parziale alle influenze promozionali dell'industria sulla letteratura medica. Questo sarà possibile se si renderà più facile e rapido l'accesso alle “evidenze” (e a questo potrebbe contribuire il continuo progresso dell'informatica); se l'apprendimento della metodologia delle sperimentazioni terapeutiche potrà avere inizio nei più recettivi anni pre-laurea ed essere mantenuto attivo da programmi di educazione continua post-laurea; se prevarrà nell'EBM la tendenza a integrarsi come una delle componenti della *expertise* del medico.

Bibliografia

1. Guyatt GH, Rennie D. Users' Guides to the Medical Literature. A Manual for Evidence-based Medicine. Chicago, IL, USA: AMA Press; 2002.
2. Evidence-based Medicine Working Group. Evidence-based Medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992; 268:2420-5.
3. Guyatt GH, Meade OM, Jaeschke RZ, Cook DJ, Haynes RB. Practitioners of evidence-based care. Not all clinicians need to appraise evidence from scratch but all need some skills. BMJ 2000; 320:954-5.
4. Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient choice. ACP J Club 2002; 136:A11-4.
5. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based Medicine. How to practice and teach EBM. 2nd edition. London: Churchill Livingstone; 2000.
6. Gray MJA. Evidence-Based Healthcare: how to make health policy and management decisions. New York: Churchill Livingstone; 1997.
7. Wyatt JC. Clinical questions and information needs. J R Soc Med 2000; 93:168-71.
8. Covell DG, Uman GC, Manning PR. Information needs in office practice: are they being met? Ann Intern Med 1985; 103:596-9.
9. Smith R. Filling the lacuna between research and practice: an interview with Michael Peckham. BMJ 1993; 307:1403-7.
10. Faber RG. Information overload. BMJ 1993; 307:383.
11. Davidoff F, Haynes B, Sackett D, Smith R. Evidence based medicine. BMJ 1995; 310:1085-6.
12. Evans CE, Haynes RB, Gilbert JR, Taylor DW, Sackett DL, Johnston M. Educational package on hypertension for primary care physicians. Can Med Assoc J 1984; 130:719-22.