

REPORTAGE DALL'ECOSISTEMA DELLE EVIDENZE

Dal 6 al 9 novembre scorso, in concomitanza con il nostro Congresso Nazionale, si è tenuta a Taormina la nona edizione della Conferenza su l'assistenza sanitaria basata sulle evidenze (*Evidence Based Health Care*, HBHC), organizzata da GIMBE (Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze) e dedicata alle "sfide globali" per il futuro (1). Accanto a Nino Cartabellotta si sono radunati i più prestigiosi cultori (insegnanti e produttori) mondiali della Medicina Basata sulle Evidenze (EBM), il movimento nato ufficialmente 25 anni fa e che oggi traccia un primo provvisorio bilancio di tanti successi e alcuni fallimenti. Esiste, infatti, ancora un palpabile divario tra l'obiettivo dichiarato di EBM (2) (fornire un'assistenza basata sulla migliore evidenza disponibile, integrata dalle prospettive del paziente e dall'esperienza clinica) e come viene oggi attuata la pratica clinica nel mondo reale. E i critici di EBM non lesinano le accuse (3):

- EBM tende a focalizzarsi sui benefici ignorando gli effetti avversi;
- vengono riportati i risultati medi, finendo per ignorare l'ampio spettro di variabilità del rischio e delle risposte individuali;
- viene trascurata la relazione medico-paziente e il giudizio clinico, portando ad una sorta di riduzionismo;
- EBM è esposta alla corruzione e al conflitto di interessi (COI).

Tuttavia, è poco utile limitarsi a registrare delle lamentele, ma è meglio concentrarsi sulle vere radici del malessere. Da qualche anno, nei lavori della Conferenza e negli articoli e nei materiali prodotti da GIMBE e dalla *International Society for EBHC*, si cerca di concentrare attenzione e sforzi sui tanti punti deboli e su come migliorarli in modo efficace.

Premessa

Il mondo delle Evidenze può essere considerato un ecosistema, all'interno del quale interagiscono fattori umani, ambientali e socio-economici. Dalla complessa rete di relazioni delle sue componenti, scaturiscono la generazione, la traduzione e la sintesi delle evidenze. Per ognuna di queste fasi esistono oggi punti di forza e punti di debolezza, sui quali è indispensabile agire se si vuole progredire significativamente (4,5). Di seguito una sintesi schematica per sapere a che punto siamo.

La GENERAZIONE delle Evidenze

1. **I punti di forza.** In questi anni si è lavorato molto per migliorare tre caratteristiche fondamentali nella generazione delle evidenze: l'efficienza, la trasparenza e la riproducibilità degli studi, e ci si è sforzati di ridurre almeno in parte gli sprechi. La piattaforma REWARD (*REduce Waste And Reward Diligence*) fornisce strumenti per ridurre gli sprechi, incentivando contemporaneamente le buone pratiche nello svolgimento degli studi (6). La trasparenza è stata promossa dagli sforzi di obbligare tutti i ricercatori a registrare i propri studi, sforzi fatti sia dall'Organizzazione Mondiale della Sanità che dal Comitato degli *Editor* di riviste mediche (*International Committee of Medical Journals Editors*, ICMJE) (7). Quest'ultimo ha deciso che non si potranno pubblicare sui propri giornali *trial* che non siano stati preventivamente registrati e sta cercando di favorire la condivisione dei dati tra i ricercatori, chiedendo loro espressamente che, all'atto di presentazione del *trial* sia già incluso un piano per la condivisione dei risultati ottenuti.
2. **I punti di debolezza.** Le adesioni alla piattaforma REWARD sono ancora troppo basse, mancano evidenze sulle migliori pratiche di arruolamento dei pazienti negli studi e persiste un'eccessiva frammentazione e burocrazia nella regolamentazione e nella gestione delle ricerche. Inoltre, nonostante l'esistenza di strumenti validati per la valutazione dei rischi di *bias*, ancora troppi *trial* utilizzano metodi non appropriati e la riproducibilità delle ricerche è troppo bassa. Esistono ancora troppi, "troppissimi" studi primari fatti prima di verificare se esistono già revisioni sistematiche delle evidenze disponibili. Il laboratorio di Oxford per la gestione dei dati EBM ha dimostrato che ancora oggi moltissimi *trial* avviati da istituzioni pubbliche o private non riportano i risultati conseguiti (Mayo Clinic 50%, Sanofi 63%, Novartis 43%, Johns Hopkins 48%, e così via). Infine, ci sono un'infinità di linee guida di cui si ignora totalmente l'impatto.



La SINTESI delle Evidenze

- I punti di forza.** Revisioni sistematiche (RS) e linee guida per la pratica clinica (*Clinical Practice Guidelines*, CPG) sono gli strumenti universali per la sintesi delle evidenze. Un prezioso aiuto arriva dalla disponibilità di linee guida e manuali della *Cochrane Collaboration*, assieme alle linee guida PRISMA su come riportare i risultati. Per quanto riguarda le CPG, va considerata la diffusione e la crescente autorevolezza della Rete internazionale delle linee guida (*Guidelines International Network*, G-I-N), che accoglie oltre 100 organizzazioni coinvolte nello sviluppo e nell'implementazione di CPG. L'adozione ormai ampiamente diffusa del sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), attualmente utilizzato da oltre 100 organizzazioni in tutto il mondo, ha certamente dato un grande aiuto a favorire la definizione della gerarchia delle evidenze. Altri punti di forza sono l'utilizzo di standard internazionali per la produzione e la valutazione di CPG sviluppate dal G-I-N, AGREE (*Appraisal of Guidelines for Research Evaluation Enterprise*) e *Institute Of Medicine* (IOM). G-I-N ha prodotto anche degli *standard* per la dichiarazione e la gestione dei COI.
- I punti di debolezza.** Certamente è ampia la diffusione del pericoloso germe chiamato "pubblica o muori", che porta alla stampa di una marea di RS inutili, incomplete, superate e metodologicamente scorrette. John Ioannidis ha fatto vedere che ci sono 106.760 articoli contenenti RS indicizzati su PubMed a novembre 2019, 1000 nuovi al mese; le RS pubblicate sono 250.000 (2500 nuove al mese) ma verosimilmente ne sono state fatte molte di più e uno scarso 40% è stato pubblicato. Per le CPG, esistono troppi duplicati, spesso di pessima qualità o superati dal progresso delle conoscenze. Inoltre, sono esposte al rischio di COI e il loro utilizzo è limitato dal fatto che spesso non tengono conto della presenza di poli-morbilità. Non esiste ancora un *database* centralizzato per la consultazione secondo criteri qualitativi.

La TRADUZIONE delle Evidenze

- I punti di forza.** Oggi esiste una robusta impalcatura per guidare all'inserimento dei risultati delle ricerche nella pratica clinica. Il modello della "*pipeline*", descritto da Paul Glasziou e Brian Haynes nel 2005 (8), spiega come i clinici diventano consapevoli dell'evidenza, la accettano, ne sperimentano l'applicabilità e infine la utilizzano, senza trascurare la necessità che anche i pazienti concordino e aderiscano alle raccomandazioni perché si possa ottenere un esito soddisfacente. Esistono anche suggerimenti su come identificare e proporre soluzioni a problemi organizzativi acquisendo nuove evidenze (*Knowledge-to-Action*) e provando ad adattare le raccomandazioni al proprio specifico contesto locale.
- I punti di debolezza.** La Traduzione delle Evidenze è una branca giovane, e deve ancora affinare le proprie metodologie. La maggior parte degli strumenti oggi disponibili è stata elaborata in specifici contesti e ha bisogno di ulteriore lavoro per un'applicazione in modo più generale. Nella maggior parte dei piani di studio universitari questa disciplina non compare proprio. Gordon Guyatt ha mostrato a Taormina come siano ancora pochi i medici in grado di leggere e capire i risultati di RS ben strutturate e si chiede: "Come è possibile che le evidenze siano inserite efficacemente nella pratica se i professionisti non sanno interpretarle?...". Inoltre, sappiamo che i comportamenti dei professionisti sono spesso insidiati dai COI, che i sistemi informativi sono ancora troppo frammentati e spesso sconnessi e, infine, che l'opinione pubblica e i pazienti non hanno un'adeguata consapevolezza sull'efficacia, l'appropriatezza e la sicurezza degli interventi sanitari che vengono proposti. Detto per inciso, la tristissima vicenda delle "Staminali", arrivata in questi giorni alla sua tragica e triste conclusione (9) dovrebbe essere un insegnamento più efficace di tante parole.

CONCLUSIONI

Per definizione, EBM è destinata a non porre mai conclusioni definitive: è un "*life-long improvement*". Come chiosa il dottor Cartabellotta, è importante che il flusso tra le tre componenti essenziali dell'ecosistema delle Evidenze non sia unidirezionale, ma che Generazione, Sintesi e Traduzione di evidenze si alimentino reciprocamente e possano continuare a costituire il fondamento della nostra professione, nell'interesse dei pazienti e dell'intera struttura sociale.

Bibliografia

- The ecosystem of evidence: global challenges for future. <https://www.ebhconference.org/> (accesso 7/11/2019)
- Guyatt G, et al. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA [1992, 268: 2420-5.](#)

3. Ioannidis JPA. Hijacked evidence-based medicine: stay the course and throw the pirates overboard. J Clin Epidemiol [2017, 84: 11-3.](#)
4. Knottnerus JA, Tugwell P. Evidence-based medicine: achievements and prospects. J Clin Epidemiol [2017, 84: 1-2.](#)
5. Cartabellotta A, Tilson JK. The ecosystem of evidence cannot thrive without efficiency of knowledge generation, synthesis, and translation. J Clin Epidemiol [2019, 110: 90-5.](#)
6. Macleod MR, Michie S, Roberts I, et al. Biomedical research: increasing value, reducing waste. Lancet [2014, 383: 101-4.](#)
7. Laine C, Horton R, DeAngelis CD, et al. Clinical trial registration - looking back and moving ahead. http://www.icmje.org/news-and-editorials/clincial_trial_reg_jun2007.html (accesso 28/11/2018)
8. Glasziou P, Haynes B. The paths from research to improved health outcomes. ACP J Club [2005, 142: A8-10.](#)
9. https://www.corriere.it/cronache/19_dicembre_10/davide-vannoni-marketing-cellule-staminali-chi-era-l-ideatore-stamina-168880bc-1b6d-11ea-9c4c-98ae20290393.shtml