



DENTAL *evidence*



Review della letteratura internazionale

EVIDENCE BASED MEDICINE

Medicina e prove scientifiche: siamo solo all'inizio

Una comune obiezione all'idea stessa di una *evidence based medicine* è che la medicina non può che essere basata sulle prove scientifiche: Ebm risulterebbe un'espressione (e quindi un'idea) pleonastica, perché la medicina è *evidence based* o non è. Sembra impensabile che un paziente venga curato sulla base di qualcosa di diverso da conoscenze prodotte per mezzo di metodi rigorosi, perché le cure basate su tradizione, osservazioni occasionali e buon senso sono cose di secoli fa, di un mondo abitato da sanguisughe, enormi clisteri e medici con parrucche e maschere, altro rispetto al presente fatto di scienza genetica e informatica. Questo in un mondo ideale. O in un futuro più o meno lontano (in cui una rubrica come questa finalmente non avrà alcun senso).

Il manifesto dell'Ebm

Il mondo reale è invece molto diverso. Anzi, la proposta di

una medicina evidence based, formulata ormai venti anni fa dal gruppo di medici e pedagogisti della McMaster University guidati da Gordon Guyatt (Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *Jama* 1992 Nov 4;268(17):2420-5) muoveva proprio dalla constatazione che troppo spesso le decisioni prese da medici, odontoiatri, infermieri, sanitari di qualsiasi tipo, ma anche da coloro che decidono delle politiche sanitarie, non sono basate su dati scientifici ottenuti mediante ricerche metodologicamente solide, ma su tradizione, prassi, ipotesi riguardanti i meccanismi patogenetici, moda del momento, opinione degli esperti (che infatti vengono detti opinion leader).

L'articolo del 1992 viene considerato l'atto fondativo della evidence based medicine.

Volete dei numeri? Secondo quanto riferitoci in un arti-

colo del 1991 da Richard Smith, storico direttore del *British Medical Journal*, «solo il 15% degli interventi medici è supportato da solide prove scientifiche». Che è come dire che vent'anni fa solo una cura su sei era stata dimostrata efficace e lo stesso per i test diagnostici o i fattori prognostici, ovvero che cinque cure su sei venivano scelte sulla base di principi diversi dalle prove scientifiche.

A questo punto qualcuno penserà che oggi le cose sono cambiate, che comunque i numeri vanno sempre interpretati, e che magari quel 15% di interventi sono quelli che servono a trattare il 90% dei casi, mentre i trattamenti non sottoposti a verifiche rigorose sono solo quelli la cui scarsità di casi rende i famosi trial randomizzati impossibili da programmare. In parte (forse) è così. Ma senza dubbio rimangono tantissime domande cliniche ancora prive di risposte scientificamente solide e questo debito di conoscenza ricade inevitabilmente sulla salute dei pazienti.

mente solide e questo debito di conoscenza ricade inevitabilmente sulla salute dei pazienti.

Anche il "dato per scontato" va sottoposto a verifica

Un esempio a mio parere clamoroso di quanto lavoro ci sia da fare, mi è stato suggerito dall'amico Lorenzo Moja, ricercatore dell'Università degli Studi di Milano.

Cosa succede a un individuo che ha la sfortuna di soffrire di un infarto? Se tutto va nel migliore dei modi, in pochi minuti giunge sul posto una ambulanza e i medici e paramedici che ne scendono, ligi alle linee guida, immediatamente fanno indossare al paziente un respiratore collegato a una bombola di ossigeno. Semplice e logico. Il problema del cuore del paziente è una insufficienza di ossigeno e quindi mettere a disposizione dell'organismo un surplus di questo ele-

mento non può che fare bene. Un trattamento invariabilmente adottato proprio per la sua semplicità e logica. Sicuramente le prove a favore di questa procedura saranno abbondanti e convincenti.

E invece.

E invece è giusto verificare anche l'ovvio e quello che è (apparentemente) logico. Lo ha fatto una revisione sistematica preparata dalla Cochrane Collaboration e i risultati sono stati sorprendenti. Gli autori sono andati a cercare trial randomizzati che avessero confrontato la somministrazione di ossigeno e di normale aria in corso di crisi cardiaca acuta, per verificare se esistessero differenze in termini di mortalità (ovvero se l'ossigeno salvasse delle vite) o di sintomatologia (ovvero se l'ossigeno risparmiasse del dolore ai pazienti).

Ebbene la prima cosa di cui veniamo informati è che in tutto il mondo sono stati condotti solo tre studi, per complessivi 387 pazienti arruolati. Numeri irrisori per un problema e un trattamento così comuni. La seconda sorpresa riguarda in-

vece l'efficacia dell'ossigeno: perché i pochi dati ottenuti sembrano indicare che potrebbe essere dannoso, dal momento che tra gli infartuati a cui veniva somministrato l'ossigeno i morti erano tre volte più frequenti che tra i controlli. Proprio per la scarsità di studi e per il basso numero di pazienti arruolati, questi sono risultati da interpretare con molta cautela, però fino a prova contraria l'ossigeno è da considerarsi un trattamento potenzialmente dannoso. E se questo fosse confermato significherebbe che per anni, ogni giorno, centinaia di infartuati sono stati uccisi da mascherine che somministrano ossigeno.

C'è da sperare che in seguito alla pubblicazione di questa revisione sia partito più di uno studio di grandi dimensioni per meglio indagare gli effetti di questo intervento così comune. Non trattenete il fiato però, perché il primo dei tre studi inclusi nella revisione, che per primo sollevava dubbi sulla efficacia del trattamento, è del 1976.

Giovanni Lodi
Università di Milano

RICORDANDO ALESSANDRO LIBERATI

Il 1° gennaio ci ha lasciato Alessandro Liberati: medico, professore universitario, fondatore del Centro Cochrane italiano, interista.

Tra le ultime cose che ha scritto, una lettera a *The Lancet* in cui invita a riflettere sulle priorità della ricerca clinica, partendo dal suo punto di vista multiplo (medico, ricercatore, esperto di salute pubblica e paziente) e perciò unico. Ne pubblichiamo il testo tradotto dal sito *Partecipasalute* (www.partecipasalute.it).

La lettera a *The Lancet*

La ricerca clinica è motivata da diversi fattori. Alcuni maggiormente difendibili di altri, tuttavia la maggior parte dei ricercatori clinici affermerebbe che la loro ricerca intende migliorare l'efficacia e la sicurezza delle cure. Ci sono esempi in cui i pazienti riescono a influenzare ciò che viene studiato, ma in realtà queste sono solo delle eccezioni.

Ho avuto l'opportunità di esaminare, da più punti di vista, il divario esistente tra quello che i ricercatori studiano e quello di cui i pazienti hanno davvero bisogno. Io sono un ricercatore, ho la responsabilità di assegnare fondi per la ricerca, e ho avuto un mieloma multiplo negli ultimi dieci anni. Pochi anni fa ho dichiarato pubblicamente che le incertezze incontrate all'inizio della mia patologia si potevano evitare. Quasi dieci anni dopo – dopo una ricaduta del-

la mia malattia – ho verificato l'"epidemiologia" degli studi sui mielomi sul sito clinicaltrials.gov. Al 31 luglio 2011 una ricerca con il termine chiave "mieloma multiplo" ha identificato 1384 studi. Di questi, 107 erano studi comparativi di fase II o III. Tuttavia solo 58 di questi aveva come indicatore di efficacia la sopravvivenza globale e in soli 10 quest'ultima rappresentava l'indicatore primario. Nessuno studio clinico riguardava confronti testa a testa tra diversi farmaci o tra diverse strategie. Nel frattempo, gli esperti ritengono che gli studi citogenetici e i profili di espressione genica metteranno in luce trattamenti personalizzati per il mieloma, mentre le aziende farmaceutiche evitano la ricerca che potrebbe mostrare che i farmaci nuovi e più costosi non sono migliori rispetto a quelli di confronto già presenti sul mercato.

Se vogliamo che informazioni più importanti diventino disponibili, è necessaria una nuova governance della strategia di ricerca. Non ci si può aspettare che i ricercatori, ab-

bandonati a loro stessi, affrontino l'attuale squilibrio. I ricercatori sono intrappolati all'interno dei loro interessi – professionali e accademici – che li portano a competere per finanziamenti dell'industria farmaceutica per fasi precoci di trial invece di diventare "campioni" di studi strategici, testa a testa e di fase III.

Non sono neanche i gruppi di pazienti che modificheranno il modello prevalente di ricerca: data la mancanza di meccanismi espliciti per la gerarchizzazione della ricerca, sono spesso dominati dagli esperti con interessi personali. Né il solo finanziamento pubblico potrà risolvere il problema. Sono necessarie politiche sviluppate nella fase di pre-approvazione di un farmaco e questo processo necessita una stretta collaborazione con le aziende farmaceutiche e continui input degli organismi regolatori.

Una componente essenziale di ogni nuova governance sarebbe quella di riunire tutte le componenti coinvolte nella ricerca, partire da analisi della ricerche esistenti e in corso di svolgimento, libere da conflitti d'interesse. Le associazioni di pazienti con mieloma spendono milioni per sostenere la ricerca con la speranza di promuovere una migliore assistenza. Con il supporto della collettività dovrebbero essere in una posizione di forza per chiedere una ridefinizione dell'agenda di ricerca nell'interesse dei pazienti. Spero che questo approccio possa essere ulteriormente discusso su *The Lancet* per molte altre aree della ricerca clinica e non solo in oncologia.

Alessandro Liberati, novembre 2011



Alessandro Liberati