MINERVA MED 1998;89:105-15

Evidence-based medicine

Come usare la letteratura biomedica per risolvere i problemi clinici

A. CARTABELLOTTA, G. MONTALTO, A. NOTARBARTOLO
per il Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze - GIMBE*

Università degli Studi - Palermo
Istituto di Medicina Interna e Geriatria
Cattedra di Medicina Interna

Evidence-based medicine. Using biomedical literature to solve clinical problems.

Clinical practice is constantly changing, the rate of changing is accelerating and consequently it may even take years before the results of clinical research will be incorporated in day-to-day practice. So, there is a large gap between what the biomedical literature contains and the care that most of patients receive. The gap is widened by the extensive processing that results of clinical research require before they can be used. Evidence-based medicine is a new approach to health care promoting the collection, interpretation, and integration of valid, important and applicable research-derived evidence. The best available evidence, moderated by patient circumstances and preferences, is applied to improve the quality of clinical judgements. There are many information tools that facilitate the practice of evidence-based medicine. These include users' guides to the medical literature, strategies to improve the yield of MEDLINE searches, standardized formats for abstracts of journal articles and guidelines, new journals, systematic reviews and meta-analyses, resources on-line and software tools bringing high quality information to the point of clinical decision making. However, these tools are poorly spread and physicians lack of necessary skills for their effective utilization. In this article the authors describe guidelines for efficient and effective utilization of biomedical information tools to solve clinical problems and improve the quality and the cost/effectiveness of health care.

Key words: **Education, medical continuing - Information services - Reading - Research - MEDLINE.**

La pratica clinica è divenuta sempre più complessa ed incerta [1], ma l'orizzonte di molti medici rimane limitato all'esperienza individuale [2], inconsapevole dei progressi della ricerca che potrebbero migliorare la salute dei loro pazienti [3].

Negli ultimi anni, la disponibilità di tecnologie sempre più avanzate e la crescita esponenziale del volume/complessità dell'informazione biomedica hanno progressivamente evidenziato i numerosi limiti — in realtà noti da tempo [4] — di una pratica clinica guidata esclusivamente dall'esperienza. Questi, insieme al progresso metodolo-

*) I seguenti membri del GIMBE hanno contribuito alla realizzazione di questo lavoro: Dott. Giovanni Anastasi, Dott. Pietro Campagna, Dott. Lucia D'Anna, Dott. Filippo Vasile. Università degli Studi di Palermo, Istituto di Medicina Interna e Geriatria, Cattedra di Medicina Interna.

Pervenuto il 9 maggio 1997.
Accettato il 27 agosto 1997.

Indirizzo per la richiesta di estratti: A. Cartabellotta - GIMBE, Passaggio L. Da Vinci, 16 - 90145 Palermo.

gico della ricerca clinica ed alla rivoluzione informatica dei mezzi d'aggiornamento, hanno favorito lo sviluppo di una medicina basata sull'evidenza [5 6], che applicando continuamente i risultati della ricerca al singolo paziente può migliorare la qualità ed il rapporto costo-beneficio dell'assistenza sanitaria [7].

La *Evidence-Based Medicine*, che si affida a sperimentazioni adeguate per valutare l'efficacia di un intervento diagnostico-terapeutico, richiede la capacità di correlare la raccolta e la gestione dei dati del paziente con i migliori risultati della ricerca clinica. In realtà i medici, oltre a sottostimare il bisogno d'informazione [8 9], giudicano molto complesso ricavare indicazioni pratiche dalla letteratura, sia per mancanza di tempo e mezzi adeguati che di capacità critiche [8 10-12], le quali richiedono competenze di epidemiologia clinica, statistica ed analisi decisionale non previste [13] — tranne sporadiche iniziative [14] — dai programmi di formazione universitaria e professionale.

Pertanto, il nostro obiettivo è descrivere criticamente i mezzi d'informazione biomedica e fornire al medico una guida per riconoscere ed applicare le migliori evidenze scientifiche alla pratica quotidiana.

Mezzi di informazione biomedica

Esistono svariate fonti d'aggiornamento professionale [8-10 15 16], ma non sempre i medici utilizzano quelle più appropriate: infatti consultano il collega esperto in oltre il 50% dei casi, utilizzano trattati o riviste nel 10-25% ed ancora più raramente effettuano una ricerca bibliografica con il MEDLINE [8 10 17 18].

La consultazione del collega esperto

È un metodo frequentemente utilizzato perché di accesso immediato ed economico: in un'indagine condotta da Stinson *et al.* [15] il 70% dei medici trascorreva 1-5 ore la settimana in discussioni informali con colleghi, mentre quelli intervistati da Williamson *et al.* [8] proponevano l'istituzione di *hot-lines* telefoniche composte da comitati di esperti.

Tuttavia, nessun collega per quanto esperto, può garantire l'obiettività e la completezza delle informazioni fornite: infatti il loro confronto con standard clinici basati sull'evidenza, suggerisce che questo strumento non è adeguato per trasferire i risultati della ricerca alla pratica clinica [8 19 20]. Inoltre è fondamentale distinguere il collega autoritario, che può fornire solo il contributo dell'opinione personale, dalla vera autorità clinica che consapevole dei limiti dell'esperienza individuale e del valore della ricerca clinica, motiva qualunque risposta con precisi riferimenti alla letteratura originale [21].

I trattati

Sintetizzano le conoscenze disponibili relative ad uno o più settori della medicina e costituiscono la fonte di aggiornamento più utilizzata [16-18]. Tuttavia, anche se il loro ruolo educazionale rimane indiscusso, i trattati hanno numerosi limiti che contribuiscono a ritardare l'introduzione di interventi efficaci ed al mancato abbandono di procedure inefficaci e/o dannose [19]. Ad esempio, anche se nel 1985 una revisione sistematica condotta su 33 studi randomizzati aveva dimostrato l'efficacia della terapia trombolitica nel ridurre la mortalità nell'infarto del miocardio [22] — confermata nel 1986 dai risultati del GISSI [23] — la seconda edizione del prestigioso *Oxford Textbook of Medicine* del 1987 sottolineava che i benefici della trombolisi non erano ancora ben definiti [24]. Analogamente l'ultima edizione dell'*Harrison's Principles of Internal Medicine* [25] riporta solo marginalmente l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* nel trattamento dell'ulcera peptica, sebbene l'efficacia di tale terapia per ridurre le recidive ulcerose è nota da molti anni [26].

Pertanto, i trattati hanno un ruolo limitato come strumento di riferimento per la pratica clinica, perché non forniscono sufficienti garanzie di completezza/aggiorna-

mento riguardo ai recenti progressi diagnostico-terapeutici. Le certezze scientifiche che sostengono tale affermazione hanno motivato l'intervento di Ian Chalmers — direttore dell'UK Cochrane Centre — presso *The House of Lords Select Committee of Science and Technology*: «Molti pazienti perdono la vita perché assistiti da medici che si aggiornano su testi obsoleti [27]».

Riportiamo di seguito i limiti dei trattati ampiamente riconosciuti [16 28].

a) La selezione delle evidenze scientifiche non è mai sistematica né segue criteri espliciti, per cui i trattati costituiscono un *mix* inestricabile tra l'opinione/esperienza degli A. e gli studi clinici originali, abitualmente riportati in numero insufficiente.

b) Sono già datati al momento della pubblicazione: infatti occorrono in media due anni per la stampa, gli A. si riferiscono a lavori ancora precedenti e bisogna considerare anche i tempi necessari per un'eventuale traduzione in lingua italiana. Lo *Scientific American Medicine* [29] grazie ai periodici aggiornamenti costituisce una valida eccezione che sfugge alla definizione di «costoso monolito [30]»; tuttavia sarebbe auspicabile che gli editori rendessero esplicito il metodo utilizzato dagli A. per selezionare le evidenze.

c) Sono poco utili per la formulazione di ipotesi diagnostiche, perché ordinati per malattie e non per presentazioni cliniche; inoltre le informazioni riportate spesso mancano di dati quantitativi.

d) Gli indici analitici sono poco dettagliati, e ciò rappresenta un grave limite per la ricerca di specifici quesiti clinici.

Le riviste di medicina

I medici dichiarano di dedicare alla lettura delle riviste 1-3 ore alla settimana [15], ma spesso ricorrono ai periodici distribuiti gratuitamente. Tali pubblicazioni, definite «riviste pattumiera [31-33]», risentono spesso degli interessi promozionali delle Ditte che le inviano, raramente comprendono lavori originali, non prevedono revisioni critiche e gli indici analitici sono insufficienti o addirittura non esistono.

I migliori prodotti dalla ricerca clinica sono contenuti nelle riviste dotate di formale processo di revisione tra pari (*peer-review*), che pubblicano articoli selezionati da esperti, valutabili criticamente e con ampia bibliografia [28]; inoltre essendo periodicamente registrati nelle banche dati, consentono una migliore ricerca delle informazioni [34].

Tuttavia, lo svantaggio principale delle riviste è il loro numero che cresce in maniera esponenziale, perché la pubblicazione degli articoli è stimolata da numerosi fattori: motivazioni di carriera, interessi delle ditte farmaceutiche, pura curiosità scientifica [16]. Pertanto insieme ad editoriali, lettere all'editore, case-reports, esistono numerosi studi preliminari — le cosiddette comunicazioni tra ricercatori [35] — e solo una piccola frazione della letteratura biomedica è rappresentata dagli studi clinici. Tra questi infine, una moderna pratica basata sull'evidenza richiede la capacità di identificare quelli che, oltre ad essere condotti con metodi adeguati, sono clinicamente rilevanti e pertanto degni di modificare la pratica del medico ed il destino dei pazienti [36].

La risoluzione dei problemi clinici: l'approccio basato sull'evidenza

La medicina basata sulle evidenze viene praticata attraverso quattro momenti, secondo un modello ormai standardizzato [6 37], utilizzabile dai medici di qualunque estrazione culturale o ruolo professionale [37].

Formulare un quesito clinico ben definito

Durante la sua attività il medico si confronta con numerosi problemi: la selezione e l'interpretazione di test diagnostici, il rischio associato con l'esposizione ad un determinato agente, l'efficacia di un trattamento preventivo o terapeutico, il decorso di una malattia nel singolo paziente, il rapporto costo beneficio di un intervento sanitario.

Alcuni studi hanno dimostrato che i que-

TABELLA I. — *I quesiti clinici più frequenti: alcuni esempi.*

Quesito	Paziente	Intervento o esposizione	Evento
Terapia	Paziente affetto da cirrosi epatica con varici esofagee	Beta-bloccante	Profilassi del sanguinamento da varici
Diagnosi	Paziente con stroke	TAC	Diagnosi di stroke ischemico o emorragico
Prognosi	Paziente con neurite ottica non virale	Tempo	Insorgenza di sclerosi multipla
Eziologia	Soggetto sano	Fumo passivo	Sviluppo di neoplasie dell'apparato respiratorio

siti clinici vengono formulati con frequenza ampiamente variabile: da meno di uno ogni 15 pazienti in uno studio di medicina generale [38], sino a 5 quesiti per paziente in una clinica universitaria [9]. Tuttavia la reazione a questo «bisogno di informazione» non è sempre adeguata: infatti i medici che affermano di utilizzare la letteratura biomedica per risolvere i quesiti clinici, quando osservati direttamente, lo fanno solo in maniera sporadica [10].

Per trovare risposte adeguate, i quesiti clinici devono essere strutturati in termini di una semplice relazione tra il paziente, l'esposizione — ad un trattamento, un test diagnostico, un fattore di rischio — ed uno o più eventi rilevanti [39] (tab. I).

La ricerca delle evidenze

Esistono due possibilità per rispondere ai quesiti formulati [37]: ricercare direttamente dalla letteratura originale o affidarsi alle pubblicazioni secondarie che, esercitando un preliminare lavoro di filtro e sintesi, selezionano e presentano le evidenze disponibili.

L'accesso alla letteratura originale

La migliore valutazione degli effetti dell'assistenza sanitaria risulta da studi condotti con metodologie ormai standardizzate [30]: definizione della sensibilità e specificità per i test diagnostici; studi clinici randomizzati per definire l'efficacia di un trattamento preventivo, terapeutico o riabilitativo; studi di coorte e studi caso-controllo per identificare un fattore causale — ambientale o iatrogeno — nell'eziologia di malattia; studi di coorte per valutazioni prognostiche; revisioni sistematiche e metanalisi per cumulare i risultati degli studi primari. Pertanto solo l'accesso diretto alle fonti originali può fornire una risposta obiettiva ed adeguata al quesito formulato perché gli altri mezzi d'informazione — collega esperto, trattati, review tradizionali — possono alterare la qualità dell'evidenza stessa.

Considerato il numero e la disseminazione degli studi originali, il miglior mezzo di ricerca è costituito dal MEDLINE, un archivio bibliografico che indicizza settimanalmente gli articoli pubblicati in oltre 4.000 riviste ed include più di 8.000.000 di citazioni, dal 1966 ad oggi [40].

Alcuni studi [41 42] hanno dimostrato che i medici sono in grado di condurre efficienti ricerche bibliografiche, grazie alle strategie per il ritrovamento di solide evidenze scientifiche [43 44] ed ai miglioramenti apportati per ottimizzare l'utilizzo clinico del MEDLINE, come l'Health Services and Technology Assessment Research (HSTAR), una banca dati complementare che raccoglie citazioni relative alla valutazione delle tecnologie e dei servizi sanitari [45].

In realtà il MEDLINE rimane ancora poco utilizzato per l'attività clinica [11]: infatti, qualora disponibile nell'ambiente di lavoro, i medici lo utilizzano spontaneamente 1-2 volte la settimana ed ancora meno quando viene richiesto un contributo economico [46]. Inoltre la variabile qualità d'indicizzazione degli articoli rende spesso difficile il loro ritrovamento: infatti, ad esempio, il 30-50% degli studi controllati sfugge ai criteri di ricerca tradizionali [47]. Recentemente sono state elaborate per questo scopo una serie di strategie per massimizzare la sensibilità/specificità della ricerca degli studi primari di terapia [48], dia-

gnosi [49], etiologia [50] e prognosi [51] di malattia, nonché delle *reviews* [52].

L'accesso al MEDLINE può essere effettuato in modi diversi: a) collegandosi, previo abbonamento, all'*US National Library of Medicine* sia direttamente che tramite Internet; b) mediante l'utilizzo degli archivi Medline su CD-ROM che hanno un'eccellente interfaccia grafica e consentono un *training* adeguato senza costi aggiuntivi, ma soffrono di un ritardo di 4-6 mesi rispetto alla letteratura corrente; c) utilizzando i servizi gratuiti disponibili su Internet anche in italiano *.

Le pubblicazioni secondarie

Uno strumento molto familiare ai medici è costituito dalle *review* tradizionali (o narrative) che, sintetizzando in poche pagine i progressi della ricerca relativi ad un determinato settore, rappresentano un tentativo di mediare i problemi posti dalla ricerca/interpretazione critica degli studi originali. Tuttavia, anche quando pubblicate su prestigiose riviste internazionali [53 54], le *review* soffrono delle stesse carenze metodologiche dei trattati relativamente alla selezione/interpretazione delle evidenze scientifiche. Tale processo, infatti, viene distorto da numerosi fattori [55] come la facile reperibilità, l'accessibilità linguistica, l'autocitazione, la sintonia con l'opinione dell'A.

La consapevolezza di questi limiti ha stimolato progressivamente lo sviluppo di nuovi strumenti editoriali che si sono recentemente imposti nel panorama della letteratura internazionale, aprendo una nuova era nella scienza della sintesi delle conoscenze.

Le revisioni sistematiche e la Cochrane Collaboration. — Le revisioni sistematiche [56] sono realizzate attraverso metodologie standardizzate: la definizione di un chiaro obiettivo, la descrizione dei metodi utilizzati per ricercare, selezionare, valutare e analizzare gli studi originali, la sintesi dei risultati attraverso la combinazione dei singoli studi con tecniche di metanalisi [57].

*) http://www.dematel.it/cgi-bin/med/med.pl.

Attraverso tale strumento, la cui qualità è sempre correlata con quella degli studi originali, vengono definiti in misura quantitativa gli effetti di un intervento diagnostico-terapeutico e, grazie alla delimitazione delle «aree grigie» dove l'efficacia non è ben definita, tratte indicazioni utili per pianificare i futuri progetti di ricerca.

Nella stessa direzione si concentrano gli obiettivi della Cochrane Collaboration [58], un *network* internazionale nato per condurre revisioni sistematiche in tutte le aree dell'assistenza sanitaria e diffonderle mediante il «*Cochrane Database of Systematic Reviews*» [59]. Quelle già realizzate — patologia neonatale ed assistenza al parto, infertilità, stroke, schizofrenia, infezioni respiratorie acute, malattie parassitarie, ecc. — costituiscono il *gold-standard* dell'evidenza ed un punto di riferimento obbligato. Tuttavia, anche se sono già stati registrati oltre 25 gruppi di lavoro [60], saranno necessari diversi anni [61] per completare le revisioni sistematiche in tutti i settori della medicina clinica e realizzare un progetto così ambizioso da essere accostato al «Progetto Genoma [62]».

Linee-guida. — L'esigenza comune di conciliare la limitazione delle risorse economiche con la qualità dell'assistenza sanitaria, alimenta da diversi anni l'interesse internazionale per le linee-guida [63], che hanno l'obiettivo di concentrare un ampio volume di evidenze scientifiche in un formato facilmente utilizzabile dal medico [64]. Esempi di rilevante valore scientifico sono quelle prodotte dall'*American College of Physicians* [65], dall'*Agency for Health Care Policy*, dalla *Canadian Task Force on the Periodic Health Examination* e le *Consensus Conferences del National Institute of Health.*

In Italia solo i recenti mutamenti legislativi hanno stimolato un certo interesse per le linee-guida [55], perché il nuovo sistema di rimborso a prestazione delle aziende ospedaliere non consente l'uso inappropriato di procedure diagnostico-terapeutiche ed impone al medico, nell'assicurare al paziente un'assistenza efficace, di garantire l'efficienza nell'ambito del *management* della sanità pubblica [66].

TABELLA II. — *Le principali banche dati di linee-guida internazionali presenti su Internet.*

Banca-dati	Indirizzo URL*
Alberta Medical Association Guidelines	http://www.amda.ab.ca/cpgs/frm_main.htm
Clinical Practice Guidelines Infobase	http://www.cma.ca/cpgs/index.html
Health Services/Technology Assessment Text	http://text.nlm.nih.gov/ftrs/gateway
Guide to Clinical Preventive Service	http://cpmcnet.columbia.edu/texts/gcps/

*) URL: Uniform Resources Locator.

Anche se l'analisi delle diverse fasi necessarie alla produzione di linee-guida esula dagli scopi di quest'articolo, vogliamo rilevare due aspetti metodologici fondamentali [67]: a) la ricerca delle evidenze scientifiche deve avvenire in maniera sistematica e riproducibile, esplicitando i metodi utilizzati per evitare che ricerche bibliografiche relative allo stesso argomento producano risultati differenti; b) le raccomandazioni cliniche che scaturiscono dall'analisi critica delle evidenze scientifiche devono riflettere la qualità degli studi clinici originali. Pertanto, considerato che la validità clinica delle linee-guida può essere estremamente variabile, è opportuno verificarle criticamente mediante strumenti adeguati [68 69], anche per evitare che si trasformino realmente in «ricette preconfezionate [70]».

La tabella II riporta gli indirizzi per reperire su Internet le principali banche-dati di linee-guida.

ACP Journal Club ed Evidence-Based Medicine. — Costituiscono pubblicazioni secondarie «particolari», perché non sintetizzano le evidenze, ma si limitano alla loro identificazione. *ACP Journal Club* è un supplemento degli *Annals of Internal Medicine* che dal 1991 seleziona dalla letteratura biomedica articoli che, oltre a soddisfare rigidi criteri metodologici, rappresentano importanti progressi della medicina clinica [71]. Ogni articolo viene riscritto sotto forma di abstract strutturato e presentato in una sola pagina insieme al commento critico degli esperti.

Il successo editoriale di ACP Journal Club ha contribuito alla nascita di *Evidence-Based Medicine*, una pubblicazione con analoghi obiettivi e metodi di lavoro, che estende la «sorveglianza» della letteratura biomedica ad altri campi della pratica clinica (chirurgia, ostetricia e ginecologia, pediatria, psichiatria, medicina di base, salute pubblica).

Gli abstract strutturali di *ACP Journal Club* e di *Evidence-Based Medicine* sono raccolti in *Best Evidence*, una pubblicazione elettronica che costituisce un'insostituibile banca dati di prove di efficacia [72].

La valutazione critica delle evidenze

L'approccio critico alla letteratura biomedica richiede la capacità di determinare la validità dello studio, analizzarne i risultati e verificare la loro applicabilità clinica per l'assistenza al singolo paziente [73]. Infatti, se talvolta la letteratura biomedica fornisce risposte inequivocabili — ad esempio eseguire o no un test diagnostico, somministrare o no un trattamento — nella maggioranza dei casi l'evidenza sfuma in una «scala di grigi», che deve essere analizzata criticamente per definire quali pazienti possono trarre il massimo beneficio [67 74].

Sono riportati nella tabella III i criteri base per determinare la validità dei principali studi primari, delle review e delle linee-guida, estratti da una prestigiosa serie pubblicata su JAMA [75] che ha affrontato l'analisi critica di 11 tipi di articoli differenti.

Come procedere: un problema prognostico

Un uomo di 36 anni con storia di ipertransaminasemia — valori sino a 4 volte la norma da oltre 5 anni — con marcatori virali ed autoanticorpi ripetutamente nega-

TABELLA III. — *Guida rapida per determinare la validità degli studi clinici modificata da* [73].

Tipo di studio	Criteri per soddisfare la validità dello studio
Terapia	L'assegnazione dei pazienti al trattamento da sperimentare è stata effettuata in maniera randomizzata? Nel riportare i risultati alla fine della sperimentazione, sono stati presi in considerazione tutti i pazienti partecipanti allo studio?
Diagnosi	È stata eseguita una comparazione cieca ed indipendente con uno standard di riferimento? Lo studio è stato eseguito su un campione di pazienti con ampio spettro di malattia (lieve-grave, trattata-non trattata)?
Prognosi	È stata riunita una coorte iniziale di pazienti rappresentativa di un ben definito stadio di malattia? Il follow-up dei pazienti è stato sufficientemente lungo e completo?
Eziologia	I gruppi di pazienti a confronto erano simili riguardo alle cause dell'evento studiato, tranne che per quella in studio? Le esposizioni e gli eventi sono stati misurati nella stessa maniera in entrambi i gruppi?
Review	L'obiettivo della review è focalizzato in maniera chiara? Sono descritti i metodi per l'inclusione/esclusione degli studi originali?
Linee-guida	Sono specificate tutte le opzioni diagnostico-terapeutiche disponibili e gli eventi correlati? Viene esplicitato il metodo utilizzato per identificare, selezionare e sintetizzare le evidenze scientifiche?

tivi, valori di ferritina, ceruloplasmina ed α_1-antitripsina ai limiti di norma e senza altri segni clinici, biochimici ed ecografici di malattia cronica di fegato, è stato sottoposto nel marzo 1994 a biopsia epatica che ha mostrato una «steatosi epatica macrovescicolare associata ad infiltrato infiammatorio linfomonocitario e modesta fibrosi portale». Il paziente, senza cause note di steatosi (alcol, diabete, obesità, dislipidemia, farmaci, ecc.), è stato rassicurato sulla non evolutività della malattia e dimesso senza alcuna indicazione a controlli periodici, ad eccezione di un monitoraggio occasionale delle transaminasi.

Nel febbraio del 1995 il paziente afferisce al nostro ambulatorio per una rivalutazione del problema, soprattutto per la conferma sulla benignità della malattia. Non potendo fornire una risposta immediata, lo invitiamo a ripresentarsi successivamente e procediamo alla ricerca di una risposta adeguata al nostro quesito clinico, che appare di chiara natura prognostica. Qual è la storia naturale della steatosi epatica? È una malattia benigna o può evolvere verso forme più avanzate di epatopatia?

La vana ricerca del nostro quesito sull'*Harrison's Principles of Internal Medicine* — che descrive solo la steatosi alcolica — conferma che dai trattati difficilmente si ricavano valide informazioni prognostiche [51]. Tuttavia lo *Scientific American Medicine* nel capitolo della cirrosi epatica [76] aggiornato al marzo 1995, riporta che «la steatosi può evolvere in cirrosi come sequela della steatoepatite non alcolica, una condizione tipica del sesso femminile, associata ad obesità, dislipidemia, diabete mellito». L'A. definisce graduale la progressione della malattia, ma non riporta dati prognostici quantitativi.

Tali informazioni, sebbene utili, non sono applicabili al nostro paziente, un uomo normopeso senza storia di diabete o dislipidemia. Pertanto, decidiamo di accedere al MEDLINE utilizzando la strategia di ricerca per gli studi prognostici validata da McKibbon *et al.* [51] Otteniamo numerosi articoli dei quali 2 sembrano molto promettenti: il primo [77] è uno studio di coorte su 42 pazienti con steatoepatite non alcolica con follow-up sino a 21 anni; il secondo [78] descrive una serie di 33 pazienti e riporta una valutazione cumulativa degli studi su pazienti con steatoepatite descritti in letteratura.

La fase successiva è stata quella dell'approccio critico.

Verifica della validità dei risultati. — Lo studio di Powell *et al.*, anche se di piccole dimensioni, soddisfa i criteri metodologici di base per definire la validità di uno studio prognostico [79]: infatti una coorte inizia-

le di pazienti è stata seguita con follow-up sino a 21 anni. Lo studio di Bacon *et al.*, si pone ad un livello metodologico inferiore considerato che riporta una serie di casi retrospettiva; tuttavia era l'unico che aveva escluso l'infezione da virus C, causa di steatosi nel 50% dei casi [80].

Analisi dei risultati. — In assenza di iperconsumo alcolico la steatosi epatica associata ad infiltrato infiammatorio, cosiddetta steatoepatite non alcolica, non è esclusiva delle donne obese e/o diabetiche, anzi la sua incidenza nei pazienti maschi di giovane età è in aumento, anche in assenza di cause note di steatosi [78]. La malattia generalmente causa aumento delle transaminasi o di altri enzimi epatici (γ-GT), è frequentemente asintomatica, ma può evolvere in senso fibrotico sino a forme di cirrosi conclamata, classificate nell'ambito delle forme criptogenetiche. Tuttavia non sono noti i fattori che determinano tale progressione.

Verifica dell'applicabilità dei risultati al nostro paziente. — Lo studio di Powell *et al.*, descrive soggetti obesi (95%) in prevalenza donne (83%), mentre quello di Bacon *et al.*, riporta pazienti molto simili al nostro, sia come caratteristiche demografiche che come presentazione clinica della malattia. Pertanto, considerata la presenza di fibrosi alla biopsia, il nostro paziente è stato informato della possibile — anche se poco frequente e difficilmente prevedibile — evolutività della malattia ed invitato a seguire un follow-up semestrale per monitorarne il decorso.

Grazie all'immediata disponibilità dei mezzi di informazione, l'intero processo conoscitivo che ha prodotto un'affidabile decisione clinica, ha richiesto circa 30 minuti.

La successiva identificazione del virus G dell'epatite [81] e l'evidenza di una sua potenziale responsabilità nel determinare forme di epatite cronica criptogenetica con steatosi associata [82], ha motivato un dosaggio dell'HGV-RNA che, risultando positivo, può aprire una prospettiva terapeutica con farmaci antivirali.

Conclusioni

La pratica clinica risulta dall'integrazione dell'arte con la scienza: l'arte è rappresentata dal ragionamento euristico [83] che, grazie ad un'attenta valutazione del singolo paziente e del contesto sociale, è indispensabile per gestire situazioni cliniche differenti ed in costante mutamento; la scienza, interpretando ed utilizzando al letto del malato i risultati della ricerca clinica [84], migliora la salute dei pazienti ed ottimizza al tempo stesso l'utilizzo delle risorse.

Nel contesto di una crisi generale della professione medica, ed in particolare della medicina interna progressivamente spogliata della sua visione olistica del malato, crediamo che ogni medico deve essere indipendente nella ricerca e nell'approccio critico alla letteratura biomedica. Il migliore contributo alla ricerca delle evidenze viene offerto dalla potenza dell'informatica e dall'esplosione del fenomeno Internet [85], i cui risvolti sull'assistenza sanitaria, anche se imprevedibili, saranno certamente enormi. Per ciò che riguarda l'approccio critico, nell'attesa che venga riconosciuta l'importanza professionale delle competenze necessarie e vengano introdotti adeguati programmi di formazione universitaria e di educazione permanente, il medico può utilizzare le guide disponibili [75].

Infine, considerato che nella maggior parte delle nostre strutture assistenziali l'indisponibilità dei moderni strumenti d'informazione biomedica [86] ostacola l'erogazione della «migliore assistenza basata sulle migliori evidenze [87]», ci auguriamo che il modello di lavoro proposto rappresenti uno stimolo per il riconoscimento, ad ogni livello decisionale, dell'importanza di tali mezzi nella produzione della salute pubblica.

Riassunto

L'inarrestabile progresso tecnologico degli ultimi decenni insieme alle difficoltà per accedere ed utilizzare la letteratura biomedica, hanno progressivamente ampliato il gap esistente tra i risultati della ricerca e l'assistenza che il medico può offrire ai propri pazienti.

Recentemente, i limiti di una pratica clinica basata esclusivamente sull'esperienza hanno favorito lo sviluppo della medicina basata sulle evidenze che, utilizzando continuamente i migliori risultati della ricerca per l'assistenza al singolo paziente, può migliorare la qualità ed il rapporto costo-beneficio dell'assistenza sanitaria

Esistono numerosi mezzi a disposizione del medico per l'esercizio di una moderna pratica basata sull'evidenza: guide all'uso della letteratura biomedica, strategie per migliorare le ricerche MEDLINE, formati standardizzati degli abstract, nuove pubblicazioni, revisioni sistematiche e metanalisi, banche dati di linee-guida, risorse su Internet e software che migliorano la ricerca e l'applicazione delle evidenze alla pratica clinica. Tuttavia, questi strumenti rimangono ancora poco diffusi nelle nostre strutture assistenziali ed i medici non sono stati adeguatamente addestrati ad utilizzarli nella pratica quotidiana.

Gli Autori descrivono criticamente i mezzi d'informazione biomedica — da quelli tradizionali ai più innovativi — e tracciano delle linee guida, integrate da un esempio pratico, per utilizzare la letteratura biomedica nella risoluzione dei problemi clinici, come strumento indispensabile per migliorare la qualità dell'assistenza e l'utilizzo delle risorse.

Parole chiave: Informazione biomedica - Ricerca di base - MEDLINE - Medico, formazione continua.

Bibliografia

1. Logan RL, Scott PJ. Uncertainty in clinical practice: implication for quality and costs of health care. Lancet 1996;347:595-8.
2. Grahame-Smith D. Evidence-based medicine. Socrates dissent. BMJ 1995;310:1126-7.
3. Haynes RB, Jones R. Implementing findings of research. BMJ 1994;308:1488-92.
4. Hill AB. Heberden oration, 1965: Reflection on the controlled trials. Ann Rheum Dis 1966;25:107-13.
5. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-Based Medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992;268:2420-5.
6. Cartabellotta A, Montalto G, Notarbartolo A, per il Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze (GIMBE). La medicina basata sulle evidenze: emerge un nuovo modello di pratica clinica. Ann It Med Int 1996;11:288-94.
7. Sackett DL, Rosemberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996;312:71-2.
8. Williamson JW, German PS, Weiss R, Skinner EA, Bowes F. Health science information management and continuing education of physicians: a survey of US primary care practitioners and their opinion leaders. Ann Intern Med 1989;110:151-60.
9. Osheroff JA, Forsythe DE, Buchanan BG, Bankowitz RA, Blumenfeld BH, Miller RA. Physicians' information needs: analysis of questions posed during clinical teaching. Ann Intern Med 1991;114:576-81.
10. Covell DG, Uman GC, Manning PR. Information needs in office practice: are they being met? Ann Intern Med 1985;103:596-9.
11. Fitzgerald FT. From Galen to Xeros. The authoritarian reference in medicine. Ann Intern Med 1982;96: 245-6.
12. Schwartz JS. Safety efficacy and effectiveness of clinical practice: a new iniziative. Ann Intern Med 1982;96:246-7.
13. Tognoni G. La formazione: constatazione, dubbi, ipotesi. Ricerca & Pratica 1995;11:93-5.
14. Gruppo CPR. Il Canale Parallelo Romano. I. Progetto e avvio del corso. The Rome parallele track. I. The project and the beginning of the course. MEDIC 1995;3:133-44.
15. Stinson ER, Mueller DA. Survey of health professionals' information habits and needs. JAMA 1980; 243:140-3.
16. Wyatt J. Use and sources of medical knowledge. Lancet 1991;338:1368-73.
17. Bausano G. Il medico che legge. Analisi preliminare di un sondaggio. Medifax 1992;6:4-7
18. Bausano G. «L'ho letto sul dinosauro». Come si aggiorna il medico italiano? Rec Pro Med 1995;86: 375-7.
19. Antmann EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendation of clinical experts. JAMA 1992;268:240-8.
20. Stross JK, Harlan WR,. The dissemination of new medical information. JAMA 1979;241:2662-4.
21. Hebert PC, Tugwell PX. A reader's guide to the medical literature—an introduction. Postgrad Med J 1996;72:1-5.
22. Yusuf S, Collinis R, Peto R, Furberg C, Stampfer MJ, Goldhaber SZ *et al.* Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: overview of results on mortality, reinfarction and side effects from 33 randomized trials. Eur Heart J 1985;6:556-85.
23. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Lancet 1986;i:397-402.
24. Pentecost BL. Myocardial infarction. In: Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrel DA, editors. Oxford Textbook of Medicine, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1987.
25. McGuigan JE. Peptic ulcer. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS *et al*, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 13th edition. New York: McGraw Hill, 1993.
26. Hopkins RJ, Girardi LG, Turney EA. Relation between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. Gastroenterology 1996;110:1244-52.
27. The House of Lords Select Committee of Science and Technology. Sub-Committe I: Medical Research and the NHS reforms. London: HM Stationery Office 1995.
28. Cappello M, Vizzini G, Puleo A, Pagliaro L. L'integrazione della conoscenza per la soluzione di problemi clinici. MEDIC 1994;2:191-200.
29. Dale D, Federman DD, editors. Scientific American Medicine. New York: Scientific American Inc, 1997.
30. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine. 2nd edition. Boston, Mass: Little, Brown & Co, 1991.
31. Rennie D, Bero LA. Throw it away, Sam. The Controlled Circulation Journals. Council of Biology Editor Views 1990;2:31-5.

32. Siwek J. Controlled Circulation: Where's the Beef? Council of Biology Editor Views 1990;2:36-7.
33. Bausano G. Gettala ancora, Sam. Medifax 1991;4: 3-4.
34. Haynes RB, McKibbon KA, Fitzgerald D Guyatt GH, Walker CJ, Sackett DL. How to keep up with the medical literature: I. Deciding which journals to read regularly. Ann Intern Med 1986;105:309-12.
35. Haynes RB. Loose connections between peer-reviewed clinical journals and clinical practice. Ann Intern Med 1990;113:724-8.
36. Altmann DG. The scandal of poor medical research. BMJ 1994;308:283-4.
37. Rosemberg W, Donald A. Evidence-based medicine: an approach to clinical problem-solving. BMJ 1995; 310:1122-6.
38. Ely JW, Burch RJ, Vinson DC. The information needs of family physicians: case-specific clinical questions. J Fam Pract 1992;35:265-9.
39. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RSA. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. [Editorial] ACP J Club 1995;Nov/Dec:A-12. (Ann Intern Med. vol 123, Suppl 3).
40. McKibbon KA, Walker-Dilks CJ. Beyond ACP Journal Club: how to harness MEDLINE to solve clinical problems [editorial]. ACP J Club. 1994 Mar-Apr:A10-2 (Ann Intern Med. vol 120, Suppl 2).
41. Wallingford KT, Humphries BL, Selinger NE, Seigel ER. Bibliographic retrieval: A survey of individual users of MEDLINE. MD Computing 1990;7:166-71.
42. Haynes RB, Johnston ME, McKibbon KA, Walker CJ, Willan AR. A randomized controlled trial of a program to enhance clinical use of MEDLINE. Online J Current Clin Trials 1993;1993 (Doc No 56).
43. Haynes RB, Wilczynski NL, McKibbon KA, Walker CJ, Sinclair JC. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound studies in MEDLINE. J Am Med Inform Assoc 1994;1:447-58.
44. Wilczynski NL, Walker CJ, McKibbon KA, Haynes RB. Quantiative comparison of pre-explosions and subheadings with methodologic search terms in MEDLINE. Proc Annu Symp Comp Appl Med Care 1994;18:905-9.
45. NLM launches new national information center on health services research and technology assessment. Nat Library Med News 1993;48:1-2.
46. Haynes RB, Ramsden MF, McKibbon KA, Walker CJ, Johnston M. Online access to MEDLINE in clinical settings: impact of introducing user fees. Bull Med Libr Assoc 1991;79:377-81.
47. Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. BMJ 1994;309: 1286-91.
48. McKibbon KA, Walker CJ. Beyond ACP Journal Club: how to harness MEDLINE for therapy problems [editorial]. ACP J Club 1994; Jul/Aug:A10-12 (Ann Intern Med vol 121, Suppl 1).
49. McKibbon KA, Walker CJ. Beyond ACP Journal Club: how to harness MEDLINE for diagnosis problems [editorial]. ACP J Club 1994; Sept/Oct:A10-12 (Ann Intern Med vol 121, Suppl 2).
50. Walker-Dilks CJ, McKibbon KA, Haynes RB. Beyond ACP Journal Club: how to harness MEDLINE for etiology problems [editorial]. ACP J Club 1994; Nov/Dec:A10-11 (Ann Intern Med vol 121, Suppl 3).
51. Walker-Dilks CJ, McKibbon KA, Haynes RB, Wilczynsky NL. Beyond ACP Journal Club: how to harness MEDLINE for prognosis problems [editorial]. ACP J Club 1995; Jul/Aug:A12-14 (Ann Intern Med vol 123, Suppl 1).
52. McKibbon KA, Walker-Dilks CJ, Wilczynsky NL, Haynes RB. Beyond ACP Journal Club: how to harness MEDLINE for review articles [editorial]. ACP J Club 1996; May/Jun:A12-13 (Ann Intern Med vol 124, Suppl 3).
53. Mulrow CD. The medical review article: state of science. Ann Intern Med 1987;106:485-8.
54. Oxman AD, Guyatt GH. Guidelines for reading literature reviews. Can Med Assoc J 1988;138:697-703.
55. Grilli R, Penna A, Liberati A. Migliorare la pratica clinica: come promuovere ed implementare linee guida. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 1995.
56. Chalmers I, Altmann DG. Systematic reviews. London: BMJ Publishing Group 1995.
57. L'Abbé KA, Detsky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. Ann Intern Med 1987;107:224-33.
58. Chalmers I, Dickersin K, Chalmers TC. Getting to grips with Archie Cochrane's agenda. BMJ 1992; 305:786-7.
59. Cochrane Collaboration. Cochrane Library. London: BMJ Publishing Group/Update Software, 1997.
60. Cochrane News 1996;6:2.
61. Bero L, Rennie D. The Cochrane collaboration. JAMA 1995;274:1935-8.
62. Naylor CD. Grey zones of clinical practice: some limits to evidence-based medicine. Lancet 1995;345: 840-2.
63. Woolf SH. Practice guidelines. A new reality in medicine. Arch Intern Med 1990;150:1811-8.
64. Institute of Medicine. Guidelines for clinical practice: From development to Use. Washington, DC: National Academic Press, 1992.
65. American College of Physicians. Clinical Practice Guidelines. Philadelphia: American College of Physicians, 1995.
66. Cartabellotta A, Montalto G, Notarbartolo A, per il Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze (GIMBE). Efficacia ed efficienza dell'assistenza sanitaria tra vecchie e nuove metodologie: la medicina basata sulle evidenze. Effectiveness and efficiency of health services between old and new methods: evidence-based medicine. MEDIC 1996; 4:209-13.
67. Cartabellotta A, Montalto G, Notarbartolo A, per il Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze (GIMBE). Livelli di evidenza scientifica e forza delle raccomandazioni cliniche: dai trials alle linee-guida. Rec Pro Med 1997;88:342-7.
68. Hayward RS, Wilson MC, Tunis SR, Bass EB, Guyatt G, for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. Are the recommendations valid? JAMA 1995;274:570-4.
69. Wilson MC, Hayward RS, Tunis SR, Bass EB, Guyatt G, for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients? JAMA 1995;274:1630-2.
70. Holoweiko M. What cookbook medicine will mean for you. Med Econ 1989;66:118-33.
71. Haynes RB. ACP Journal Club modus operandi. [Editorial] ACP J Club 1991;Nov-Dec:A14. Ann Intern Med vol 115, Suppl 3).
72. Best Evidence. Twice yearly electronic publication on diskette and CD-ROM. Philadelphia: American College Physicians, 1997.
73. Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH, for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. JAMA 1993;270:2093-5.

74. Glasziou PP, Irwig LM. An evidence-based approach to individualising treatment. BMJ 1995;311: 1356-9.
75. Guyatt GH, Rennie D. Users' guides to the medical literature. JAMA 1993;270:2096-7.
76. Gregory PB. Cirrhosis of the liver. In: Dale D, Federman DD, editors. Scientific American Medicine. New York: Scientific American Inc, 1996.
77. Powell EE, Cooksley WGE, Hanson R Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. Hepatology 1990;11:74-80.
78. Bacon B, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. Gastroenterology 1994;107:1103-9.
79. Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P, for Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. JAMA 1994;272:234-7.
80. Gerber MA. Chronic hepatitis C: the beginning of end of time honored nomenclature? Hepatology 1992;15:733-4.
81. Linnen J, Wages J jr, Zhang-Keck ZY, Fry KE, Krawczynski KZ, Alter H *et al.* Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. Science 1996;271:505-8.
82. Campo S, Craxì A, Di Marco V, Tringali A, Calandra S, Longo G *et al.* HGV as a cause of cryptogenic liver disease. J Hepatol 1996;25(Suppl 1):A79.
83. McDonald CJ. Medical Heuristics: the silent adjustator of clinical practice. Ann Intern Med 1996;124(1 pt 1):56-62.
84. Sackett DL. Applying overviews and meta-analyses at the bedside. J Clin Epidemiol 1995;48:61-6.
85. Coiera E. The Internet's challenge to health care provision. BMJ 1996;312:6-7.
86. Rafuse J. Evidence-based medicine means MDs must develop new skills, attitudes, CMA conferences told. Can Med Assoc J 1994;150:1479-81.
87. Squires BP. Evidence-based care. Can Med Assoc J 1994;150:1191.