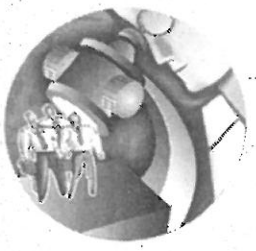

Evidenze mediche I metodi per creare dialogo fra ricerca e pratica clinica

La bilancia servizi-risorse

di **Antonino Cartabellotta** *

Bioetica, economia dei sistemi sanitari ed epidemiologia clinica, a corredo della cassetta di attrezzi per una terza era tesa a parsimonia e sobrietà

La rivoluzione degli assetti organizzativi e gestionali introdotti con i decreti 502/1992 e 517/1993, il varo del Piano sanitario nazionale (Psn) 1998-2000 e il Dl 229/1999 hanno indicato la necessità di mettere a punto strumenti, competenze e interventi necessari al raggiungimento degli obiettivi di efficacia e appropriatezza, i veri princìpi ispiratori del Psn.

Se da un lato tutto ciò ha l'obiettivo di allinearci ad altri Sistemi sanitari europei, dall'altro bisogna accettare con un pizzico di umiltà che è necessario, oltre a un grande sforzo di adeguamento, un notevole salto ideologico e culturale di amministratori, operatori sanitari e utenti.

A tal proposito, ho molto apprezzato il richiamo dell'amico epidemiologo Paolo Vineis al libro «False Hopes» di Daniel Callahan, secondo cui esistono tre epoche della medicina:

- l'epoca pre-scientifica caratterizzata da "accettazione e rassegnazione", nonché dal paternalismo assoluto nel rapporto medico/paziente;
- l'epoca scientifica, definibile come strettamente dipendente dall'evoluzione delle tecnologie sanitarie che hanno coltivato le "false speranze", di cui parla Callahan;
- l'epoca attuale/futura che, a causa dello sviluppo esponenziale delle tecnologie e dell'impossibilità di assicurarne l'accesso a tutti - con possibili disparità sociali - potremo definire di sobrietà e parsimonia.

La crisi economica dei Sistemi sanitari e le mutate condizioni organizzative del Ssn ci avvertono che stiamo rapidamente transitando verso la terza epoca che, per sua stessa natura, richiede continue valutazioni di efficacia e di appropriatezza degli interventi sanitari, derivanti dalla ricerca sistematica delle evidenze scientifiche (evidence based health care).

È indubbio, pertanto, che il salto culturale per affrontare la terza era necessita di una "cassetta degli attrezzi", variamente assortita di competenze informatiche e di epidemiologia clinica (ricerca e valutazione critica delle informazioni scientifiche), di economia sanitaria e di bioetica (appropriata e giusta allocazione delle risorse).

Tutte discipline che, purtroppo, hanno spazio esiguo - o addirittura nullo - nei curricula formativi e professionali.

«Evidence based health care, policy and management» nasce con l'obiettivo di diffondere tra i decisori della Sanità italiana

* *Gruppo italiano per la medicina basata sulle evidenze - GIMBE - Palermo*

Gli esordi su qualità ed efficacia nel Servizio sanitario nazionale

Le prime liste Cuf antesignane d'Ebm

Mentre in diversi Paesi - Regno Unito, Canada, Australia, Olanda, Svezia - la evidence based health care costituisce da tempo la metodologia di riferimento per pianificare le strategie assistenziali, sino al 1998 nel nostro Paese l'unica espressione evidence based era rappresentata dalla riorganizzazione del prontuario farmaceutico introdotta nel 1994 dalla Commissione unica per il farmaco. Questo evento, in realtà, piuttosto che un trend di politica sanitaria nazionale, testimoniava solo «un desiderio emotivo di pulizia», ed è stato spesso oggetto di accese polemiche, invece che spunto per educare medici e pazienti sull'efficacia degli interventi sanitari.

Dal 1998, numerosi eventi legislativi affidano alla evidence based health care, almeno nei programmi, un ruolo fondamentale nella programmazione della politica sanitaria nazionale.

- Luglio 1998: Programma per la ricerca finalizzata 1998 nell'ambito della politica di ricerca e sviluppo del ministero della Sanità (ex art. 12, comma 2, lettera *a* del Dlgs 502/1992 e successive modificazioni e integrazioni).
- Tra i temi ammessi al finanziamento si parla anche della «Applicazione di evidence based medicine nel Ssn»: diversi progetti poi approvati rientrano in quest'area.
- Dicembre 1998: nel Piano sanitario nazionale 1998-2000 - dove "evidenze scientifiche" ricorre ben 12 volte! - si legge che uno dei sei princìpi ispiratori del Ssn per definire i livelli di assistenza è il principio dell'efficacia e dell'appropriatezza degli interventi sanitari. In particolare si afferma che nell'ambito del Programma nazionale per le linee guida e i percorsi diagnostici e terapeutici, è necessario «elaborare secondo precisi requisiti metodologici relativi alla raccolta e all'analisi delle evidenze scientifiche disponibili e alla loro successiva utilizzazione per la costruzione della linea guida». La funzione di accompagnamento, monitoraggio e valutazione che il ministero svilupperà nel triennio sarà infine «finalizzata soprattutto a facilitare i percorsi gestionali e a dare unitarietà ai comportamenti professionali, sulla base di evidenze scientifiche e standard condivisi dalla comunità internazionale».

L'assistenza riabilitativa, deve invece, «deve garantire la valutazione del bisogno e l'inquadramento diagnostico sulla base di programmi terapeutici e riabilitativi validati da evidenze scientifiche di efficacia».

- Luglio 1999: il decreto legislativo del 19 giugno 1999, n. 229 recante le «Norme per la razionalizzazione del Servizio sanitario nazionale», richiamando il Psn 1998-2000 nella sezione relativa ai «Livelli essenziali di assistenza», sottolinea che «sono posti a carico del Servizio sanitario nazionale le tipologie di assistenza, i servizi e le prestazioni sanitarie che presentano, per specifiche condizioni cliniche o di rischio, evidenze scientifiche di significativo beneficio in termini di salute, a livello individuale o collettivo, a fronte delle risorse impiegate».

Viceversa, «le prestazioni innovative per le quali non sono disponibili sufficienti e definitive evidenze scientifiche di efficacia possono essere erogate in strutture sanitarie accreditate dal Ssn esclusivamente nell'ambito di appositi programmi di sperimentazione autorizzati dal ministero della Sanità».

- Ottobre 1999: nella prima conferenza del Servizio sanitario nazionale, la "Commissione Efficacia, Appropriatezza e Qualità", ribadisce il ruolo della Ebm nella programmazione della politica sanitaria nazionale e sottolinea, tra l'altro, la necessità sia di «mettere a punto dei pacchetti formativi per amministratori in base ai princìpi della evidence based medicine», sia di definire una «epidemiologia delle non appropriatezze».
- Novembre 1999: l'Assr e l'Istituto superiore di Sanità rilasciano la versione definitiva del Programma nazionale per le linee guida (Pnlg), disegnato sui princìpi, metodi e strumenti della Ebm.

Analisi e farmaci "doc" non garantiscono sempre il risultato

I test d'efficacia figli dell'epidemiologia

La evidence based medicine e la evidence based health care sono figlie legittime della epidemiologia clinica - una scienza sviluppatasi negli anni '80 senza clamori o entusiasmi - che nel nostro Paese non è riuscita a influenzare concretamente la formazione del medico, né l'organizzazione dei servizi sanitari.

L'epidemiologia clinica - che Sackett e coll. definiscono «una scienza di base per l'attività clinica» - studia «i fattori determinanti e gli effetti delle decisioni cliniche».

Si tratta da un lato di rendere cosciente il medico che le incertezze della medicina devono essere analizzate quantitativamente per razionalizzare e sistematizzare le informazioni che sono scaturite dall'osservazione clinica.

Dall'altro è necessario fornire al medico gli strumenti idonei per valutare la performance di test diagnostici, spesso non adeguatamente testati, e l'efficacia di interventi terapeutici, spesso dubbia o addirittura mai documentata.

Un esempio di confusione nella valutazione delle prove di efficacia degli interventi sanitari è identificare l'estrema precisione fisica di un test diagnostico - quale a esempio la risonanza magnetica nucleare - con la sua efficacia diagnostica. Se l'errore fisico può essere dell'ordine di un miliardesimo, quello diagnostico può risultare estremamente elevato, a causa della imprevedibile variabilità degli organismi biologici e delle relazioni (non di tipo causa/effetto) tra malattia, danno anatomico e imaging. In maniera analoga il principio fisiopatologico di un farmaco costituisce solo un presupposto indispensabile per l'avvio di una sperimentazione clinica, ma non è di per sé elemento sufficiente per giudicare la sua efficacia terapeutica.

In definitiva, il messaggio che deve essere recepito - da decisori, medici e pazienti - è che la precisione fisica di un test diagnostico e i presupposti fisiopatologici di un farmaco non necessariamente si riflettono in efficacia clinica.

Secondo le regole formali dell'epidemiologia clinica, affinché la ricerca scientifica divenga prova (o almeno indizio) di efficacia, deve essere pianificata, condotta e analizzata con metodi standardizzati, in relazione all'obiettivo dei ricercatori. Considerato che la ricerca può essere gravata da un certo numero di errori sistematici (bias) tali da rendere più o meno inattendibili i suoi risultati, e che esistono disegni di studio capaci di minimizzare tali bias, è possibile costruire una vera e propria "gerarchia delle evidenze" per valutare la qualità della ricerca biomedica.

Gli strumenti forniti dalla evidence based health care consentono di costruire una scala di grigi in cui collocare i singoli interventi diagnostico-terapeutici a seconda della qualità delle evidenze disponibili.

La misura qualitativa espressa dai termini "buone evidenze" e "discrete evidenze" può essere quantificata facendo riferimento alla "piramide (rovesciata) delle evidenze", che elenca in ordine decrescente di affidabilità la qualità delle prove scientifiche derivanti dalla ricerca.

Tutte le regole per contrastare i "bias"

LE EVIDENZE NELLA SCALA DEI GRIGI

Classe	Qualità delle evidenze scientifiche
A	Buone evidenze per utilizzare un intervento
B	Discrete evidenze per utilizzare un intervento
C	Insufficienti evidenze per utilizzare o meno un intervento
D	Discrete evidenze per non utilizzare un intervento
E	Buone evidenze per non utilizzare un intervento

... E NELLA PIRAMIDE ROVESCIATA PER AFFIDABILITÀ DELLE PROVE SCIENTIFICHE

Revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati e controllati

Studi clinici randomizzati e controllati

Studi clinici controllati

Studi di coorte

Studi caso-controllo

metodi e strumenti della evidence based health care, che in diversi Sistemi sanitari costituisce la metodologia di riferimento per la programmazione della politica sanitaria.
La sezione prevede diverse rubriche:
• la evidence based health care nell'evoluzione dei sistemi sanitari: background e news;
• note di information management;
• appunti di metodologia per l'interpretazione di concetti e dati relativi alla valutazione dell'efficacia degli interventi sanitari;
• report sull'efficacia e costo/efficacia degli interventi sanitari provenienti da revisioni sistematiche, valutazione di tecnologie sanitarie, analisi economiche:
- "The evidence for", interventi sanitari per i quali esistono evidenze di efficacia, ed eventualmente anche di costo/efficacia
- "The gray zone", interventi sanitari per i quali la ricerca attualmente disponibile non fornisce risposte definitive
- "The evidence against", interventi sanitari per i quali esistono evidenze di inefficacia e/o di rischio;
• forum con i lettori.

Il background: i princìpi della evidence based health care
Uno dei principali ostacoli che esistono per conciliare la qualità dell'assistenza sanitaria in un regime di risorse limitate, è rappresentato dall'insufficiente comunicazione tra ricerca e pratica clinica. Infatti, virtualmente in tutte le aree assistenziali, accanto alla limitata diffusione di interventi sanitari efficaci, l'utilizzo di procedure inefficaci, o addirittura dannose, consuma inutilmente risorse preziose.

Archibald aveva ragione

La consapevolezza che i risultati della ricerca hanno modesto impatto sulla pratica clinica, era già stata intuita negli anni Settanta da Archibald Cochrane, noto epidemiologo inglese che scriveva: «È causa di grande preoccupazione constatare come la professione medica non abbia saputo organizzare un sistema in grado di rendere disponibili, e costantemente aggiornate, delle revisioni critiche sugli effetti dell'assistenza sanitaria». Dopo vent'anni, il messaggio di Cochrane si concretizza con la fondazione di un network internazionale a lui intitolato: infatti, la Cochrane Collaboration ha l'obiettivo di «preparare, aggiornare e disseminare revisioni sistematiche degli studi clinici controllati sugli effetti dell'assistenza sanitaria e, laddove non siano disponibili studi clinici controllati, revisioni sistematiche delle evidenze comunque esistenti». Il lavoro della Cochrane Collaboration è distribuito dalla Cochrane Library - pubblicazione elettronica - disponibile sia in cd-rom che on line - aggiornata ogni tre mesi che comprende diverse banche dati.

• **The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cdsr).** È il database principale che raccoglie le revisioni sistematiche realizzate dai gruppi di revisione Cochrane (795 nel secondo volume del 2000) e i protocolli (738) di quelle in corso di realizzazione (abstract delle revisioni e titoli dei protocolli sono disponibili su internet ed è in corso una loro traduzione in italiano).

• **The Database of Abstract of Reviews of Effectiveness (Dare).** Accessibile via internet, contiene oltre 2.400 abstract di revisioni pubblicate in letteratura, la cui qualità metodologica è verificata dal Nhs Centre for Reviews and Dissemination.

• **The Cochrane Controlled Trial Register (Cctr).** Realizzato su ricerca manuale delle riviste (dal 1945 a oggi) per identificare tutti i RCTs pubblicati; ne include oltre 260.000, molti non indicizzati nelle banche dati tradizionali.

• **The Cochrane Review Methodological Database (Crmd).** Raccolta di citazioni bibliografiche sui metodi di conduzione delle revisioni.

• **The Health Technology Assessment Database (Hta).** Archivia i rapporti di valutazione di tecnologie sanitarie prodotti sia dall'International Network of Agencies for Health Technology Assessment (Inhata) che da altri.

• **The National Health Service Economic Evaluation Database (Need).** Curato dal Centre for Health Economics dell'Università di York, comprende studi di costo/beneficio, costo/utilità e costo/efficacia criticamente analizzati e riassunti sotto forma di abstract strutturato e commentato. Nonostante il numero di revisioni sistematiche del Cdsr sia ancora limitato (circa 800 rispetto alle 25-30.000 previste) la Cochrane Library - grazie alle altre banche dati - rappresenta un fondamentale strumento di riferimento nel settore.

In linea con questi concetti, l'applicazione delle scienze economiche in ambito sanitario deve tradursi nella ridistribuzione delle risorse in relazione all'efficacia e al costo/efficacia degli interventi sanitari. In altre parole, se chi pianifica (i decisori), prescrive (i medici) e utilizza (i pazienti) i servizi non è in grado di distinguere gli interventi efficaci da quelli che non lo sono, conciliare efficacia ed efficienza dell'assistenza diventa un miraggio difficilmente raggiungibile.

Pertanto, la limitazione delle risorse economiche - contemporanea alla crescita della domanda e dei costi dell'assistenza - deve necessariamente determinare uno shift sia nelle modalità di programmazione dell'assistenza a livello macro e meso (evidence based policy, evidence based health care), sia nelle decisioni a livello micro (evidence based medicine). In particolare nel modello anglosassone, esiste una stretta sinergia tra la promozione della evidence based health care a livello istituzionale e la pratica individuale della evidence based medicine.

In realtà, il metodo nasce dalla pratica clinica: infatti, la evidence based medicine viene presentata nel 1992 come metodologia per applicare i risultati della ricerca al paziente individuale, e solo dopo qualche anno la metodologia è stata estesa alla definizione delle strategie assistenziali. Infatti, la Ebhc prevede la descrizione esplicita delle fonti su cui programmare l'assistenza: è cioè necessario ricercare, valutare e rendere disponibili le migliori evidenze scientifiche, quali prove di efficacia degli interventi sanitari per pianificare le decisioni (e gli investimenti) che riguardano la salute di una popolazione. ●

I casi allo specchio/ The evidence for...

L'endoarteriectomia nella stenosi carotidea sintomatica

La stenosi delle arterie carotidee è una causa importante di stroke e la rimozione chirurgica (endoarteriectomia) del materiale ateromatoso dall'interno delle arterie può ridurre il rischio di stroke, ma è gravata dalle complicanze operatorie.

Lo Stroke Cochrane Group 1 ha pubblicato una revisione sistematica che riassume quantitativamente le evidenze sul bilancio benefici/rischi dell'endoarteriectomia carotidea. Tale revisione sistematica prende in considerazione solo studi randomizzati e controllati nei quali "il miglior trattamento medico" veniva confrontato con "il miglior trattamento medico più l'endoarteriectomia" in pazienti con stenosi carotidea con recente episodio di Tia o stroke non disabilitante nel territorio dell'arteria stenotica.

I dati sulla mortalità e sullo stroke disabilitante erano disponibili da due RCTs che includevano in totale 5.950 pazienti: il North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (Nascet), e l'European Carotid Surgery Trial (Ecst).

In sintesi:

- Nei pazienti con stenosi carotidea severa, (Ecst >80% = Nascet >70%), l'endoarteriectomia riduce il rischio relativo di morte o stroke disabilitante del 48% (95% Ci 27-73%).
Il numero di pazienti da trattare (Nnt) per prevenire una morte o uno stroke disabilitante, con un follow up di 2-6 anni è 15 (95% Ci 10-31).
- Nei pazienti con stenosi sintomatica moderata (Ecst 70-79% = Nascet 50-69%), l'endoarteriectomia può ridurre il rischio relativo di morte o stroke disabilitante del 27% (95% Ci 15-44%). Il numero di pazienti da trattare (Nnt) per prevenire una morte o uno stroke disabilitante, con un follow up di 2-6 anni è 21 (95% Ci 11-125).
- Nei pazienti con gradi inferiori di stenosi il rischio di complicanze chirurgiche è superiore al beneficio clinico: infatti l'endoarteriectomia aumenta il rischio di stroke disabilitante o di morte del 20% (95% Ci 0-44%).
Il numero si pazienti da trattare (Nnt) per osservare la comparsa di una morte o uno stroke disabilitante, con un follow-up di 2-6 anni è 45 (95% Ci 22-infinito).

In conclusione, l'endoarteriectomia carotidea è un intervento sanitario efficace che riduce il rischio di morte o di stroke disabilitante nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica in misura direttamente proporzionale al grado di stenosi.

Tali risultati possono essere generalizzati alle strutture assistenziali dove le complicanze operatorie da endoarteriectomia sono inferiori al 6%.

Cina CS, Clase CM; Haynes RB. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis (Cochrane Review). *In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.*

I casi allo specchio/ The evidence against...

La radioterapia pre-operatoria nel carcinoma esofageo

I singoli trials pubblicati hanno concluso che la radioterapia pre-operatoria nei pazienti con carcinoma esofageo potenzialmente resecabile non ha effetti sulla sopravvivenza.
Nella revisione sistematica condotta dall'Oesophageal Cancer Collaborative Group sono stati inclusi 5 studi clinici randomizzati e controllati per un totale di 1.147 pazienti con carcinoma esofageo potenzialmente resecabile. Obiettivo: verificare se la radioterapia preoperatoria migliori la sopravvivenza e se esistano particolari sottogruppi di pazienti (età, sesso, sede della neoplasia) che possano trarne beneficio.
Con un follow up medio di 9 anni, la riduzione globale del rischio di morte è stata dell'11% e il beneficio assoluto sulla sopravvivenza del 3% a 2 anni e del 4% a 5 anni. Tali risultati non risultano statisticamente significativi (p = 0,062), probabilmente per insufficiente numerosità del campione. In nessun sottogruppo tra quelli esaminati si è assistito a un maggior beneficio dell'intervento.
La revisione sistematica si presta alle seguenti considerazioni:
- la radioterapia preoperatoria nei pazienti con carcinoma esofageo potenzialmente resecabile potrebbe fornire un modesto vantaggio in termini di sopravvivenza; un'adeguata risposta al quesito potrebbe derivare solo da un trial di adeguate dimensioni (almeno 2.000 pazienti);
- non esistono sufficienti evidenze per suggerire che tale trattamento è rischioso, per cui l'eventuale modesto beneficio sulla sopravvivenza dovrebbe essere valutato insieme agli effetti collaterali, ai costi e alla qualità di vita dei pazienti;
- in questi pazienti la radioterapia preoperatoria non può essere raccomandata routinariamente se non nell'ambito di sperimentazioni controllate.

Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, et al. (Oeosphageal Cancer Collaborative Group). Preoperative radiotherapy for esophàgeal carcinoma (Cochrane Review). *In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.*

I casi allo specchio/ The gray zone...

L'albumina nei pazienti critici

Diversi studi dimostrano un uso inappropriato dell'albumina nella pratica clinica sino al 76% dei casi. Abitudini prescrittive che, a fronte di benefici incerti, hanno risvolti economici non indifferenti: il costo dell'albumina è circa 30 volte superiore a quello delle soluzioni saline. Risale al luglio 1998 la pubblicazione della revisione sistematica condotta dal Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers 1 per verificare l'effetto sulla mortalità provocato dalla somministrazione di albumina umana durante il management di pazienti critici. Gli autori concludono che «non esistono evidenze che la somministrazione di albumina riduca la mortalità nei pazienti critici con ipovolemia, traumi o ipoalbuminemia, ma piuttosto l'ipotesi forte che la mortalità risulti più elevata nei pazienti trattati con albumina di circa il 6% (Ci 95% 3-9%), rispetto al non trattamento oppure all'infusione di cristalloidi». Questa revisione costituisce al momento attuale la migliore evidenza disponibile: il report definitivo, pubblicato nel "Current Problems in Pharmacovigilance" nel giugno 1999, conclude che non esistono allo stato attuale evidenze sufficienti per ritirare l'albumina dal mercato; gli effetti dell'albumina sulla mortalità possono essere valutati solo attraverso un adeguato studio clinico controllato e randomizzato; le indicazioni all'uso dovrebbero limitarsi alle condizioni in cui esiste reale perdita di fluidi; il prodotto dovrebbe riportare avvertenze sui rischi di ipervolemia e del sovraccarico cardiovascolare.

(1) The Albumin Reviewers (Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, Li Wan Po A, Li L, Roberts I, Schierhout G). Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients (Cochrane Review). *In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.*
(2) Report of the Albumin Expert Working Party of the Committee on Safety of Medicines. Executive Summary.
(3) Ministero della Sanità. Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza. L'albumina umana nella pratica clinica. *Bollettino d'informazione sui farmaci, 1998 n. 3.*