- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.155 Mon, 14 Jul 2025, 22:01:18

Recenti Prog Med 2018; 109: 563-565

Per la rinascita della evidence-based medicine in gastroenterologia

MAURIZIO KOCH[1], LUCIO CAPURSO[1]

[1]Senior Directors, Unità Complessa di Gastroenterologia ed Epatologia, Ospedale San Filippo Neri, Roma.

Pervenuto il 12 novembre 2018.

Riassunto. La medicina basata sulle evidenze (EBM) in gastroenterologia nasce con il XIII International Congress of Gastroenterology, il congresso mondiale di gastroenterologia, svoltosi a Roma nel 1988. La cartella congressuale conteneva: un manuale di epidemiologia clinica (con un approccio alla biostatistica, all'interpretazione dei dati epidemiologici, ai trial clinici, alla meta-analisi e all'analisi delle decisioni) e un floppy disk (che offriva un software per l'analisi del t di Student e del χ^2 per la randomizzazione e per la meta-analisi). Successivamente sono nati i corsi di epidemiologia clinica di Torgiano, ora arrivati alla 18ª edizione, e il portale dedicato EBGH.it. Le riflessioni di questi ultimi anni hanno suggerito 8 tesi per la rinascita della EBM in gastroenterologia. 1. Il paziente deve tornare al centro della EBM. 2. Vi è urgenza di una più efficiente produzione e implementazione delle evidenze. 3. I ricercatori in gastroenterologia dovrebbero iniziare studi solo in campi clinici rilevanti dove non vi siano ancora risposte sufficienti. 4. La EBM deve muoversi verso le evidenze sui diversi effetti di un intervento. 5. La rilevanza del P-value va riconsiderata. 6. La medicina di precisione sta crescendo, ma la EBM non può attendere. 7. Il miglior test per la validità non è la significatività ma la riproducibilità dei dati. 8. I dati provenienti dal mondo reale (real world evidence) possono aiutare a incrementare la validità dei risultati clinici.

Revival of evidence-based medicine in gastroenterology.

Summary. The evidence-based medicine (EBM) in gastroenterology is born with the XIII International Congress of Gastroenterology, the world congress of Gastroenterology, held in Rome in 1988. A clinical epidemiology manual was placed in the congress bag for each participant. The book contained an approach to biostatistics, interpretation of epidemiological data, clinical trials, meta-analysis and decision analysis. In the pocket appeared for the first time a floppy disk that offered softwares for the analysis of Student's and χ^2, for randomization and for meta-analysis. In the following years the clinical epidemiology courses of Torgiano were born, now arriving at the 18th edition. The dedicated EBGH.it portal was also born. The reflections of recent years have suggested 8 theses for the renaissance of EBM in gastroenterology. 1. The patient must return to the center of the EBM. 2. There is an urgent need for more efficient production and implementation of evidences. 3. Researchers in gastroenterology should start studies only in relevant clinical fields where are not yet sufficient answers. 4. The EBM must move towards the evidence on the different effects of an intervention. 5. The relevance of the P-value should be reconsidered. 6. Precision medicine is growing. But EBM can not wait. 7. The best validity test is not the significance but the reproducibility of the data. 8. Data from the real world (real world evidence) can help increase the validity of clinical results.

La evidence-based gastroenterology è nata in Italia nel 1988. Era il tempo del XIII International congress of gastroenterology che si svolse a Roma coordinato con estrema accuratezza da Aldo Torsoli che volle che ciascun partecipante trovasse nella pesante borsa congressuale un manuale di epidemiologia clinica. Gli autori di questo articolo ne prepararono i contenuti nei due anni precedenti: il volume conteneva un approccio alla biostatistica, alla interpretazione dei dati epidemiologici, ai trial clinici, alla meta-analisi ed alla analisi delle decisioni. Una tasca posta nella copertina ospitava un disco che offriva un software per l'analisi del t di Student e del χ^2, per la randomizzazione e per la meta-analisi. Editor principale era il grande Tom Chalmers, illustre gastroenterologo ed epatologo. Pochi uomini e donne in medicina hanno trascorso meglio il loro tempo tra noi, non solo per i nostri pazienti, ma per tutti noi. Chalmers spingeva sempre più i medici a chiedersi ripetutamente: "Perché sto prescrivendo questo farmaco? Perché sto raccomandando questo intervento?". È stato direttore del Clinical center dei National institutes of health e preside della Mount Sinai school of medicine, dando un contributo enorme alla pratica medica e promuovendo inesorabilmente la meta-analisi nel mondo clinico per giudizi più critici fondati su basi più ampie e più solide delle prove.

Nell'anno successivo nacquero i corsi di "Informatica e gastroenterologia" tenuti a Castelsardo nel 1989 e a Stintino nel 1990. Largo spazio veniva dato alle esercitazioni con il software diffuso al congresso di Roma, per invitare gli allievi a valutare i trial clinici e ad avviarli nel proprio ambito. Nel programma del 1990 Giorgio Dobrilla continuava la riflessione sulla meta-analisi quale integrazione dei risultati di trial clinici indipendenti sullo stesso argomento. Eravamo agli albori della evidence-based medicine (EBM) la cui data di nascita "ufficiale" è il 1992[1]. La nascita della Cochrane collaboration è dell'anno successivo per iniziativa di Sir Iain Chalmers.

Il primo corso di "Evidence-based gastroenterology, hepatology & digestive oncology" è del 1999, a

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.155 Mon, 14 Jul 2025, 22:01:18

Torgiano, un paesino vicino Perugia. Tutti i contenuti dei corsi sono stati pubblicati sul portale www.ebgh.it/. Uno dei motivi per cui abbiamo ritenuto importante mantenere la tradizione dei corsi è stato il risultato positivo delle indagini retrospettive fra i partecipanti alle precedenti edizioni. Le migliori letture presentate nell'ultima edizione svoltasi a Villa Mondragone sono presentate in questo numero di *Recenti Progressi in Medicina*, insieme a una riflessione sulle difficoltà e sul futuro della EBM.

La ricerca di evidenze è sempre più difficile. Siamo in presenza di un continuo diluvio di dati: le informazioni per la salute e la sanità raddoppiano ogni due anni. Disponiamo di migliaia di studi ma, secondo il portale www.evidence-basedmedicine.com, il numero di trial validi e rilevanti è inferiore allo 0,5% tra tutti quelli pubblicati, ed è necessario leggerne più di 200 per trovarne uno valido e pertinente. Sopraffatti dal numero di studi non necessari, il processo decisionale in clinica è molto difficile. Come sempre più complesso è districarsi in un oceano di dati e informazioni che dovrebbero orientare anche le decisioni quotidiane: la grande distribuzione democratica dell'informazione, ha sostenuto Tom Nichols in un libro uscito di recente[2], ha creato un esercito di cittadini male informati e arrabbiati che denunciano le conquiste intellettuali.

Anche in conseguenza di tutto ciò, la stessa EBM è in crisi[3]? Trisha Greenhalgh e collaboratori offrono un programma preliminare per la rinascita del movimento, focalizzandosi sulla creazione e distribuzione di prove utilizzabili che possano essere combinate con il contesto clinico e le competenze professionali, in modo che i singoli pazienti ne possano ricavare un trattamento ottimale. Più duro degli autori dell'EBM Renaissance Group è stato John Ioannidis[4]: gli studi randomizzati sono in gran parte realizzati a vantaggio dell'industria, la produzione di meta-analisi e le linee-guida hanno un ritmo industriale al servizio talora di interessi nascosti; i fondi di ricerca nazionali e federali sono incanalati quasi esclusivamente alla ricerca in settori di poca rilevanza per la salute sotto la pressione del mercato; la medicina clinica è stata trasformata in medicina basata sulla finanza. Qualche autore arriva a suggerire una moratoria di 10 anni per i trial clinici[5]: «È il momento di pensare in modo più intelligente al tipo di ricerca di cui abbiamo bisogno e al tipo di disegno di studio più appropriato». Altro importante problema è quello della validità esterna dei risultati: sono molti i possibili modificatori di risposta del farmaco, come la funzione renale, o l'età anziana, o la ridotta compliance al trattamento. I trial escludono pazienti con comorbilità per evitare di confondere i risultati. Di conseguenza, i medici non hanno per lo più risposte sul trattamento di pazienti con patologie concomitanti, la maggioranza.

Il paradosso della sperimentazione clinica è che è il modo migliore per valutare se un intervento funziona, ma è probabilmente il modo peggiore per valutare quale dei pazienti ne possa trarre beneficio[6]. Vorremmo ricordare le parole di Sir Archibald Cochrane: tra le misure basate sui trial clinici ed il beneficio per la comunità vi è un mare di ampiezza sottostimata[7]. La piramide della EBM è così stata scossa da molti fattori, tra cui anche la responsabilità dei ricercatori, ma essa rimane una risorsa di estrema importanza che dobbiamo tentare di migliorare.

Verso un manifesto per la rinascita della EBM in gastroenterologia: le prime otto tesi

Dovremmo fondare nuovi pilastri per la riorganizzazione dell'EBM in gastroenterologia.

Primo: l'attenzione al paziente. Per capire cosa preferisce il paziente dovremmo privilegiare un attento colloquio con lui, proponendo le prove che abbiamo a disposizione. Il tempo di colloquio non deve essere ridotto ai 4-5 minuti, sotto la pressione dei budget. Dovremmo leggere tutti il manifesto di Victor Montori: "Siamo qui adesso solo ed esclusivamente per lei", dovrebbe essere l'inizio di ogni colloquio con il paziente.

Secondo: vi è urgenza di una più efficiente produzione e implementazione delle evidenze. Milton Packer, uno dei più noti cardiologi americani, ha chiesto durante una conferenza a una platea di circa 200 medici di famiglia quanti avessero letto un articolo scientifico nell'ultima settimana. Nessuna mano si è alzata[8]. Siamo in presenza di un rifiuto della ricerca delle evidenze per la marea di informazioni inutili che troviamo in rete? Nelle ultime dieci settimane uno degli autori di questo editoriale ha ricevuto la richiesta di un articolo da 84 nuove riviste di medicina o gastroenterologia appena lanciate. Riviste "pirata"?

Terzo: i ricercatori dovrebbero iniziare studi solo in campi clinici rilevanti dove non vi siano ancora risposte sufficienti. Nessuno studio dovrebbe iniziare senza una revisione sistematica delle evidenze nel settore[9]. E, quando pubblicato, dovrebbe finire con una revisione aggiornata delle evidenze. Guadagneremmo un sacco di tempo e di energie.

Quarto: la EBM deve muoversi verso le evidenze sui diversi effetti di un intervento. È finita l'epoca di *un* farmaco per *una* malattia. Possiamo fare il caso dell'aspirina? Nel 2002 siamo stati informati che l'uso di aspirina potrebbe ridurre di circa il 25% il rischio di malattia coronarica in prevenzione primaria[10]. Oggi sappiamo che l'uso di aspirina continuativo per 10 anni in 100 donne oltre i 55 anni può evitare 1 morte per cancro tra le 9 attese, e 0,4 decessi tra i 3 attesi dovuti a infarto del miocardio, mentre circa 0,4 morti potrebbero essere attese per effetti collaterali come ictus ed emorragia digestiva, rispetto alle 2 attese non dovute all'aspirina[11]. Ci sembra un'informazione molto più estesa da presentare alla nostra paziente per concordare o meno l'inizio di una terapia con aspirina.

Quinto: la rilevanza del P-value va riconsiderata. Sappiamo che il P-value è il rischio di un errore alfa: esso suggerisce la probabilità che la differenza finale

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.155 Mon, 14 Jul 2025, 22:01:18

tra i gruppi possa essere dovuta solo al caso. Il P-value non misura la dimensione di un effetto o l'importanza di un risultato. Ed è strano che ancora oggi la Società statistica americana debba sottolinearne il concetto[12]. Il valore del P deve essere considerato come un solo frammento di prova: la valutazione di un risultato dello studio che arrivi a un P significativo deve essere confrontata con le conoscenze precedenti, la plausibilità del meccanismo, il disegno dello studio, la qualità dei dati e i costi e i benefici nel mondo reale. Di fronte all'"abuso" della P, qualcuno propone di elevare la soglia del valore P classico del 5% a un più prudente 0,5%. Ciò dovrebbe immediatamente incrementare la riproducibilità della ricerca scientifica[13]. E alcuni statistici suggeriscono che sia il momento di abbandonare qualsiasi soglia e di dichiarare la probabilità di errore alfa solo con il suo valore[14].

Sesto: la medicina di precisione sta crescendo. Ma la EBM non può fermarsi e attendere. I farmaci per l'immunoterapia sono rivoluzionari, ma oggi sono utili solo in una piccola parte di pazienti. Un'analisi recente ha stimato che circa l'8% dei pazienti con cancro avanzato potrebbe beneficiare dall'immunoterapia. Inoltre, è impossibile determinare oggi chi siano i pazienti fortunati[15]. Occorre ricordare anche che in alcuni casi si sta verificando un esodo dallo sviluppo di alcuni farmaci, dovuto ai primi test clinici negativi, dopo i primi entusiasmi.

Settimo: il miglior test per la validità non è la significatività ma la riproducibilità dei dati. Ciò che produce la ricerca non è replicabile nella maggior parte dei casi. Circa l'80% dei ricercatori conferma che esiste una crisi di riproducibilità. Secondo alcune personalità intervistate da *Nature*, il 60% dei risultati non riesce a essere duplicato in medicina, neanche nello stesso laboratorio o nella stessa clinica. Il problema interessa anche altre discipline, come la chimica, la biologia, la fisica e l'ingegneria[16]. Una grande campagna è stata recentemente lanciata da *Nature* e *The Lancet* per incrementare la riproducibilità della ricerca[17]. Presto le riviste più serie non accetteranno studi non duplicabili.

Ottavo: i dati provenienti dal mondo reale (*real world evidence*) possono aiutare a incrementare la validità dei risultati clinici[18] e a correggere guadagni e rischi degli interventi proposti nei trial clinici. Sulla base di due studi indipendenti osservazionali condotti negli Stati Uniti e in Canada, circa il 24-29% dei pazienti con encefalopatia si ricovera nuovamente per la stessa causa. Uno studio italiano ha stimato che il 42,5% dei pazienti che abbiano avuto un ricovero per encefalopatia debba rientrare in ospedale entro un anno. Ma le cifre della Regione Marche dal "mondo reale" suggeriscono una probabilità di nuovo ricovero del 62% a un anno[19]. Dove collochiamo la probabilità di nuovo ricovero tra i pazienti che seguiamo?

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992; 268: 2420-5.
2. Nichols T. La conoscenza e i suoi nemici. Roma: Luiss University Press, 2018.
3. Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N; Evidence Based Medicine Renaissance Group. Evidence based medicine: a movement in crisis? BMJ 2014; 348: g3725.
4. Ioannidis JP. Evidence-based medicine has been hijacked: a report to David Sackett. J Clin Epidemiol 2016; 73: 82-6.
5. Kessler R, Glasgow RE. A proposal to speed translation of healthcare research into practice: dramatic change is needed. AJPM 2011; 40: 637-44.
6. Mant D. Can randomised trials inform clinical decisions about individual patients? Lancet 1999; 353: 743-6.
7. Cochrane AL. Efficienza ed efficacia. Riflessioni sparse sui servizi sanitari. Terza edizione. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2017.
8. Does anyone read medical journals anymore? Medpage Today; 2018: March 28th.
9. Clarke M, Hopewell S, Chalmers I. Clinical trials should begin and end with systematic reviews of relevant evidence: 12 years and waiting. Lancet 2010; 376: 20-1.
10. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002; 136: 161-72.
11. Cuzick J, Thorat MA, Bosetti C, et al. Estimates of benefits and harms of prophylactic use of aspirin in the general population. Ann Oncol 2015; 26: 47-57.
12. Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA's statement on P-values: context, process, and purpose. Am Stat 2016; 70: 129-33.
13. Benjamin DJ, Berger JO, Johannesson M, et al. Redefine statistical significance. Nature Human Behaviour 2018; 2: 6-10.
14. McShane BB, Gelman A. Five ways to fix statistics. Nature Briefing. 28th November 2017.
15. Gay N, Prasad V. Few people actually benefit from 'breakthrough' cancer immunotherapy. STAT 2017, March 8th.
16. Baker M. 1,500 scientists lift the lid on reproducibility. Nature 2016; 533: 452-4.
17. Editorial. Nature 2017; 546: 8. doi:10.1038/546008.
18. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-World Evidence. What is it and what can it tell us? N Engl J Med 2016; 375: 2293-7.
19. Sciattella P, Mennini FS, Marcellusi A, Toraldo B, Koch M. Valutazione degli outcome clinici e dei costi ospedalieri dell'encefalopatia epatica conclamata: un'analisi sui dati "real life" della Regione Marche. Recenti Prog Med 2018; 109: 585-594.

Indirizzo per la corrispondenza:
Prof. Maurizio Koch
E-mail: kochmaurizio@gmail.com