

Evidenze mediche orientate al paziente: un approccio pratico per rimanere aggiornati sugli studi che vale la pena conoscere

MARK H. EBELL¹, ALICE SERAFINI^{2,3}, PETER K. KUROTSCSKA⁴

¹Department of Epidemiology and biostatistics, University of Georgia, Athens, GA, USA; ²Dipartimento di Cure primarie, Ausl Modena, Italia; ³Dipartimento di Scienze biomediche, metaboliche e neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia; ⁴Department of General practice, University Hospital Würzburg, Germany.

Pervenuto su invito il 28 agosto 2023. Non sottoposto a revisione critica esterna alla direzione della rivista.

Riassunto. Per i medici, in particolar modo per i medici di medicina generale (Mmg), dato l'ampio spettro di problemi clinici affrontati, tenersi aggiornati sulle nuove scoperte della ricerca clinica è importante per praticare una medicina di qualità. Come selezionare tra le centinaia di migliaia di articoli che annualmente vengono pubblicati quelli che vale la pena conoscere? Dal 1996, un gruppo di Mmg statunitensi revisiona sistematicamente la letteratura scientifica internazionale per identificare nuovi POEMs (Patient-Oriented Evidence that Matters), ovvero le evidenze mediche orientate al paziente che vale la pena conoscere. Per diventare un POEM, la ricerca deve avere il potenziale di cambiare la pratica clinica, che ne risulta migliorata. Deve utilizzare outcome forti, orientati al paziente, come la mortalità, l'intensità o la durata dei sintomi, o la qualità della vita, e non outcome surrogati, orientati alla malattia, quali per esempio parametri di laboratorio. Inoltre, deve essere metodologicamente valida secondo criteri obiettivi, valutati da esperti in medicina basata sulle evidenze liberi da conflitti di interesse con l'industria farmaceutica. Infine, lo studio deve essere facilmente rintracciabile e le raccomandazioni cliniche che ne scaturiscono devono essere rapidamente fruibili dai clinici. A partire da questo numero, sulle pagine di *Recenti Progressi in Medicina*, sarà pubblicata mensilmente una selezione dei POEMs più rilevanti per la medicina generale (e la medicina in generale) italiana sotto forma di brevi sintesi di evidenze. Inoltre, annualmente, verrà pubblicata una revisione dei 20 studi che, nell'anno precedente, si sono dimostrati i più rilevanti e utili a migliorare la pratica clinica a livello internazionale.

Per i medici, tenersi aggiornati sulle ultime scoperte della ricerca clinica è una delle principali sfide per praticare una medicina di qualità. Ciò è vero soprattutto per i medici di medicina generale (Mmg) che, per la natura stessa della loro specializzazione generalista, gestiscono quotidianamente uno spettro molto ampio e diversificato di problemi clinici. Soltanto nel 2022 su PubMed, il principale motore di ricerca per trovare articoli scientifici di rilevanza internazionale, sono state indicizzate oltre 1,5 milioni di pubblicazioni, tra cui 22.648 studi randomizzati controllati e 44.240 revisioni sistematiche e meta-analisi. Questi numeri rendono evidente la necessità di un filtro che sia in grado di identificare gli studi più utili e importanti, quelli che vale la pena conoscere.

Focusing on patient-oriented evidence that matters: a practical approach to keeping up with new research.

Summary. One of the challenges of medical practice, especially primary care because of its breadth, is keeping up with the latest research findings. As physicians, how can we select, among hundreds of thousands of research studies published each year, those worth knowing about? Since 1996, a group of American primary care physicians have been systematically reviewing over 100 journals every month to identify new Patient-Oriented Evidence that Matters (POEMs). To be a POEM, a research study must have the potential to change clinical practice by addressing hard, patient-oriented outcomes, such as mortality, intensity or duration of symptoms, or quality of life, as opposed to disease-oriented (surrogate) outcomes, such as laboratory parameters. In addition, it must be methodologically valid, i.e., reasonably free of bias, with its validity evaluated through objective criteria by experts in evidence-based medicine with no conflicts of interest with the industry. To be useful at the point of care, these studies must be easy to retrieve and require little work to review. Starting from this issue, a selection of POEMs most likely to change and improve Italian primary care practice will be published monthly in *Recenti Progressi in Medicina* as brief evidence summaries. In addition, yearly, we will present an article summarizing the 20 most important research studies for primary care of the previous year.

Oltre al mero problema del numero di studi che annualmente vengono pubblicati, i risultati riportati da molti di questi studi si limitano a cosiddetti "outcome surrogati" al posto di "outcome forti". Per esempio, sebbene gli antidiabetici della classe dei glitazoni abbiano dimostrato di ridurre in modo significativo la glicemia (outcome surrogato) nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, essi non hanno in realtà alcun effetto cardiovascolare benefico e, anzi, aumentano la probabilità di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (outcome forte)¹. Questo nonostante nei diabetici livelli di glicemia più bassi si avvicinino di più a valori fisiologici, normalmente riscontrati nei non diabetici. Infatti, tre ampi trial randomizzati controllati (Rct) di elevata qualità non hanno dimostrato

alcun miglioramento significativo degli esiti clinici (outcome forti) nei gruppi di intervento, in cui i pazienti avevano target glicemici più bassi, rispetto ai gruppi di controllo, in cui i pazienti avevano target glicemici meno stringenti²⁻⁴. In conclusione quando gli Rct utilizzano “outcome surrogati”, che chiameremo “outcome orientati alla malattia”, hanno il forte potenziale per trarci in inganno e causare involontariamente danni ai nostri pazienti.

Anche gli studi osservazionali hanno un potenziale insito per trarci in inganno, anche quando sembra che utilizzino outcome forti. Per esempio, sebbene studi osservazionali evidenzino che una carenza di vitamina D sia associata a un aumento del rischio di vari tipi di cancro, malattie cardiovascolari, demenza e altre patologie, gli Rct condotti in questo ambito non sono stati in grado di evidenziare miglioramenti negli esiti clinici “forti” dopo una adeguata supplementazione di vitamina D⁵. Un altro esempio è costituito dagli studi condotti sull’uso della terapia ormonale sostitutiva (Tos) nelle donne in menopausa: da una parte, studi osservazionali hanno mostrato un’associazione tra Tos e minore rischio di diverse malattie croniche⁶, dall’altra gli Rct hanno messo in evidenza un aumentato rischio di incontinenza, demenza, e alcuni tipi di cancro in seguito all’utilizzo di Tos⁷⁻⁹.

Queste apparenti contraddizioni nei risultati degli studi dipendono in gran parte da ciò che gli epidemiologi chiamano “confondimento”: le persone che scelgono di assumere la Tos sono anche più propense a smettere di fumare, a fare esercizio fisico, a sottoporsi a screening per il cancro, nonché ad adottare altri comportamenti positivi per la salute. Questi ulteriori fattori, spesso non adeguatamente misurati o misurabili, possono confondere l’associazione presa in esame, quindi produrre risultati distorti. In generale, gli studi osservazionali dovrebbero generare ipotesi e non dovrebbero guidare le decisioni terapeutiche se si hanno a disposizione prove da studi randomizzati.

Tuttavia, con questo non vogliamo suggerire che negli studi osservazionali citati i ricercatori avessero intenzione di presentare risultati distorti. Si tratta, invece, di tipici esempi di “bias non intenzionale”, legato all’utilizzo di un disegno di studio, quello osservazionale, non adatto a fornire risposte terapeutiche.

In questo ambito, un’altra potenziale fonte di bias è quella dovuta al finanziamento dei trial clinici da parte dell’industria farmaceutica. Un esempio di come questo possa introdurre distorsioni nei risultati è il caso di studi tesi a dimostrare i vantaggi di un nuovo (e più costoso) farmaco rispetto a un farmaco già in uso: una delle strategie utilizzate è confrontare l’efficacia della dose piena di un nuovo farmaco con una dose più bassa di un farmaco più vecchio¹⁰. Altri esempi includono l’uso strategico di periodi cosiddetti di “run-in” che escludono, prima della randomizzazione, tutti i pazienti intolleranti o non responsivi al farmaco in

studio¹¹, oppure la scelta opportunistica del gruppo di controllo, che riceve un placebo anziché lo standard di cura già in uso nella pratica clinica¹².

I medici e, in particolare, i Mmg hanno quindi bisogno di un approccio sistematico che identifichi le nuove ricerche più utili e pertinenti alla loro pratica, di un approccio che valuti la validità di ciascuno studio e che sintetizzi i risultati della ricerca scientifica in un formato conciso e snello, utile per informare la pratica clinica quotidiana¹³.

Qui proponiamo una tale soluzione per la medicina generale (e la medicina in generale) italiana.

Nel 1994, gli statunitensi David C. Slawson (medico di famiglia e professore di medicina di famiglia alla University of Virginia) e Allen Shaughnessy (farmacologo e professore presso il Dipartimento di medicina di famiglia della Tufts University) hanno proposto una nuova strategia per aiutare i Mmg a tenersi aggiornati sulle nuove ricerche^{14,15}.

Centrale nel loro nuovo approccio, che hanno chiamato “Information Mastery”, è l’equazione di utilità degli studi clinici:

$$\text{Utilità} = (\text{Rilevanza} \times \text{Validità}) / \text{Lavoro}$$

Le informazioni più utili che si possono trarre dagli studi clinici (*Utilità*) sono quelle:

- altamente rilevanti per la pratica clinica quotidiana (alta *Rilevanza*);
- ottenute da studi ragionevolmente privi di bias (alta *Validità*);
- che richiedono poco sforzo per l’accesso (basso *Lavoro*).

Per quanto riguarda la rilevanza, essa dipende dalla specialità esercitata dal medico, ovvero dal suo ambito di pratica clinica. Inoltre, essa dipende dagli esiti (*outcome*) misurati nello studio. Gli esiti considerati rilevanti dalla Information Mastery sono quelli orientati al paziente (*patient oriented outcomes*). Tra questi vi sono la mortalità, la morbilità, la qualità della vita, ma anche il miglioramento dei sintomi rilevanti per il paziente. Solo gli studi che riportano esiti orientati al paziente sono quelli potenzialmente rilevanti.

Per quanto riguarda la validità, invece, nella valutazione della stessa devono essere applicati criteri scientificamente fondati, che sono lo standard della medicina basata sulle evidenze. Per esempio, negli Rct si valutano la randomizzazione, l’occultamento delle assegnazioni ai gruppi (*allocation concealment*), la cecità (*blinding*), la completezza del follow-up e se i risultati sono clinicamente, oltre che statisticamente, significativi.

Gli studi che soddisfano i criteri di rilevanza e validità e che hanno il potenziale per cambiare la nostra pratica vengono chiamati “Patient-Oriented Evidence that Matters” (POEMs). I POEMs rappresentano le ricerche più nuove, importanti e utili per i medici, in

quanto capaci di cambiare la pratica clinica in modo tale da determinare un miglioramento degli esiti orientati al paziente. Inoltre, esse sono state valutate nella loro validità mediante criteri standardizzati e obiettivi.

Come fare sì che i POEMs raggiungano i loro destinatari? In altre parole, come affrontare il denominatore (Lavoro) dell'equazione di utilità e come permettere che i medici possano fruire delle ricerche più rilevanti e valide per la loro pratica con il minore impegno di tempo e risorse possibile?

Nel metodo sviluppato da Slawson e Shaughnessy, ciascun nuovo studio giudicato rilevante e valido da un gruppo di esperti in medicina basata sulle evidenze viene riassunto in una sintesi strutturata di 250-350 parole, in modo tale da poter essere letto in pochi minuti. Aspetto non secondario del metodo è che i riassunti (i POEMs) vengono prodotti da esperti che non abbiano conflitti di interesse con l'industria farmaceutica e che possano, quindi, garantire, una valutazione libera e indipendente.

Dal 1996, un gruppo di Mmg revisiona sistematicamente oltre 100 riviste ogni mese per identificare nuovi POEMs. Ogni mese, vengono così prodotti 20-25 POEMs. Dopo la revisione tra pari (*peer review*), i POEMs vengono inviati per e-mail agli abbonati a Essential Evidence Plus (Wiley-Blackwell, Inc.) e una selezione viene anche pubblicata mensilmente sulla rivista *American Family Physician* (www.aafp.org/afp) e, dal mese di novembre 2023, su *Recenti Progressi in Medicina*.

Il metodo così delineato fornisce il "filtro" necessario per dare un senso alle nuove ricerche nel modo più efficiente possibile. Ricerche indipendenti hanno dimostrato come i POEMs siano un modo efficiente ed efficace per acquisire conoscenze sugli studi di ricerca¹⁶, abbiano un impatto positivo sulla pratica clinica¹⁷ e migliorino l'apprendimento¹⁸.

Da questo numero in poi, sulle pagine di *Recenti Progressi in Medicina* appariranno 5 POEMs al mese. Ciascun POEM sarà accompagnato da un breve commento di un Mmg italiano, utile a calare i risultati presentati da ciascuno studio nel contesto italiano, in modo da tradurli in raccomandazioni cliniche pratiche immediatamente applicabili. Inoltre, annualmente, su *Recenti Progressi in Medicina*, verrà pubblicata, sotto forma di rassegna, una selezione dei 20 POEMs che, nell'anno precedente, hanno avuto maggiore impatto sulla pratica clinica^{19,20}.

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

Bibliografia

1. Shi Q, Nong K, Vandvik PO, et al. Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2023; 381: e074068.

2. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
3. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-39.
4. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371: 1392-406.
5. Grant WB, Boucher BJ, Al Anouti F, Pilz S. Comparing the evidence from observational studies and randomized controlled trials for nonskeletal health effects of vitamin D. *Nutrients* 2022; 14: 3811.
6. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 1991; 325: 756-62.
7. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2651-62.
8. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005; 293: 935-48.
9. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
10. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004.
11. Laursen DRT, Paludan-Müller AS, Hróbjartsson A. Randomized clinical trials with run-in periods: frequency, characteristics and reporting. *Clin Epidemiol* 2019; 11: 169-84.
12. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1714-23.
13. Slawson DC, Shaughnessy AF. Teaching evidence-based medicine: should we be teaching information management instead? *Acad Med* 2005; 80: 685-9.
14. Slawson DC, Shaughnessy AF, Bennett JH. Becoming a medical information master: feeling good about not knowing everything. *J Fam Pract* 1994; 38: 505-13.
15. Shaughnessy AF, Slawson DC, Bennett JH. Becoming an information master: a guidebook to the medical information jungle. *J Fam Pract* 1994; 39: 489-99.
16. Katerndahl DA, Ferrer RL. Randomized trial of the effect of research design and publication characteristics on physician change. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2006; 8: 32-8.
17. Grad RM, Pluye P, Mercer J, et al. Impact of research-based synopses delivered as daily e-mail: a prospective observational study. *J Am Med Assoc* 2008; 15: 240-5.
18. Leung GM, Johnston JM, Tin KY, et al. Randomised controlled trial of clinical decision support tools to improve learning of evidence based medicine in medical students. *BMJ* 2003; 327: 1090.
19. Ebell MH, Grad R. Top 20 research studies of 2021 for primary care physicians. *Am Fam Physician* 2022; 106: 61-9.
20. Grad R, Ebell MH. Top 20 research studies of 2022 for primary care physicians. *Am Fam Physician* 2023; 107: 406-14.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Peter K. Kurotschka
E-mail: kurotschka_p@ukw.de