Italian Journal of Medicine (2009) 3, 191—200

disponibil e su [www.s ciencedirect.c om](http://www.sciencedirect.com/)

j our n al h omepa g e: www.e ls evie r. com/l oca te/ itjm

RASSEGNA

Medicina interna, paziente complesso, evidence based medicine e le non evidenze

*Internal medicine, complexity, evidence based medicine,* *almost ‘‘without evidences’’*

Roberto Nardi [a,](#_bookmark0)[\*](#_bookmark7), Tatiana Fabbri [a](#_bookmark0), Gelorma Belmonte [a](#_bookmark0), Paolo Leandri [a](#_bookmark0), Magda Mazzetti [a](#_bookmark0), Angelo Pasquale [a](#_bookmark0), Massimo Reta [a](#_bookmark0), Claudia Rizzi [a](#_bookmark0), Giovanni Scanelli [b](#_bookmark1), Ido Iori [c](#_bookmark2), Gualberto Gussoni [d](#_bookmark3), Claudio Pedace [e](#_bookmark4),

Giovanni Mathieu [f](#_bookmark5), Antonino Mazzone [g](#_bookmark6)

a *Medicina Interna, Ospedale ‘‘Maggiore’’, Azienda USL di Bologna*

b *Medicina Interna, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara*

c *Medicina Interna, Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia ‘‘Arcispedale S.ta Maria Nuova’’; Direttore Centro Studi FADOI,*

*Past President FADOI*

d *Responsabile Scientifico Centro Studi FADOI*

e *Direttore Distretto Sanitario di Arezzo; Segretario Centro Studi FADOI*

f *Medicina Interna, Ospedale di Pinerolo (TO), ASL TO 3; Past President FADOI*

g *Medicina Interna, Ospedale di Legnano (MI); Presidente Nazionale FADOI*

Ricevuto il 29 aprile 2009; accettato il 10 maggio 2009

disponibile online il 23 settembre 2009

Summary

KEYWORDS

Evidence based medicine;

Internal medicine.

*Background:* Internal medicine has been defined as the specialty of the adult medical complex patients. Complexity science suggests that illness (and health) results from complex, dynamic, and unique interactions between different components of the overall system. In a patient, complexity involves the intricate entanglement of two or more systems (e.g.; body-diseases, family, socioeconomic status, therapies).

*Aim of the study:* To evaluate the real applicability of Evidence Based Medicne (EBM) in clinical Departments of Internal Medicine and its critical perspectives.

*Discussion:* Habitually the internist takes decisions in these situations: a) certainty (the ideal decision is adopted and the corresponding strategy follows), b) risk (the more suitable alternative selected can be the determination of the probable value or mathematical hope) and c) uncertainty, in which decisions linked to triple agents: beliefs and personal values of the doctors

(I) for their patients (II) in the society (III). In the medical decisions there are often different

\* Corrispondenza: Medicina Interna, Ospedale Maggiore, l.go B. Nigrisoli 2 - 40100 Bologna.

*E-mail:* r.nardi@ausl.bo.it (R. Nardi).

1877-9344/$ — see front matter © 2009 Elsevier Srl. Tutti i diritti riservati. doi:[10.1016/j.itjm.2009.05.003](http://dx.doi.org/10.1016/j.itjm.2009.05.003)

factors that go beyond the field of technical and scientific knowledge (family, social, economic problems, etc.) and demanding an ethical analysis of the decision.

*Conclusions:* The ‘‘evidence-based medicine’’, as other models of care, has — in itself — some limitations. ‘‘No evidence in medicine’’ matters that the postulates of the EBM are not always applicable to the real patients of Internal Medicine wards, mostly elderly, frail, complex, with comorbidities and polipharmacy, often with cognitive dysfunction and limitation of autonomy, with psycho-emotional, social and economic problems. The interacting effects of overall involved diseases/factors and their management require more complex and individualised care than simply the sum of separate guideline components. Further innovation is required to resolve the need to enhance integration of evidence with our patients’ values at the ‘‘bedside and/or clinic’’ management.

© 2009 Elsevier Srl. All rights reserved.

# Introduzione

Secondo l’originale definizione di David L. Sackett, la ‘‘*Evidence Based Medicine*’’ (EBM) costituisce un approccio alla pratica clinica in cui le decisioni risultano dall’integra- zione tra l’esperienza del medico e l’utilizzo coscienzioso, esplicito e giudizioso delle migliori evidenze scientifiche disponibili, mediate dalle preferenze del paziente [[1].](#_bookmark32) I ‘‘buoni dottori’’ riescono a impiegare l’esperienza clinica e le ‘‘prove’’ della letteratura medica qualificata, ma nes- suna di queste componenti puo` essere sufficiente. La crisi del modello biomedico della malattia, l’eccessivo impiego delle valutazioni probabilistiche, l’enfasi sugli studi clinici rando- mizzati (effettuati, in realta`, su pazienti ‘‘ideali’’) e, da questi, sulle ‘‘linee guida’’, l’esasperata ricerca di soluzioni positivistiche per la definizione diagnostica (fino a confon- dere i mezzi con il fine, a causa di una ‘‘mentalita` tecnolo- gica’’ dei professionisti, di per se´ utile, ma certamente meritevole di un ridimensionamento nell’ambito del ragio- namento clinico), il ricorso alle terapie sintomatiche impo- state prima della diagnosi, i rischi di un impiego non attento e responsabile delle indagini genetiche costituiscono impor- tanti elementi di riflessione per il medico, oggi, per porsi in una posizione non tanto ‘‘contro il metodo, ma soltanto contro i suoi eccessi’’ [[2].](#_bookmark33)

Scopo della presente rassegna e` valutare la reale appli- cabilit`a della EBM nei reparti ospedalieri di Medicina Interna, considerandone criticita` e prospettive.

# Paziente complesso e decisioni mediche

Edgar Morin definisce ‘‘complesso’’ cio` che e` caratterizzato da una grande quantita` di attori/elementi/componenti in causa e di interazioni fra questi, con il rischio conseguente [[3].](#_bookmark18) Vi e` complessita` quando le differenti componenti che costituiscono un tutto sono inseparabili e quando vi e` un tessuto interdipendente e interattivo fra le parti e il tutto, e il tutto e le parti*.* La complessita` richiede una strategia, che e` l’‘‘arte di muoversi nell’incertezza’’. Complessita` significa impossibilita`, da parte della scienza, di ridurre in termini lineari non tanto la realta` oggetto di studio, bens`ı i

una permanente aspirazione a un sapere non parcellizato, non settoriale, non riduttivo, orientato a sviluppare l’atti- tudine a interconnettere le conoscenze, a contestualizzare la complessita` nel mondo reale: esso richiede una visione com- petente nell’assistenza, basata su un equo giudizio circa le possibili interazioni tra i diversi componenti in causa [[4,5].](#_bookmark18)

# Quale definizione di complessit`a?

Non esiste una definizione univoca di complessita`: in Medi- cina Interna studiare la complessita` significa comprendere il bisogno di ricomposizione, di riaggregazione delle cono- scenze, superare la frammentarieta` [[6].](#_bookmark18) La complessita` rende la Medicina una scienza probabilistica, con un elevato rischio di errore, per l’incertezza che permea le decisioni mediche, che pur devono essere adottate in un tempo limi- tato e in un contesto di conoscenza non sempre definito.

Secondo la definizione della Facolta` di Sociologia dell’U- niversit`a di Vienna, la complessita` e` l’embricarsi delle influenze di due o piu` sistemi nello stesso individuo (per esempio, malattie della sfera fisico-psichica, contesto sociale ed economico, farmaci). La definizione di ‘‘paziente complesso’’, adottata dall’*Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), si riferisce a una persona affetta da due o piu` malattie croniche, in cui ciascuna delle condizioni morbose presenti e` in grado d’influenzare l’esito delle cure delle altre coesistenti, attraverso varie modalita`: la limita- zione della speranza di vita, l’aumentata morbilit`a inter- corrente, le interazioni tra terapie farmacologiche, l’impossibilita` del pieno impiego di cure adeguate per con- troindicazione ecc. [[7]](#_bookmark18).

Nell’accezione piu` completa di complessita`, le com- ponenti di tipo biologico, socioeconomico, culturale, comportamentale e ambientale diventano tutte importanti determinanti di salute [[8],](#_bookmark18) purtroppo — e paradossalmente — considerate, nei criteri di eleggibilita`, come potenziali ‘‘confondenti’’ ai fini di un’‘‘oggettiva’’ valutazione dei risultati di un trial clinico.

Complessita` delle cure puo` essere intesa anche come una maggiore quantita` di tempo da dedicare al paziente per valutare ed erogare l’assistenza necessaria [[9].](#_bookmark19) In Medicina

modi *diversi* in cui la realt`a

viene studiata. Il pensiero

Interna la gestione di un paziente complesso significa, in

complesso aspira alla *conoscenza multidimensionale* e *mul- tidisciplinare*, ma e` consapevole dell’impossibilita` della conoscenza completa. Il pensiero complesso e` animato da

funzione delle sue caratteristiche specifiche, possedere com- petenze peculiari per affrontare le sfide insite nel singolo caso ([*tabella 1*](#_bookmark8)) [[10].](#_bookmark20)

Fonte: modificata da Nardi R, et al. Eur J Intern Med 2007;18(5):359—68.

* Valutazione clinica, laboratoristica, strumentale

e multidimensionale

* Inquadramento nel setting assistenziale (attuale e futuro) e valutazione della situazione
* Stratificazione del rischio e selezione degli elementi salienti
* Definizione delle priorita` e gerarchizzazione dei bisogni
* Selezione degli obiettivi di cura e della terapia farmacologica appropriata
* Valutazione evidence based delle prove di efficacia disponibili
* Decision making in condizioni d’incertezza
* Stratificazione prognostica
* Differenziazione nell’intensita` delle cure
* Relazione di cura ed empatia con il paziente
* Relazioni con i famigliari e i caregiver
* Relazioni e interazioni con gli specialisti
* Educazione al self management
* Coordinamento e comunicazione
* Pianificazione e care case management
* Continuita` assistenziale
* Adulti, generalmente anziani o molto anziani
* Con diverse comorbilita`
* Con prevalenti malattie croniche/cronico-riacutizzate
* In alcuni casi ‘‘robusti’’
* In alcuni casi ‘‘fragili’’
* A volte disabili, a rischio di perdita dell’autosufficienza
* A volte instabili, in alcuni casi critici
* Con limitata speranza di vita
* In trattamento polifarmacologico
* Con frequenti ricoveri
* In alcuni casi a rischio di dimissione difficile
* Che richiedono il giusto tempo di ascolto e di valutazione
* Che richiedono l’intervento di diversi specialisti
* Condivisi fra diversi medici nel processo di assistenza
* Che richiedono continuita` assistenziale

Tabella 1 Competenze e capacita` dell’internista necessarie per la gestione del paziente complesso.

Caratteristiche dei pazienti internistici Competenze e sfide per l’internista

Fonte: modificata da Singh H, et al. Qual Saf Health Care 2006;15(3):159—64.

Che cosa e` piu` probabile che accada se.. .?

Che cosa sta succedendo

a questo paziente? Quali sono le priorita`?

Che cosa dobbiamo fare?

Ai fini della decisione del medico

Quali sono gli elementi salienti di questo paziente?

Corrisponde alla capacita` di prevedere,

con grande verosimiglianza, la possibile evoluzione clinica, oltre le singole prestazioni professionali e i possibili risvolti futuri, anche in termini gestionali e di rischi potenziali, in funzione di una valutazione dinamica del processo di cura

Corrisponde al processo di acquisizione delle

informazioni attraverso la storia clinica, l’anamnesi farmacologica, l’esame fisico e i test diagnostici

qualificato e competente, in grado di

valutare gli elementi clinici,

la letteratura scientifica, il contesto

consente di assumere le decisioni

integrazione delle informazioni, che situazione, da parte di un esperto

delle informazioni e degli spunti salienti

dall’ambiente

Livello III

E` il piu` alto livello di comprensione della

Comporta la capacit`a di percezione e selezione Comporta la capacita` di

Livello II

Livello I

Tabella 2 Livelli di consapevolezza in funzione delle decisioni del medico internista.

La complessit`a

pone all’internista obiettivi non solo di

‘‘regia’’ dei casi, con un controllo e un feedback sistematico

miglioramento della sua competenza (intesa come *sapere*, *saper fare*, *saper essere*), ma anche della sua adattabilita` al cambiamento, attraverso nuove conoscenze e con i massimi *livelli di consapevolezza* in relazione al contesto (*situation awareness*), ai fini della decisione piu` adeguata ([*tabella 2*](#_bookmark9)) [[11]](#_bookmark21).

La vera sfida consiste nel saper migliorare le proprie capacita`, attraverso una valutazione sistemica dei bisogni e della prognosi dei pazienti, andando oltre le singole prestazioni, considerando il processo assistenziale nel suo insieme, filtrando le utili opinioni specialistiche mediante la

delle interazioni esistenti fra gli attori/elementi in causa e dei rischi possibili, anche in condizioni di incertezza [[12,13].](#_bookmark22)

# La limitazione dell’applicabilit`a della EBM non significa che essa non sia utile

agli internisti

La EBM ha una diffusione disomogenea nella pratica medica. Nel 1991 e` stato stimato che solamente il 15% degli interventi medici fosse sostenuto da prove scientifiche

Minima/moderata

Nessuna/scarsa/ moderata/elevata

Utilita`

Nessuna/scarsa

Fase

Riconoscimento di presentazioni cliniche e formulazione delle ipotesi diagnostiche

Varifica/conferma delle ipotesi (scelta e interpretazione

dei test diagnostici)

Decisioni terapeutiche (scelta e valutazione dei trattamenti)

Tabella 3 L’utilita` della EBM nelle diverse fasi del proce-

dimento clinico.

consolidate [[14].](#_bookmark23) Secondo dati piu` recenti, con riferimento ai medici di varie specializzazioni, la percentuale delle deci- sioni basate sulle regole della EBM varia dall’11 al 70% [[15].](#_bookmark24) Gli specialisti d’organo e/o di apparato tendono a utilizzare maggiormente la EBM, probabilmente per il piu` limitato campo d’azione, riferito a pazienti con problemi ‘‘omoge- nei’’, ben rappresentati nei grandi trial clinici, al contrario di quelli — piu` complessi — trattati dagli internisti [[16,17].](#_bookmark25)

Nonostante tali valutazioni, nell’ultimo decennio la EBM ha determinato, in diverse generazioni di medici, un cam- biamento culturale ‘‘radicale’’, impossibile da ignorare, in tutti gli ambiti di assistenza sanitaria, pratica professionale, formazione, pianificazione della politica sanitaria e della ricerca, comunicazione con i pazienti e i cittadini [[18].](#_bookmark27)

# Il giudizio clinico in un contesto complesso: l’epidemiologia dell’incertezza

Il medico, schematicamente, si trova a operare in tre tipi di contesto.

Condizioni di *certezza:* gli elementi in causa sono ben noti e inquadrabili, la malattia e` una sola, la terapia consolidata e conosciuta. E` la situazione ideale, in cui la strategia di

●

gestione e` semplice.

Condizioni di *rischio*: la strategia alternativa migliore pos- sibile viene selezionata tra quelle note, in base a criteri probabilistici e alle prove di efficacia, se disponibili.

●

Condizioni di *incertezza*: possono riguardare variabili biologiche, cliniche, psicosociali, economiche ecc. [[19].](#_bookmark28)

Le decisioni si fondano sul ‘‘giudizio clinico’’ del medico, ponderato in base a una valutazione fisiopatologica, alle prove di efficacia (se disponibili), alle priorita` emergenti e alle propensioni del paziente, in funzione del contesto sociale e normativo e a imprescindibili considerazioni etiche: tale situazione e` di gran lunga quella in cui piu` frequente- mente si trova a operare il medico internista. Considerando le diverse fasi del procedimento clinico, in ambito diagno- stico il contributo della EBM e`, nella maggioranza dei casi, limitato o di utilita` non sempre univoca ([*tabella 3*](#_bookmark10)).

●

In ambito terapeutico, considerando l’efficacia e/o la potenziale nocivita` di diversi tipi di trattamento (in base alle prove disponibili), e` stato documentato che solamente il 38% degli interventi puo` essere ritenuto ‘‘utile o poten- zialmente utile’’. ‘‘Prove chiare’’ — sia di segno positivo (utili) sia di segno negativo (verosimilmente inefficaci o dannose) — possono essere fornite solamente nel 19% dei casi ([*tabella 4*](#_bookmark11)) [[20]](#_bookmark29). Questi dati confermano le condizioni d’incertezza del mondo reale, in cui l’internista e` chiamato a operare.

# Trial clinici randomizzati e mondo reale

L’applicabilita` di uno studio clinico randomizzato (RCT), ovvero la sua *validita` esterna* (*generalizability* o *effective- ness*), e` il grado con cui i risultati della ricerca possono essere applicati al paziente individuale nel contesto reale. Essa e` influenzata principalmente dai criteri di selezione/ esclusione dei pazienti dello studio, dal setting assistenziale, dagli aspetti organizzativi, dalle tecnologie, dalla *clinical competence*, dalla capacita` dei pazienti di aderire alle cure, ma anche dalla significativita` e rilevanza clinica dei risultati ottenuti. Le prospettive del ricercatore-metodologo e del clinico pratico sono differenti ([*tabella 5*](#_bookmark12)).

# Medicina basata sulle evidenze e Medicina incentrata sul paziente

Una Medicina etica, oggi enfaticamente definita come ‘‘incentrata sul paziente’’, richiede al medico di occuparsi di ciascun paziente come persona [[21].](#_bookmark30) Nell’assistenza al

Fonte: Liberati A. Centro Cochrane Italiano, XIII Riunione Annuale Network Cochrane Italiano. Workshop. Napoli, 4 novembre 2008.

45

4

Probabilmente non utili

Verosimilmente inefficaci o dannosi

(%)

15

23

8

Descrizione

Interventi la cui efficacia e` stata ben documentata da prove chiare, con benefici elevati e minimo rischio di danno

Interventi la cui efficacia e` meno evidente

Interventi che i clinici, insieme ai pazienti, dovrebbero valutare, soppesando i benefici e i rischi in riferimento al contesto specifico e in funzione delle priorita`

Interventi la cui mancata efficacia non e` del tutto stabilita

Interventi la cui inefficacia e nocivita` sono documentate da prove chiare

Effetti del trattamento

Utili

Potenzialmente utili

Da valutare nelle specifiche circostanze

Tabella 4 Categorizzazione degli effetti dei trattamenti.

Prospettiva del

medico pratico

* Approccio fisiopatologico e clinico
* Popolazione reale
* Applicabilita` degli RCT
* Zone grigie della EBM
* Rilevanza clinica
* ‘‘Pragmatic’’ trial
* Effectiveness
* Importanza della farmacovigilanza
* Applicabilita` delle linee guida

Prospettiva del ricercatore

e del metodologo

* Approccio EBM
* Popolazione degli RCT
* Qualita` degli RCT
* Certezze nella EBM
* Significativita` statistica
* ‘‘Explanatory’’ trial
* Efficacy
* Importanza dell’efficacia comparativa
* Qualita` delle linee guida

Tabella 5 Prospettive del ricercatore-metodologo e del

clinico pratico riguardo agli studi clinici.

paziente, l’internista dovrebbe astrarsi da assunti precon- cetti. E` umano, naturale ed etico che la propensione del clinico, a fianco e al letto del paziente, sia prevalentemente orientata a un’interazione diretta con l’ammalato, per

considerarne specificita` e bisogni, che, a volte, sono anche inespressi o non espliciti ([*tabella 6*](#_bookmark13)).

# La popolazione rappresentata nei trial randomizzati e controllati:

criteri di eleggibilit`a/esclusione

Uno dei problemi piu` critici, inerente la generalizzazione dei risultati di un RCT, riguarda i criteri di eleggibilita`/esclusione da uno studio. Il profilo del ‘‘paziente tipo’’ ammissibile per uno studio clinico corrisponde, in generale, a un soggetto di sesso maschile, giovane adulto, affetto da una sola malattia, piu` spesso acuta o subacuta, senza compromissioni funzio- nali, con un’ottima compliance, seguito con un follow-up di durata limitata, con valutazione della effectiveness piutto- sto che della safety/tolerability, controllato con placebo, in alcuni casi con endpoint surrogati [[22].](#_bookmark31)

Al contrario, il ‘‘mondo reale’’ dei pazienti ricoverati in ospedale e` piu` spesso costituito da donne, affette da malattie croniche, degenerative, progressive, con associate frequenti sindromi geriatriche (cadute: 31%/anno; delirium, demenza: prevalenza del 10%; incontinenza urinaria: prevalenza del 15-30%; dolore cronico: prevalenza del 25-50%; de- pressione: presente nel 15% dei pazienti nel territorio) e numerose altre comorbilita`, perdita dell’autonomia, in trat- tamento polifarmacologico. Emergono, di conseguenza due osservazioni:

l’impiego selettivo di stringenti criteri di eleggibilita` pone evidenti problemi di *bias di selezione*, comportando piu`

●

Tabella 6 Differenze sostanziali fra EBM e Medicina incentrata sul paziente.

Medicina basata sulle evidenze Medicina incentrata sul paziente

* Disease-centered (best care of the disease): viene valutata la migliore evidenza disponibile in riferimento alla malattia in causa
* Approccio biomedico: integrazione delle evidenze scientifiche con l’esperienza del medico e le aspettative del paziente
* Base sperimentale forte, prevalentemente mediante studi clinici randomizzati effettuati in gruppi di pazienti omogenei
* L’analisi post-hoc di sottogruppi di pazienti tende ad ‘‘aggiustare il tiro’’ su categorie specifiche di pazienti
* Rigidi criteri di ammissione/esclusione dei pazienti negli studi clinici
* Selezione metodologicamente corretta di un campione, conseguente inferenza e valutazione della significativita` statistica
* Attore principale: il paziente non ‘‘interagisce’’ mai con l’epidemiologo statistico metodologo
* Prevale il giudizio sulla regolarita` della ‘‘metodologia della ricerca’’: si valuta se vengono rispettati

i consolidati obiettivi della ‘‘ricerca metodologicamente corretta’’

* In ultima analisi: prevale l’attenzione alla validita` interna e metodologica dello studio
* Patient centered (best care of illness): in base a bisogni, ansie, paure e aspettative del paziente e alla valutazione del rapporto beneficio/rischio
* Approccio umanistico, biopsicologico, interattivo ed empatico con il paziente, con applicazione delle evidenze scientifiche (quando e se disponibili) in base a una giusta valutazione dei problemi prioritari, anche inespressi
* Base pragmatica forte, prevalentemente fondata su studi osservazionali in pazienti appartenenti al mondo reale
* L’individualita` del singolo paziente costituisce la base di riferimento per il medico e le sue scelte
* Comorbilita` e complessita` dei pazienti del mondo reale come elemento imprescindibile di contesto
* Esperienza, capacita` discriminativa degli elementi clinici salienti, rilevanza clinica piu` che statistica
* Attore principale: il paziente ha al fianco del suo letto il clinico, che deve decidere in un prevalente contesto di complessita`,

in una relazione di cura orientata all’ascolto dei bisogni espressi e inespressi del paziente

* Prevale il ‘‘giudizio clinico’’: la capacita` di saper gerarchizzare i bisogni del paziente e selezionare le priorita`, in base a un ragionamento sia fisiopatologico sia di valutazione multidimensionale, contestualizzato al setting assistenziale
* In ultima analisi: viene richiesta la possibilita` di applicare ai pazienti ‘‘bed side’’ i risultati degli studi clinici, ovvero la validita` esterna e l’applicabilita` dei risultati dello studio

Fonte: Van Spall HG, et al. JAMA 2007;297(11):1233—40.

* Il soggetto potrebbe non aderire al

trattamento

* Il paziente potrebbe non essere in grado di completare il follow-up
* La speranza di vita del paziente non consente la sua eleggibilita` allo studio
* Eta`
* Sesso
* Condizioni correlate

al genere (mestruazioni, gravidanza, allattamento ecc.)

* Apparttenza a particolari gruppi etnici o religiosi
* Grado di istruzione
* Stato socioeconomico
* Stato cognitivo
* Abilita` o disabilita` fisica
* Presenza di patologie croniche e comorbilita` di vario tipo
* Impossibilita` di ottenere un consenso informato
* Possibilita` che il trattamento sperimentale oppure il placebo siano nocivi al soggetto arruolato
* Possibilita` che il trattamento non sia efficace in quanto il soggetto arruolato:
1. ha scarse probabilita` di ottenere l’esito di interesse;
2. non e` a rischio di sviluppare l’esito di interesse;
3. ha un tipo di patologia che non risponde al trattamento

- Possibilita` che gli effetti dell’intervento siano difficili da interpretare in quanto

il soggetto:

1. e` in trattamento con altri farmaci che possono confondere il reale effetto del trattamento sperimentale;
2. ha patologie simili all’esito sotto osservazione, che rendono difficile l’interpretazione dell’effetto del trattamento sperimentale

Tabella 7 Criteri di ammissibilita` ed esclusione (giustificata/ingiustificata) da un RCT.

Ammissibilita` dell’esclusione da un RCT Ingiustificata esclusione Esclusione da un RCT potenzialmente

da un RCT giustificata

facili ‘‘benefici’’ di risultato, dato che questi studi, effet- tuati su popolazioni selezionate, producono risultati gene- ralmente piu` solidi;

se gli studi preregistrativi sui nuovi farmaci vengono dise- gnati su popolazioni altamente selezionate, esiste il rischio (eticamente molto opinabile) di escludere dagli RCT pazienti che hanno un’elevata probabilita` di ricevere il trattamento nella pratica clinica.

●

Fin dal 1994 l’EMEA aveva espresso il principio generale

secondo cui ‘‘i farmaci devono essere studiati in soggetti di tutte le fasce di eta`, inclusi gli anziani’’ e ‘‘i pazienti che partecipano agli studi clinici devono essere rappresentativi della popolazione che poi sara` trattata con il farmaco allo studio’’ [[23].](#_bookmark34) In un lavoro recente, che ha valutato i motivi di esclusione dai trial clinici pubblicati su riviste di alto impatto in Medicina Interna in base a criteri espliciti ([*tabella 7*](#_bookmark14)), e` stato dimostrato che l’eta` rappresenta la principale motivazione per l’esclusione dagli RCT nel 72,1% dei casi [[24].](#_bookmark35)

I soggetti pediatrici sono stati esclusi nel 60,1% degli RCT, mentre gli anziani di et`a superiore a 65 anni nel 38,5% dei casi. Il sesso femminile o condizioni a esso correlate hanno rappre- sentato un criterio specifico di esclusione addirittura nel 47,0% degli RCT (il sesso maschile ha rappresentato uno specifico criterio di esclusione solo nel 7,8% degli studi). La presenza di patologie concomitanti complessivamente ha costituito un criterio di esclusione nell’81,3% degli RCT e in molti casi (30,9%) non sono stati chiariti ne´ il tipo di patologia ne´ le ragioni.

L’applicazione dei criteri sopra descritti per l’ammissibilit`a o ingiustificata esclusione dei soggetti indica che l’84,1% degli RCTconteneva almeno un criterio ingiustificato di esclusione.

Su 2.709 criteri analizzati solo il 47,2% trova ampia giustifica- zione nel contesto dell’RCT valutato, il 15,9% risulta poten- zialmente giustificabile e il 37,1% appare ingiustificato. Ancora una volta l’et`a (78,4%), il sesso femminile (52,6%) e la presenza di patologie concomitanti (64,8%) sono le categorie per le quali l’esclusione risulta maggiormente ingiustificata. L’analisi mul- tivariata ha rilevato un’associazione indipendente tra il numero dei criteri di esclusione e i trial d’intervento farma- cologico (RR = 1,35; IC 95% = 1,11-1,65) e multicentrici (RR = 1,26; IC 95% = 1,06-1,52). Gli RCT sponsorizzati dalle industrie farmaceutiche tendono a escludere maggiormente soggetti anziani con diverse comorbilita` e in trattamento concomitante con altri farmaci. Sia l’esclusione per patologie concomitanti sia quella associata ad altri trattamenti farma- cologici e` risultata ingiustificata.

# Trial clinici randomizzati, studi osservazionali, ‘‘explanatory/pragmatic’’ trial e gerachia dei modelli di ricerca

In una Medicina incentrata sui pazienti del ‘‘mondo reale’’, la migliore evidenza non puo` derivare solamente dagli RCT ma, probabilmente, anche da studi osservazionali ben condotti [[25,26],](#_bookmark36) che i medici dovranno saper interpretare nella loro pratica clinica, proprio per distinguere le ricerche di buona qualita` da quelle mediocri [[17].](#_bookmark26) I risultati dello studio di Van Spall [[24]](#_bookmark35) confermano la necessita` di poter disporre, oltre che di studi finalizzati a dimostrare l’efficacia degli interventi, di studi pragmatici in grado di documentarne l’applicabilita` [[27].](#_bookmark37) Sia gli ‘‘explanatory’’ sia i ‘‘pragmatic- practical’’ trial hanno un ruolo importante nella valutazione

Fonte: modificata da Macpherson H. Complement Ther Med 2004;12(2—3):136—40.

* Meno utilizzati
* L’obiettivo e` verificare i benefici di un intervento nel ‘‘mondo reale’’
* La numerosita` del campione dovrebbe essere consona alla rilevanza clinica da evidenziare
* Sono condotti nel setting ‘‘routinario’’ del mondo reale
* Sono condotti su campioni eterogenei
* Sono controllati vs ‘‘usual care’’ o vs ‘‘best evidence care’’
* Sono randomizzati, controllati, spesso non in cieco
* Sono rappresentativi della popolazione usuale di pazienti
* Sono rivolti prevalentemente a malattie croniche
* Il follow-up e` piu` prolungato
* Hanno un’elevata generalizzabilita`
* Di impiego comune
* L’obiettivo e` dimostrare l’efficacia, in condizioni ideali
* La numerosita` del campione puo` essere anche limitata
* Sono condotti in un setting sperimentale
* Sono condotti su campioni omogenei
* Sono controllati vs placebo
* Sono randomizzati, controllati e condotti in cieco
* Hanno un’elevata validita` interna
* Sono condotti prevalentemente per pazienti acuti
* Il follow-up e` generalmente breve
* Sono poco generalizzabili

‘‘Pragmatic-practical’’ trial

‘‘Explanatory’’ trial

Tabella 8 Caratteristiche salienti degli ‘‘explanatory/pragmatic-practical’’ trial.

dell’efficacia degli interventi di assistenza sanitaria, in quanto rispondono a quesiti diversi della ricerca. Gli studi pragmatici sono utili per valutare l’efficacia di un trattamento rispetto a standard terapeutici consolidati nella pratica (usual care), normalmente accettati ([*tabella 8*](#_bookmark15)) [[28].](#_bookmark38)

Per poter perseguire l’obiettivo di disporre di studi clinici ‘‘pragmatici’’, e` necessario che il loro disegno sia orientato ad alcuni elementi sostanziali, sintetizzati nel [*box 1*](#_bookmark16) [[29].](#_bookmark39)

Una prescrizione ‘‘ritagliata’’ sul paziente individuale costituisce un obiettivo terapeutico assolutamente impre- scindibile che, pero`, contrasta con i postulati della EBM, per l’impossibilita` di confrontare i benefici di diverse terapie in presenza di prognosi differenti (confondimento da indicazione). Le revisioni sistematiche dovranno, nel pros- simo futuro, integrare i dati ottenuti dagli RCT e dagli studi osservazionali al fine di valutare efficacemente sia i benefici sia i danni delle terapie [[30,31].](#_bookmark39) L’importanza degli studi osservazionali e` documentata dal fatto che i risultati di questi studi, se ben disegnati, non sovrastimano l’entita` degli effetti del trattamento rispetto agli RCT [[32].](#_bookmark39)

# Significativit`a statistica e rilevanza clinica

Tra gli elementi salienti che differenziano il punto di vista dell’epidemiologo-metodologo e quello del clinico sono com- presi i concetti di significativita` statistica e di rilevanza clinica, che non sempre coincidono: risultati ‘‘statistica- mente significativi’’ possono essere clinicamente non impor- tanti e, viceversa, effetti terapeutici ‘‘statisticamente non significativi’’ possono veicolare il messaggio di una terapia clinicamente utile [[33].](#_bookmark39)

La significativita` statistica e` un concetto probabilistico: rappresenta la probabilita` di ottenere un falso positivo quando si afferma che esiste un certo effetto. Per convenzione, per sostenere che un effetto e` statisticamente significativo, questa probabilita` deve essere inferiore al 5% (p *<* 0,05). La significativit`a statistica e` finalizzata a definire quanto e` probabile che la differenza osservata nei gruppi di studio di un RCTsia reale o dovuta al caso. La significativit`a statistica

Box 1.

Elementi fondanti della valutazione degli studi clinici ‘‘pragmatici’’

CRITERI DI ARRUOLAMENTO (INCLUSIONE/ESCLUSIONE) OBIETTIVI

CARATTERIZZAZIONE DEL PAZIENTE

STRATEGIE PER AUMENTARE ADESIONE E PARTECIPAZIONE ALLO STUDIO PROBLEMATICHE ETICHE, IN PARTICOLARE CONSENSO INFORMATO DURATA

VALUTAZIONE DELLA SICUREZZA

non puo` essere automaticamente trasferita nella pratica clinica.

La significativita` — o, meglio, la rilevanza — clinica definisce l’importanza della differenza rilevata negli esiti clinici tra i pazienti trattati e non trattati. In sostanza, e` necessario chiedersi quali siano le implicazioni pragmatiche dei dati, in particolare nella valutazione di esiti clinica- mente importanti (mortalita` totale o causa-specifica, eventi non fatali, morbilita`, number needed to treat ecc.) e quanto essi siano utili — o *clinicamente rilevanti* — nella pratica. La dimostrazione di un effetto clinicamente rilevante dovrebbe essere l’obiettivo primario di ogni studio. Esso puo` essere definito come il *minimo beneficio ottenibile*, tale da indurre il medico a cambiare strategia nei confronti del paziente, per esempio consigliando un nuovo trattamento o verificando la presenza di un certo fattore di rischio per correggerlo. In altri termini, la differenza minima clinicamente importante (*Minimal Clinically Important Difference*, MCID) [[34,35]](#_bookmark40) fra una terapia sperimentale e la rispettiva terapia di controllo dovrebbe essere sufficiente a giustificare un cambiamento nelle decisioni terapeutiche, tenendo anche conto di possibili eventi avversi, inconve- nienti e costi.

La MCID e` un concetto chiave sia nel disegno sia nell’interpretazione dei risultati degli RCT. Nel disegno, infatti, la numerosita` del campione (sample size) del trial dovrebbe riflettere la MCID che si vuole evidenziare fra il trattamento in sperimentazione e quello di controllo

indesiderati e conferire valore aggiunto all’assistenza del suo paziente [[43](#_bookmark39)].

Box 2.

Principali limitazioni delle attuali linee guida [[42]](#_bookmark39)

SONO ORIENTATE A UNA SPECIFICA PATOLOGIA

SONO BASATE SU RCT ALTAMENTE SELEZIONATI, RARAMENTE DEDICATI AL PAZIENTE

ANZIANO CON COMORBILITA`

NON SONO BASATE SU STUDI CONDOTTI IN PAZIENTI COMPLESSI E ‘‘FRAGILI’’ LE RACCOMANDAZIONI SONO LIMITATE AL PAZIENTE ‘‘IDEALE’’

LE RACCOMANDAZIONI NON CONTEMPLANO L’ETEROGENEITA` DEL PAZIENTE IN TERMINI DI:

1. COMORBILITA`
2. POLIFARMACOTERAPIA
3. STATO FUNZIONALE E COGNITIVO
4. STATO SOCIOFAMILIARE
5. SETTING ASSISTENZIALE

# Il coinvolgimento del paziente nell’esplicitazione delle preferenze e delle scelte assistenziali non `e sempre semplice

(valore delta). Nell’interpretazione, il raggiungimento o no di una MCID e` il criterio principale di cui tener conto nella prospettiva di applicare i risultati del trial alle decisioni terapeutiche.

# Limiti delle linee guida nel paziente complesso polipatologico

L’attuale diffusione delle linee guida (LG), basate sulla valu- tazione e selezione di studi rigorosi, puo` portare a migliora- menti rilevanti dell’assistenza sanitaria, ma la qualit`a ‘‘evidence based’’ delle LG e` ben lungi dall’essere ottimale,

La EBM richiede al medico di integrare i valori e le preferenze del paziente nelle decisioni cliniche. Coinvolgere gli amma- lati nella loro cura e` un processo importante, per esempio nella definizione dei ‘‘*patient-reported outcomes*’’ [[33,44],](#_bookmark39) ma complesso e non sempre applicabile. Diversi elementi interferenti (emozioni, disfunzione cognitiva, depressione, stato di coscienza, presenza di piu` patologie organiche, stato sociale ed economico, solitudine ecc.) rendono difficile il normale coinvolgimento del paziente. Non tutti desiderano essere coinvolti alla stessa maniera nel processo di cura, a volte anche per un mancato adattamento psicodinamico alla malattia e un rifiuto della stessa [[45].](#_bookmark39) Le persone sono portatrici non solo di una malattia, ma di un’intera vita vissuta, con priorita` e valori che, nella vita reale, incidono sulle decisioni diagnostiche e terapeutiche [[18],](#_bookmark27) nonche´ sulla prognosi. Per il medico esiste un’intrinseca difficolta` non solo nel valutare efficacemente i desideri del paziente, ma anche nel trasmettere le informazioni necessarie, che nella Medi- cina delle prove di efficacia sono spesso fonfate su criteri probabilistici, non facilmente comprensibili da parte dei pazienti.

Queste variabili, cos`ı come vari altri fattori di tipo demo- grafico e culturale, possono influenzare la qualita` e i risultati della relazione di cura con il paziente [[46].](#_bookmark39)

Le preferenze individuali del paziente non sono sempre prevedibili, possono cambiare in relazione alla consapevo-

anche quando proposte da Societ`a

scientifiche di tutto

lezza di malattia e allo stato di sofferenza e possono

rispetto. L’*American College of Cardiology* e l’*American Heart*

*Association* (AHA/ACC) hanno recentemente documentato che la proporzione delle raccomandazioni sviluppate su livelli piu` bassi di evidenza o fondate sul parere di esperti, per le quali non sono documentate prove conclusive, e` in progressiva crescita [[36](#_bookmark41)]. Inoltre, vi e` una base insufficiente di evidenze che, in circostanze complesse, l’implementa- zione delle LG sia efficace. L’entusiasmo per le LG deve essere sempre temperato dalla consapevolezza che possono

fallire. E` sempre necessario un attento giudizio del medico

sul singolo caso, prima di applicare le indicazioni generali delle LG [[37,38].](#_bookmark42)

Le LG possono presentare diverse limitazioni ([*box 2*](#_bookmark17)). Sono troppo spesso incentrate sulle singole patologie e non sono mirate al singolo ammalato. I pazienti raramente hanno singole malattie e poche — se non nessuna — LG sono in grado di supportare il medico nel gestire in maniera flessibile i casi complessi e garantire la personalizzazione delle cure. Le LG sono, in alcuni casi, anche troppo com- plete e minuziose, descrivendo ogni possibile intervento che potrebbe essere appropriato per un paziente con una singola malattia [[39],](#_bookmark45) fino al paradosso di non facilitare, specialmente nei pazienti pluripatologici, l’assunzione di

decisioni univoche da parte del medico [[40].](#_bookmark46) E` stato ben

documentato, d’altronde, che una pedissequa adesione alle LG negli anziani puo` avere effetti secondari rilevanti [[41,42].](#_bookmark48) E` necessario, pertanto, che il medico sappia estra-

polare gli elementi piu` solidi dalle LG, per evitare errori

differire dalle indicazioni delle linee guida [[47—49].](#_bookmark40) Vi e` una grande scarsit`a di riferimenti su come i medici possano riuscire a condividere le evidenze della letteratura scienti- fica con i loro pazienti per le decisioni da intraprendere insieme. Gli ambiti (e le competenze) da sviluppare sono la comprensione del malato (e della famiglia) e delle sue aspettative, la costruzione di una solida alleanza fra e´quipe curante e paziente, la spiegazione semplice delle cono- scenze disponibili integrata dalla formulazione esplicita del parere del medico, il controllo della comprensione di quanto discusso, ai fini della riuscita del piano diagno- stico-terapeutico [[50].](#_bookmark43) In alcuni casi, per mediare con la soggettivita` del paziente e approdare all’‘‘alleanza di cura’’, si puo` verificare una sorta di ‘‘dissonanza cognitiva’’, ovvero un’incoerenza per la quale ogni medico reagisce, secondo la propria personalita`, fino, in alcuni casi, ad ‘‘accontentare’’ il paziente, in un conflitto tra azione pro- fessionale suggerita dalla teoria e quella effettivamente praticata [[18].](#_bookmark27)

# Conclusioni

La scienza clinica e l’esperienza del medico hanno entrambe un ruolo fondamenentale in Medicina Interna e devono necessariamente essere complementari. Non e` possibile sostituire l’una con l’altra, privilegiando le tecniche di calcolo quantitativo e statistico rispetto alla capacita` di

intuizione e di ragionamento clinico [[51],](#_bookmark44) senza incorrere in errori di tipo dogmatico e manicheo.

La EBM, come altri modelli di cura, ha — di per se´ — alcuni limiti intrinseci. La Medicina basata sulle prove e` l’insieme di competenze che consentono la valutazione critica della let- teratura. Le prove della EBM sono in molti casi ‘‘grigie’’, non definitive e a volte addirittura contrastanti, ma le decisioni del medico devono essere, sul campo, ‘‘bianche o nere’’. La EBM necessita di un prerequisito: che l’evidenza sia basata sulla Medicina! In altri termini, la EBM e` necessaria ma non suffi- ciente per la pratica clinica [[52]](#_bookmark47). Studi clinici controllati e revisioni sistematiche servono se sono patrimonio dei clinici, che ne divengono protagonisti attivi. Sono indispensabili ulte- riori nuove evidenze, impostate in base a studi clinici control- lati e/o osservazionali maggiormente calati nella realt`a di ogni giorno; altrettanto urgente e` promuovere altres`ı revisioni sistematiche su problemi concreti di diagnosi e terapia.

L’EBM non deve rimanere patrimonio di pochi, ma diven- tare strumento fruibile da parte di tutti i medici e, soprat- tutto, applicabile al maggior numero possibile di pazienti [[53].](#_bookmark46) Cos`ı come l’intuizione o il razionale fisiopatologico — da soli — non possono essere sempre adeguati per l’esercizio di processi decisionali, anche il saper utilizzare al meglio le prove empiriche non e` sempre possibile, sia perche´ per certi casi non esistono studi clinici sia perche´ gli studi effettuati sono di qualita` scadente o hanno condotto a con- clusioni differenti, o perche´ i trial sono stati effettuati su popolazioni troppo selezionate [[54]](#_bookmark48). Insomma, come afferma Edgar Morin [[3](#_bookmark18)], ‘‘la conoscenza e` una navigazione in un oceano di incertezze attraverso arcipelaghi di certezze’’.

Questa consapevolezza non ha, pero`, necessariamente, una connotazione negativa tale da indurre allo scetticismo, ne´, tantomeno, all’inerzia decisionale. Essa configura l’oppor- tunit`a di accettare la complessit`a come ambito d’azione e non come limite, per una conoscenza pi`u pertinente, con l’uso costante della razionalit`a come imprescindibile barriera con- tro l’errore. In sostanza, il medico deve essere in grado di estrapolare, dalla complessit`a del paziente, la strutturazione del quesito prevalente, di individuare la ‘‘best available evidence’’, di possedere la capacit`a di valutazione critica della validit`a e trasferibilita` delle informazioni (critical appraisal). Nella valutazione dell’efficacia clinica delle scelte d’intervento, l’internista dovrebbe sempre chiedersi se queste funzionano, e producono piu` effetti positivi che negativi (efficacy), se funzionano nelle circostanze di pratica clinica abituale (effectiveness) e se ‘‘ne vale la pena’’, considerandone gli effetti in relazione alle risorse utilizzate (efficiency) e ai rischi potenziali e/o attuali (risk management).

# Conflitto di interesse

Gli autori dichiarano di essere esenti da conflitto di interessi.

# Bibliografia

1. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn’t. BMJ 1996;312(7023):71—2.
2. Cagli V. La crisi della diagnosi. Roma: Armando; 2007.
3. Morin E. I sette saperi necessari all’educazione del futuro. Milano: Raffaello Cortina; 2001.
4. Wilson T, Holt T, Greenhalgh T. Complexity science: complexity and clinical care. BMJ 2001;323(7314):685—8.
5. Plsek PE, Wilson T. Complexity, leadership, and management in healthcare organisations. BMJ 2001;323(7315):746—9.
6. Whittle J, Bosworth H. Studying complexity is complex. J Gen Intern Med 2007;22 Suppl 3:379—81.
7. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Definition: Complex Patient, Funding Opportunity Announcement (FOA). Technical Assistance Conference Call. October 15, 2007.
8. Safford MM, Allison JJ, Kiefe CI. Patient complexity: more than comorbidity. The vector model of complexity. J Gen Intern Med 2007;22 Suppl 3:382—90.
9. Upshur RE, Tracy S. Chronicity and complexity: is what’s good for the diseases always good for the patients? Can Fam Physician 2008;54(12):1655—8.
10. Nardi R, Scanelli G, Corrao S, Iori I, Mathieu G, Cataldi Amatrian

R. Co-morbidity does not reflect complexity in internal medi- cine patients. Eur J Intern Med 2007;18(5):359—68.

1. Singh H, Petersen LA, Thomas EJ. Understanding diagnostic errors in medicine: a lesson from aviation. Qual Saf Health Care 2006;15(3):159—64.
2. Fraser SW, Greenhalgh T. Coping with complexity: educating for capability. BMJ 2001;323(7316):799—803.
3. Martin CM, Sturmberg JP. General practice — chaos, complexity and innovation. Med J Aust 2005;183(2):106—9.

[14] Smith R. Where is the wisdom.. .? BMJ 1991;303(6806):798—9.

1. Pelletier K. Conventional and integrative medicine: evidence based? Sorting fact from fiction. Focus Alternative Complement Ther 2003;8(1):3—6.
2. Gill P, Dowell AC, Neal RD, Smith N, Heywood P, Wilson AE. Evidence based general practice: a retrospective study of interventions in one training practice. BMJ 1996;312(7034): 819—21.
3. Jonas WB. Scientific evidence and medical practice: the ‘‘Drunkard’s Walk’’. Arch Intern Med 2009;169(7):649—50.
4. Cartabellotta A. La medicina basata sulle evidenze: criticit`a e prospettive. Recenti Prog Med 2006;97(11):640—6.
5. Pagliani S. Incertezza e variabilit`a in medicina. [http://](http://www.partecipasalute.it/cms/files/Pagliani-testo-referenze.pdf) [www.partecipasalute.it/cms/files/Pagliani-testo-referenze. pdf](http://www.partecipasalute.it/cms/files/Pagliani-testo-referenze.pdf)
6. Liberati A. Centro Cochrane Italiano, XIII Riunione Annuale Network Cochrane Italiano. Workshop. Napoli, 4 novembre 2008.
7. American Academy of Family Physicians, American Academy of Pediatrics, American College of Physicians, American Osteo- pathic Association. Joint Principles of the Patient Centered Medical Home. 2007. <http://www.pcpcc.net/node/14>
8. Gambassi G. EBM o Evidence Biased Medicine. Dai trial clinici al mondo reale. 53*8* Congresso Nazionale SIGG, XIII Congresso Nazionale FADOI, 2008.
9. European Medicine Agency. Note for Guidance on Studies in Support of Special Populations: geriatrics. March 1994. CPMP- ICH: 379—95.
10. Van Spall HG, Toren A, Kiss A, Fowler RA. Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: a systematic sampling review. JAMA 2007;297(11):1233—40.
11. Pincus T. Analyzing long-term outcomes of clinical care without randomized controlled clinical trials: the consecutive patient questionnaire database. J Mind-Body Health 1997;13(2):3—31.
12. D’Agostino Jr RB, D’Agostino Sr RB. Estimating treatment effects using observational data. JAMA 2007;297(3):314—6.
13. Roland M, Torgerson DJ. What are pragmatic trials? BMJ 1998;316(7127):285.
14. Macpherson H. Pragmatic clinical trials. Complement Ther Med 2004;12(23):136—40.
15. Cherubini A. Quali studi clinici controllati?, [http://www. sigg.it/diapositive52/congresso/01/04cherubini.pdf](http://www.sigg.it/diapositive52/congresso/01/04cherubini.pdf)
16. Vandenbroucke JP, Psaty BM. Benefits and risks of drug treat- ments: how to combine the best evidence on benefits with the best data about adverse effects. JAMA 2008;300(20): 2417—9.
17. Largo agli studi osservazionali. BIF 2008;XV(6):255—6. Editoriale.
18. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. N Engl J Med 2000;342(25):1887—92.
19. Chan KB, Man-Son-Hing M, Molnar FJ, Laupacis A. How well is the clinical importance of study results reported? An assessment of randomized controlled trials. CMAJ 2001;165(9):1197—202.
20. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. Con- trol Clin Trials 1989;10(4):407—15.
21. Revicki D, Hays RD, Cella D, Sloan J. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differen- ces for patient-reported outcomes. J Clin Epidemiol 2008;61(2): 102—9.
22. Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, Califf RM, Smith Jr SC. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. JAMA 2009;301(8):831—41.
23. When clinical practice guidelines fail. Lancet 2005; 365(9469): 1440. Editorial.
24. Grimshaw J, Eccles M, Thomas R, Maclennan G, Ramsay C, Fraser C, et al. Toward evidence-based quality improvement. Evidence (and its limitations) of the effectiveness of guideline dissemination and implementation strategies 1966—1998. J Gen Intern Med 2006;21 Suppl 2:S14—20.
25. Shaneyfelt TM, Centor RM. Reassessment of clinical practice guidelines: go gently into that good night. JAMA 2009;301(8): 868—9.
26. van Weel C, Schellevis FG. Comorbidity and guidelines: con- flicting interests. Lancet 2006;367(9510):550—1.
27. Tinetti ME, Bogardus Jr ST, Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple condi- tions. N Engl J Med 2004;351(27):2870—4.
28. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for perfor- mance. JAMA 2005;294(6):716—24.
29. O’Connor PJ. Adding value to evidence-based clinical guide- lines. JAMA 2005;294(6):741—3.
30. Heath I, Rubinstein A, Stange KC, van Driel ML. Quality in primary health care: a multidimensional approach to complexity. BMJ 2009;338:b1242.
31. Kubler-Ross E. On Death and Dying. Florence, KE: Routledge; 1973.
32. Cronje RJ, Freeman JR, Williamson OD, Gutsch CJ. Recognizing and managing clinical uncertailnly. Lab Med 2004;35(12): 724—31.
33. Tsevat J, Dawson NV, Wu AW, Lynn J, Soukup JR, Cook EF, et al. Health values of hospitalized patients 80 years or older. HELP Investigators. Hospitalized Elderly Longitudinal Project. JAMA 1998;279(5):371—5.
34. Protheroe J, Fahey T, Montgomery AA, Peters TJ. The impact of patients’ preferences on the treatment of atrial fibrillation: observational study of patient based decision analysis. BMJ 2000;320(7246):1380—4.
35. Salkeld G, Cameron ID, Cumming RG, Easter S, Seymour J, Kurrle SE, et al. Quality of life related to fear of falling and hip fracture in older women: a time trade off study. BMJ 2000;320(7231):341—6.
36. Epstein RM, Alper BS, Quill TE. Communicating evidence for participatory decision making. JAMA 2004;291(19):2359—66.
37. Gordon DR. Clinical science and clinical expertise: changing boundaries between art and science in medicine. In: Lock MM, Gordon DR (eds). Biomedicine Examined. Boston, MA: Kluwer Academic, 1988:pp. 257—95.
38. Tonelli MR. The philosophical limits of evidence-based medi- cine. Acad Med 1998;73(12):1234—40.
39. Ricci S. L’applicazione dell’evidenza scientifica. Neurol Sci 2004;25:S519—21.
40. Liberati A. Un decennio di EBM: un bilancio non proprio impar- ziale. In: Liberati A (ed). Etica, conoscenza e sanita`. EBM tra ragione e passione. Roma: Il Pensiero Scientifico, 2005.