

FARMACOVIGILANZA e FARMACOEPIDEMIOLOGIA

Maria Cecilia Giron

Dipartimento di Scienze del Farmaco

Edificio di Farmacologia

Email: cecilia.giron@unipd.it

Tel. 049-8275091



Previo appuntamento telefonico o e-mail

- ❖ tel. 049-827-5091
- ❖ E-mail: cecilia.giron@unipd.it
- ❖ Twitter: @mceciliagiron
- ❖ Sito Web: <https://www.dsfarm.unipd.it/category/ruoli/personale-docente?key=C14FA174F8BC71A5470F8288FC160DFD>



Obiettivi del Corso

- ❖ Comprendere i principali aspetti di pianificazione e conduzione di studi di farmacoepidemiologia
- ❖ Comprendere l'utilità clinica degli studi di farmacoepidemiologia
- ❖ Acquisizione dei metodi per la valutazione del profilo beneficio-rischio dei farmaci
- ❖ Acquisizione dei principali criteri per una lettura critica degli studi di farmacoepidemiologia



Programma

- ❖ Storia, obiettivi e metodi della farmacoepidemiologia
- ❖ Principi di statistica
- ❖ Studi descrittivi, analitici e sperimentali
- ❖ Limitazioni degli studi di premarketing
- ❖ Bias e fattori di confondimento
- ❖ Fonti di dati (database amministrativi; ad hoc; etc)
- ❖ Relazioni di **causalità** tra farmaci e eventi avversi
- ❖ Uso degli studi farmacoepidemiologici per studiare il meccanismo di farmaci
- ❖ Principali aspetti etici nella ricerca epidemiologica
- ❖ ...esercitazioni pratiche



Programma

- ❖ Struttura del sistema sanitario nazionale; Commissioni ospedaliere e regionali (PTO, PTORV etc.) e degli enti regolatori (AIFA, MINSAL, ISS, Agenas etc.)
- ❖ Ruolo della farmacoepidemiologia in particolari popolazioni
- ❖ HTA e farmacoepidemiologia
- ❖ Dispositivi medici e farmacoepidemiologia
- ❖ Integratori alimentari e farmacoepidemiologia
- ❖ Farmacoeconomia e farmacoepidemiologia



Esame di Farmacoepidemiologia

- ❖ Appelli ufficiali
- ❖ Possibilità di fare l'esame fuori appello



Modalità di verifica - FINALE

Tipo di esame: orale

Iscrizioni agli appelli di esame: *on line*, via UNIWEB

Termini accettazione/rifiuto del voto: entro 7 giorni (regola del *silenzio – assenso*)

Sede di esame: in presenza

Date degli appelli di esame AA 2023/24

<https://www.dsfarm.unipd.it/corsi/corsi-di-laurea/corso-di-laurea-magistrale-ciclo-unico-farmacia>

■ Sessione invernale

- 1° appello: 30 gennaio 2024
- 2° appello: 13 febbraio 2024

■ Sessione estiva

- 1° appello: 19 giugno 2024
- 2° appello: 3 luglio 2024

■ Sessione di recupero

- 1° appello: 4 settembre 2024



Esame di Farmacoepidemiologia

- ❖ **ESAME ORALE:** lo studente riceverà uno studio di farmacoepidemiologia fra una rosa di articoli pubblicati su riviste internazionali prestigiose. Avrà a disposizione **circa un'ora di tempo per leggerlo** e poi si confronterà col docente sul significato dello studio, analizzando lo scopo, i metodi impiegati e valutando in maniera critica i risultati.
- ❖ Durante il corso verranno proposti esempi e simulazioni del colloquio d'esame.



AULA MENEGHETTI

Martedì: 15.30-17.30

Giovedì: 13.30-15.30

AULA VIRTUALE

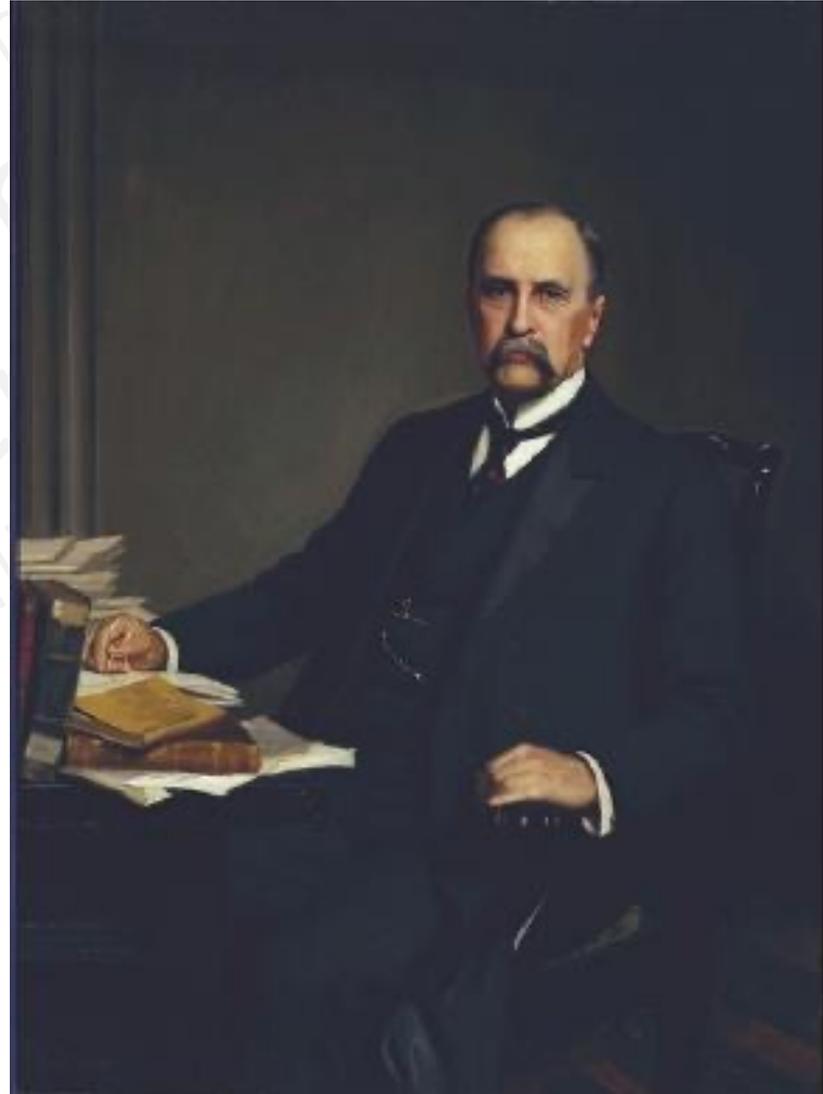
Venerdì: 12.30-13.30

<https://www.dsfarm.unipd.it/didattica/didattica/calendario-accademico-aule-e-orari>

UniWEB AVVISI/FORUM/BLOG: spazio di interazione e comunicazione per eventuali variazioni data e/o orario di lezione

“A desire to take medicine is, perhaps, the great feature which distinguishes man from other animals”

William Osler, 1891





FARMACOEPIDEMIOLOGIA: significato

- ❖ È la disciplina che studia gli **effetti terapeutici**, i **rischi** e **l'uso dei farmaci** inteso sia come prescrizione che come assunzione **nelle reali condizioni di impiego** cioè quando l'uso dei farmaci è esteso a tutta la popolazione.
- ❖ Applicazione dei metodi dell'epidemiologia alla farmacologia clinica



FARMACOEPIDEMIOLOGIA: in pratica

- ❖ Quantificare gli eventi avversi a farmaci nella popolazione
- ❖ Valutare l'impiego di farmaci e l'aderenza alla terapia
- ❖ Generare ipotesi



FARMACOEPIDEMIOLOGIA: in pratica

- ❖ Quantificare gli eventi avversi a farmaci nella popolazione
- ❖ Valutare l'impiego di farmaci e l'aderenza alla terapia
- ❖ Generare ipotesi



FARMACOEPIDEMIOLOGIA: nascita

- ❖ 1938 – l’elisir di lampone o l’elisir di morte determinò l’approvazione del nuovo **Food, Drug, and Cosmetic Act** che rafforzò il potere regolatorio dell’FDA sui medicinali
- ❖ 1961– il disastro della talidomide determinò la nascita di una commissione responsabile della valutazione della **SICUREZZA dei MEDICINALI** in UK
- ❖ 1984 – BMJ pubblicò per la prima volta un articolo di Pharmacoepidemiology

ADENOCARCINOMA OF THE VAGINA*

Association of Maternal Stilbestrol Therapy with Tumor Appearance in Young Women

ARTHUR L. HERBST, M.D., HOWARD ULFELDER, M.D., AND DAVID C. POSKANZER, M.D.

Abstract Adenocarcinoma of the vagina in young women with a history of maternal stilbestrol therapy was associated with abnormal vaginal bleeding during the current pregnancy and pre-

The Lancet · Saturday 29 April 1989

PRESCRIBED FENOTEROL AND DEATH FROM ASTHMA IN NEW ZEALAND, 1981-83: CASE-CONTROL STUDY

J. CRANE¹
A. FLATT¹
R. JACKSON¹
M. B. ...

N. PEARCE²
C. BURGESS²
T. KWONG¹

seemed to be associated with an increased risk of asthma death. Not all sources of bias can be definitely excluded; however, when considered together with other epidemiological and experimental evidence, these findings are consistent with the hypothesis that use of fenoterol by MDI increases the risk of death in severe asthma.

PSYCHOTROPIC DRUG USE AND THE RISK OF HIP FRACTURE

WAYNE A. RAY, PH.D., MARIE R. GRIFFIN, M.D., M.P.H., WILLIAM SCHAFFNER, M.D.,
DAVID K. BAUGH, M.A., AND L. JOSEPH MELTON, III, M.D., M.P.H.

Abstract To assess the risk of hip fracture associated with the use of psychotropic drugs in the elderly. The risk increased in relation to the doses of drugs

Significant psychological morbidity occurs in irritable bowel syndrome: a case-control study using a pharmacy reimbursement database

J. B. CANAVAN*, †, K. BENNETT‡, J. FEELY‡, C. A. O'MORÁIN† & H. J. O'CONNOR†

Table 3. Adjusted odds ratio for CNS-acting drug prescribing in new IBS patients compared with controls

	OR	95% CI
Antidepressants	3.81	(2.79–5.20)
Anxiolytics	2.84	(2.12–3.81)
Hypno-sedatives	2.62	(1.91–3.60)
Antipsychotics	2.58	(1.80–3.66)

Un esempio...



- ❖ Devo scegliere un ospedale per essere sottoposto ad un intervento chirurgico
- ❖ Nella mia città ci sono due ospedali che sembrano entrambi ottimi ma decido di informarmi e scopro:

Anno 2017	Ospedale A	Ospedale B
Pazienti deceduti	63	16
Pazienti sopravvissuti	2.037	784
Totale	2100	800



❖ Forse mi conviene guardare i dati così:

Anno 2017	Ospedale A	Ospedale B
Pazienti deceduti	63 (3%)	16 (2%)
Pazienti sopravvissuti	2.037 (97%)	784 (98%)
Totale	2100 (100%)	800 (100%)



GRAVITÀ MALATTIE DEI RICOVERATI

Pazienti molto gravi

Anno 2017	Ospedale A	Ospedale B
Pazienti deceduti	57 (3.8%)	8 (4%)
Pazienti sopravvissuti	1433 (96.2%)	192 (96%)
Totale	1500 (100%)	200 (100%)

Pazienti in buona salute

Anno 2017	Ospedale A	Ospedale B
Pazienti deceduti	6 (1%)	8 (1.3%)
Pazienti sopravvissuti	594 (99%)	592 (98.7%)
Totale	1600 (100%)	600 (100%)

EMA/FDA

evaluates
benefits/risks
for the population



Provider

evaluates
benefits/risks
for a patient



Patient

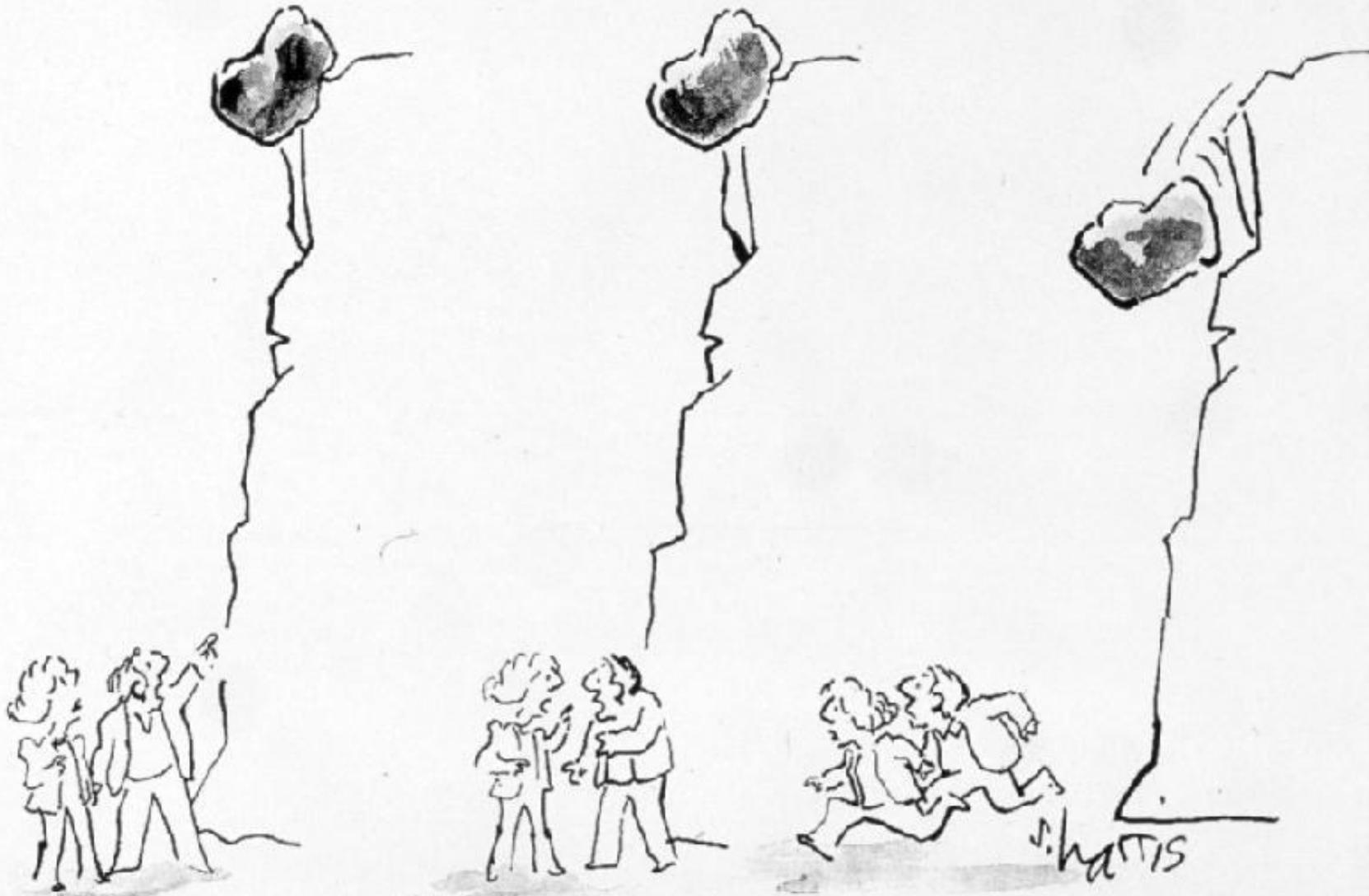
evaluates
benefits/risks
in terms of
personal values



RISK PERCEPTION

RISK ASSESSMENT

RISK MANAGEMENT



J. WATTS



In epidemiologia

- Raccolta
- Elaborazione
- Interpretazione dei dati

In medicina

- Anamnesi
- Elaborazione
- Diagnosi



- Sono numeri o valori o attributi inseriti in un particolare contesto
- Forniscono un'informazione
- Sono la «base» di ogni studio epidemiologico
- Sono il mezzo per giungere a conclusioni scientificamente valide



- Sono numeri (oppure valori non numerici, come ad esempio sì o no, malato o sano ecc.), ma non sono soltanto numeri
- **I dati sono numeri in un contesto.**
- 115/60???
- 3,8???



17
MAGGIO
2010

Ogni anno nel mondo ci sono **5.6** milioni di decessi per ictus e **17.5** milioni per malattie cardiovascolari. Più elevati sono i valori di pressione arteriosa maggiore è il pericolo e l'eccesso di sale aumenta la pressione arteriosa non solo negli adulti ma anche nei bambini.

6° Giornata Mondiale per la lotta alla

Ipertensione Arteriosa



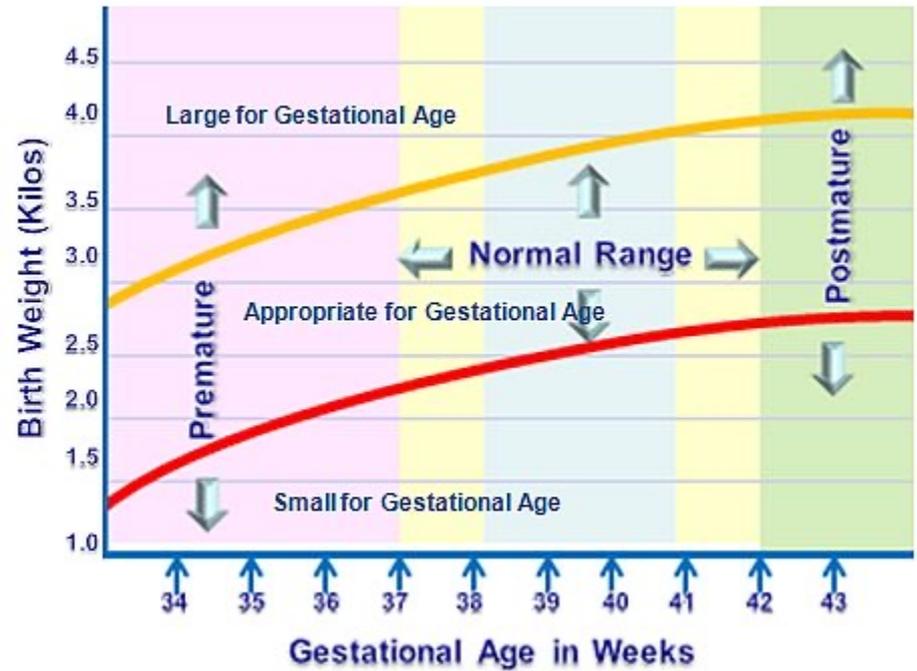
DEFINIZIONI E CLASSIFICAZIONE DEI VALORI DI PRESSIONE ARTERIOSA SECONDO L'OMS:

VALORI DI RIFERIMENTO

	Sistolica (mmHg)	Diastolica (mmHg)
Ottimale	<120	<80
Normale	<130	<85
Normale alta	130-139	85-89
Ipertensione di grado 1 (lieve)	140-159	90-99
Sottogruppo borderline	140-149	90-94
Ipertensione di grado 2 (moderata)	160-179	100-109
Ipertensione di grado 3 (grave)	>180	>110
Ipertensione sistolica isolata	>140	<90
Sottogruppo borderline	140-149	<90

È importante sottolineare che qualora la pressione arteriosa sia automisurata a domicilio dovranno essere considerati normali valori tensivi inferiori a 135/85 mmHg.







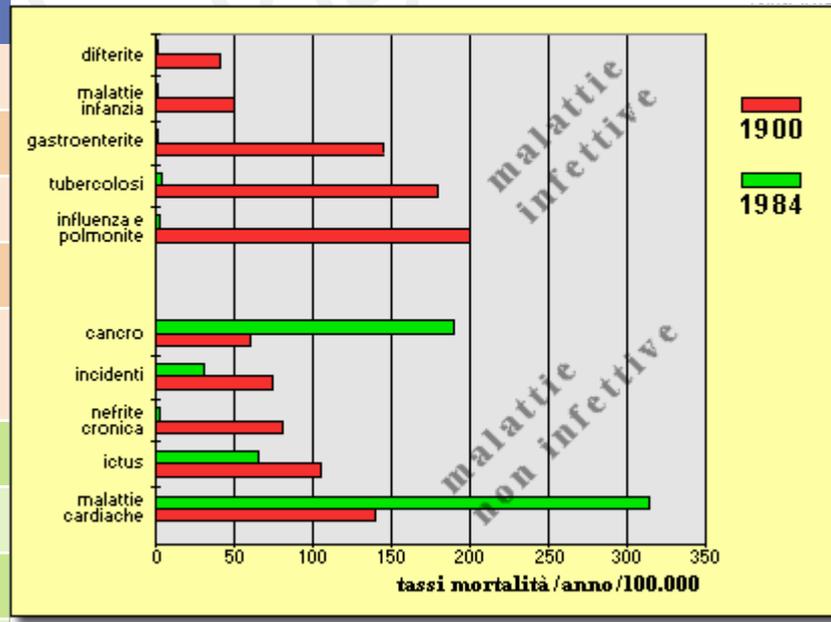
Principali cause di morte nell'uomo nei Paesi industrializzati: confronto fra il 1900 ed il 1984

	CAUSE di MORTE	Mortalità annua/100.000	
		1900	1984
Malattie infettive	Difterite	42	1
	Malattie infanzia	50	2
	Gastroenterite	148	2
	Tubercolosi	181	3
	Influenza e polmonite	200	2
Malattie non infettive	Cancro	61	195
	Incidenti	74	28
	Nefrite cronica	79	3
	Ictus	102	64
	Malattie cardiache	142	312



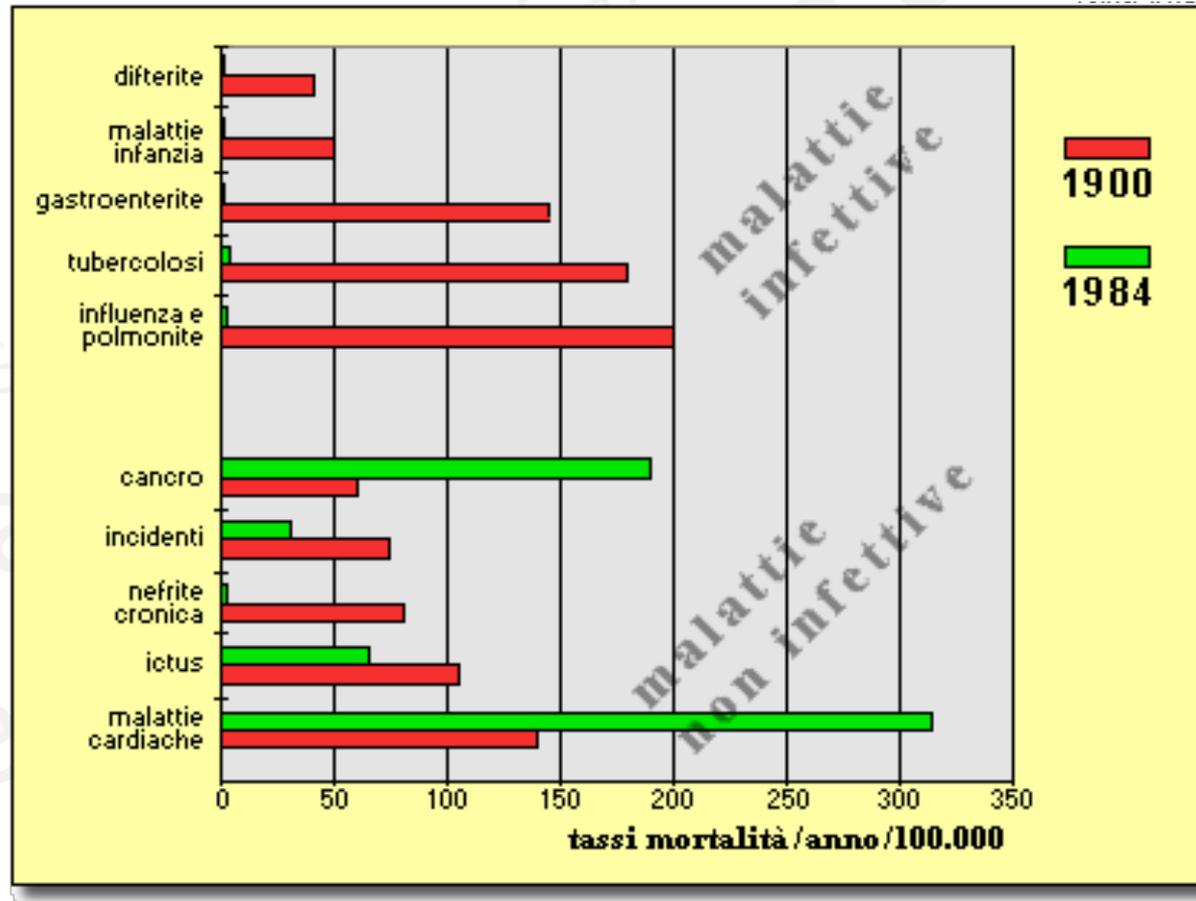
Principali cause di morte nell'uomo nei Paesi industrializzati: confronto fra il 1900 ed il 1984

CAUSE di MORTE	Mortalità annua/100.000		
	1900	1984	
Malattie infettive	Difterite	42	1
	Malattie infanzia	50	2
	Gastroenterite	148	2
	Tubercolosi	181	3
	Influenza e polmonite	200	2
Malattie non infettive	Cancro	61	195
	Incidenti	74	28
	Nefrite cronica	79	3
	Ictus	102	64
	Malattie cardiache	142	312



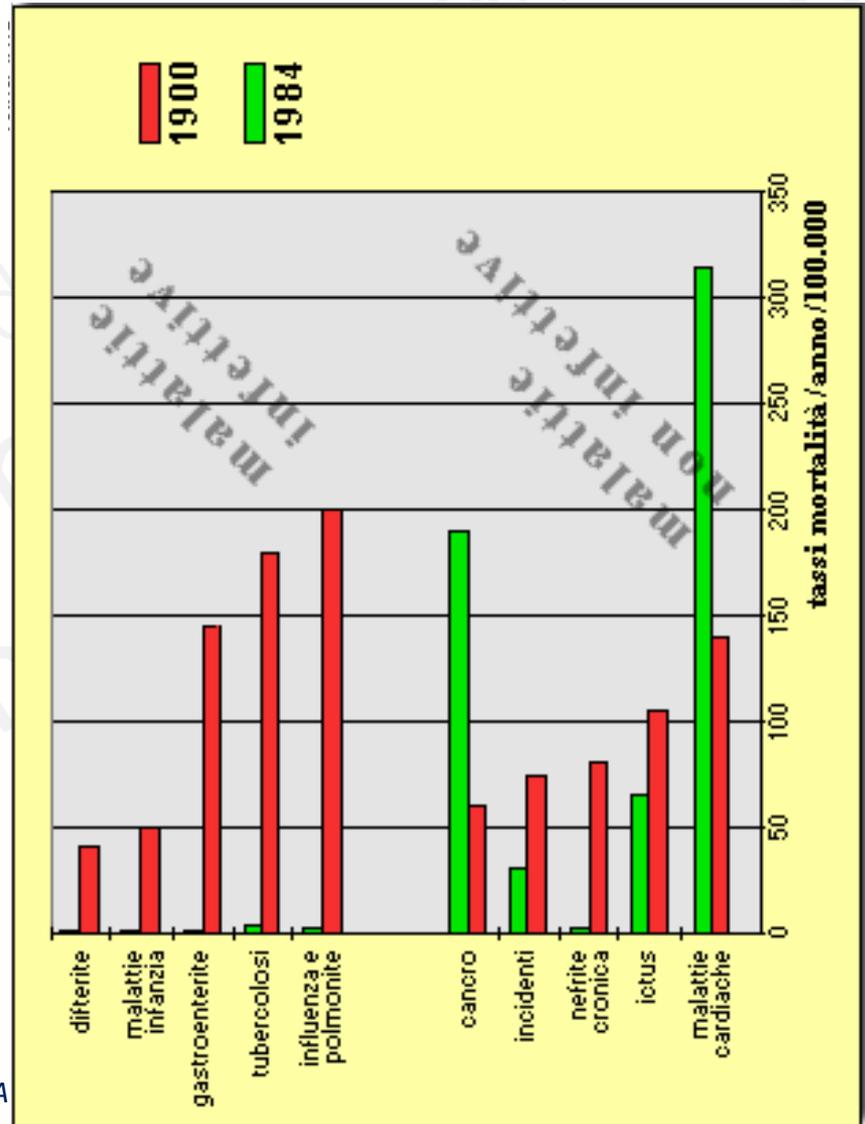


Principali cause di morte nell'uomo nei Paesi industrializzati: confronto fra il 1900 ed il 1984



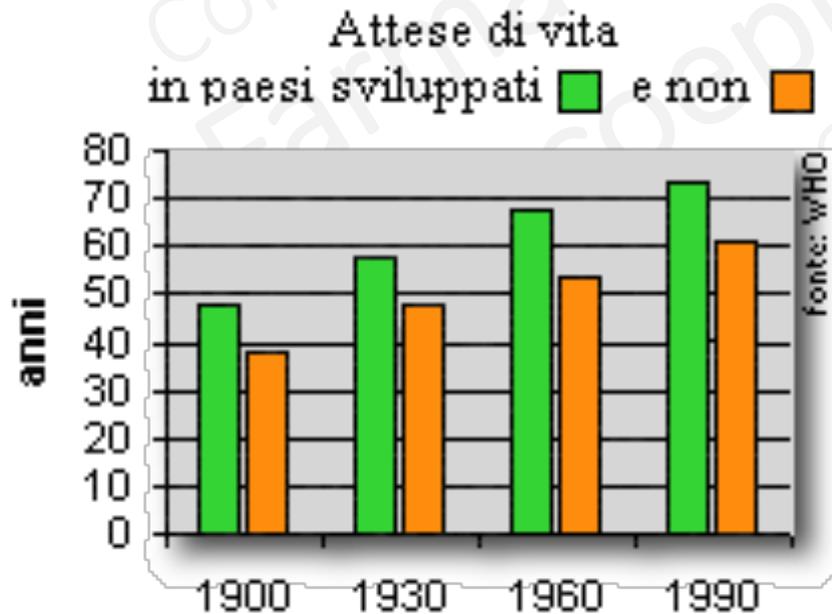
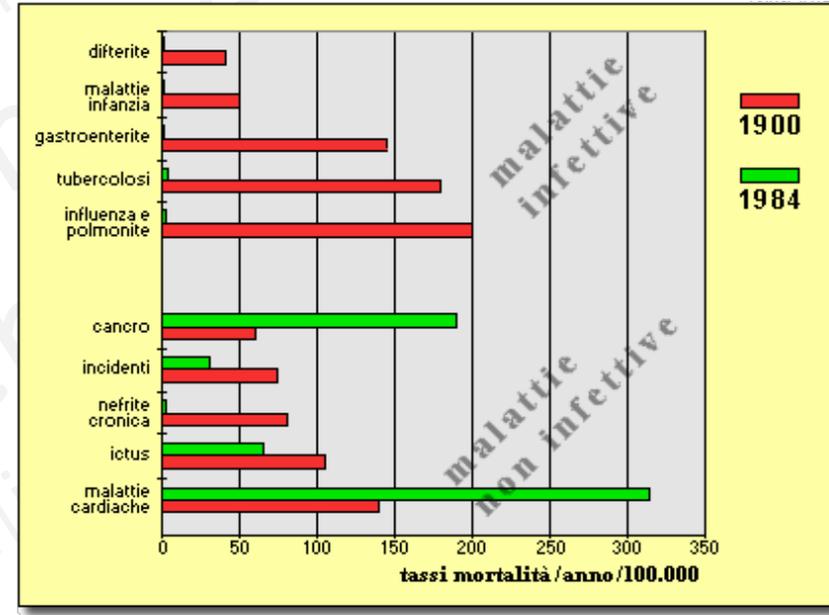


Principali cause di morte nell'uomo nei Paesi industrializzati: confronto fra il 1900 ed il 1984





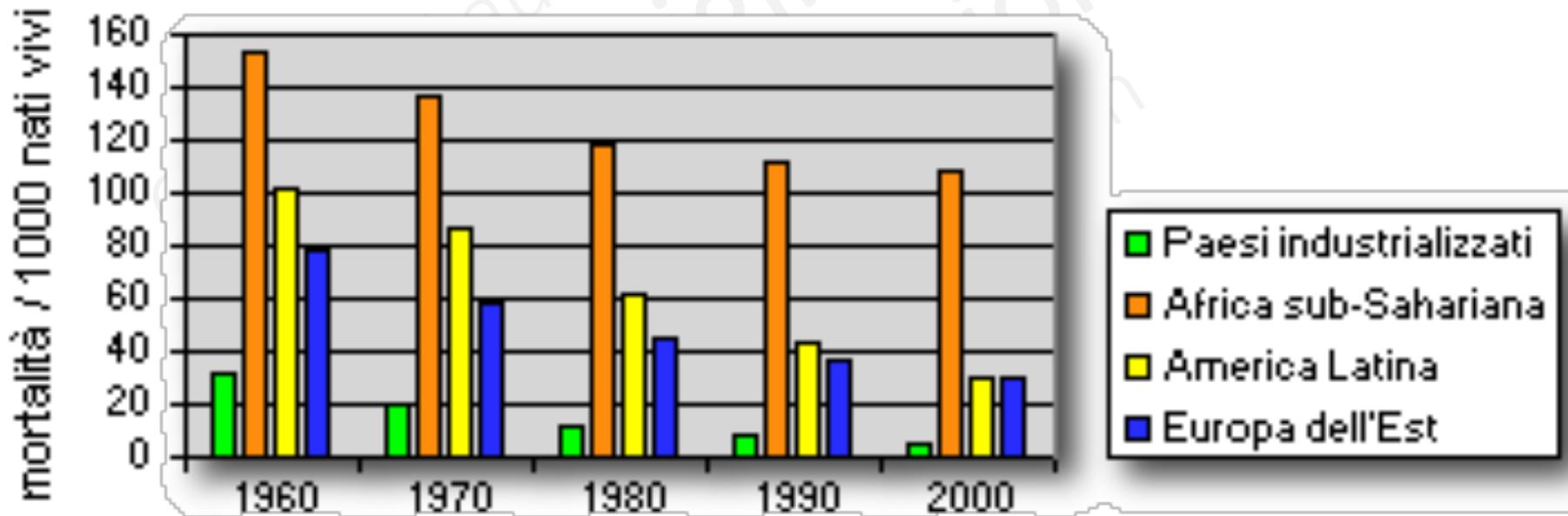
Progressi o regressi?





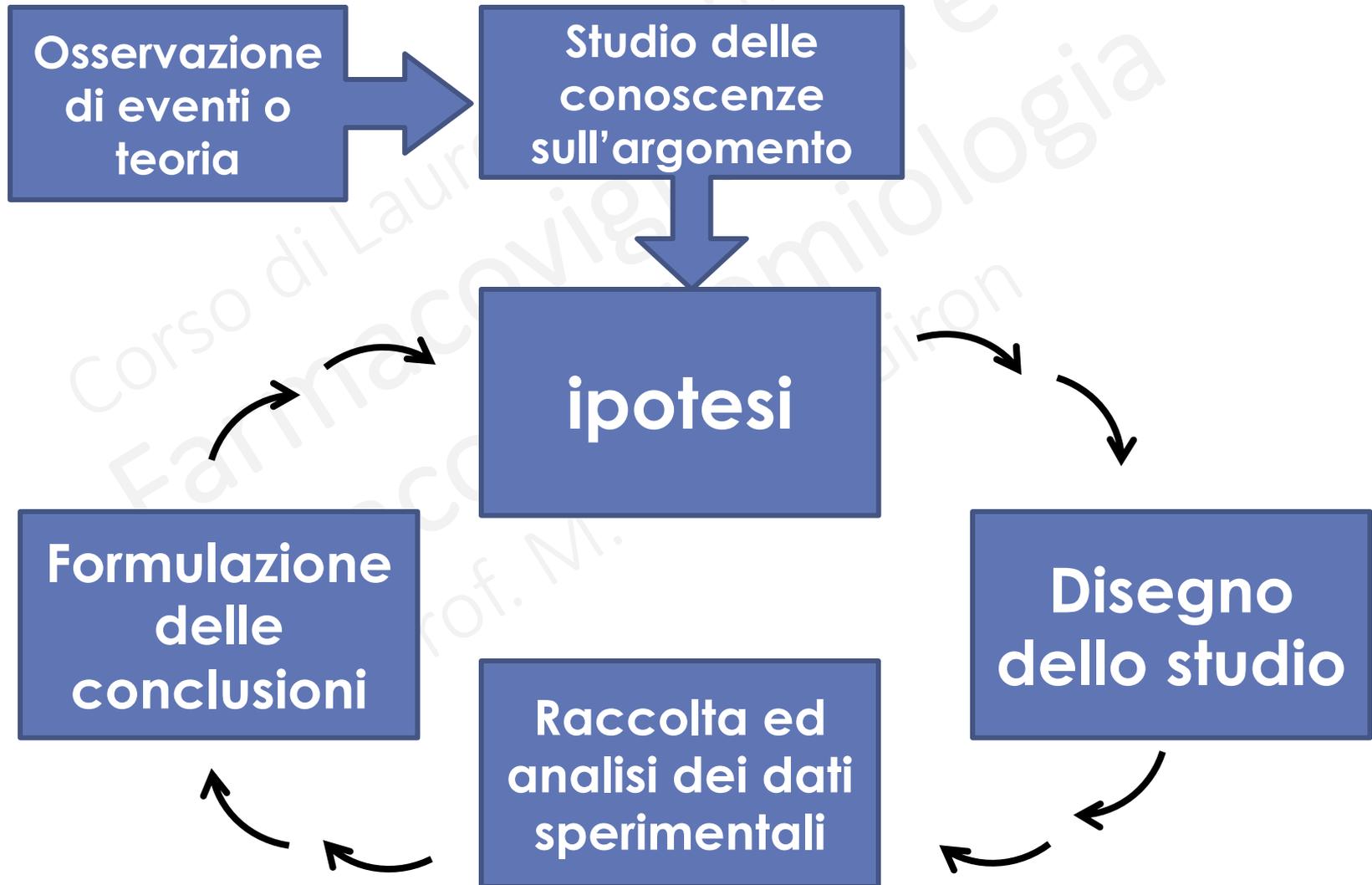
- **bisogna sempre considerare il contesto**

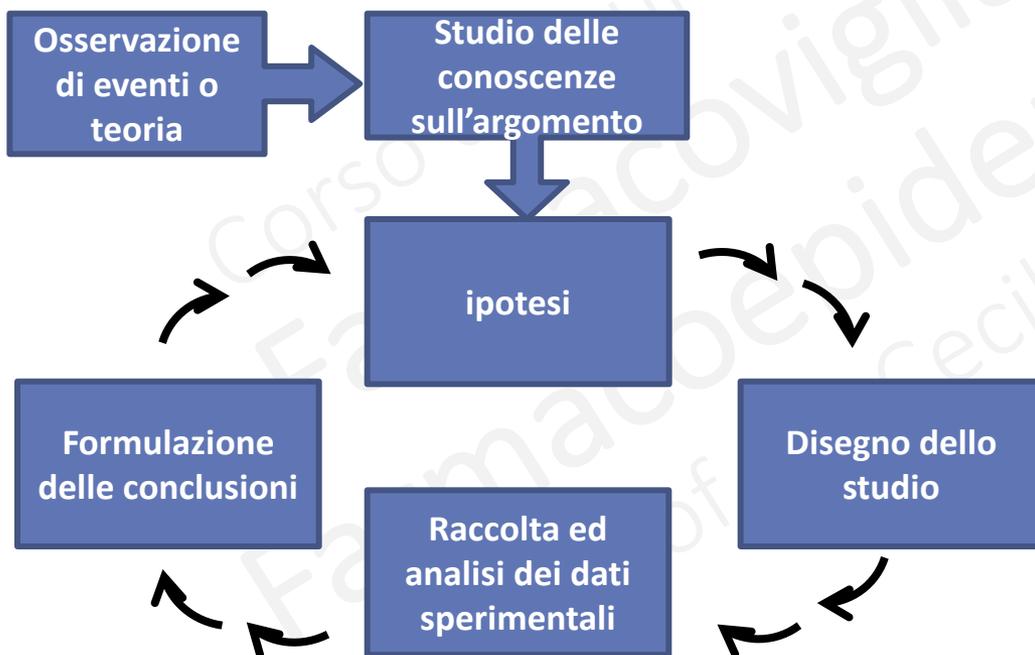
Andamento della mortalità infantile nel mondo (1960-2000)



Paesi industrializzati: da 31 a 5,5 (-80%)

Africa sub-Sahariana: da 153 a 108 (-30%)





Il metodo scientifico si basa non soltanto sull'osservazione, ma su un processo chiamato «**ragionamento ipotetico-deduttivo**», che è un processo di generazione dell'ipotesi seguito da tentativi di negare l'ipotesi stessa - cioè un processo basato sulla «**falsificazione dell'ipotesi**». In sostanza, **l'impossibilità di rifiutare l'ipotesi rappresenta la prova migliore della sua veridicità**. Pertanto, la forza di una ipotesi dipende dal grado con cui essa può essere confutata.



- Numeri (pressione, glicemia, febbre, peso, etc.)
- Non quantificabili (dolore, estensione del tumore, capacità cognitive etc.)
- Codice

In epidemiologia i dati sono sempre rappresentati da **numeri**.



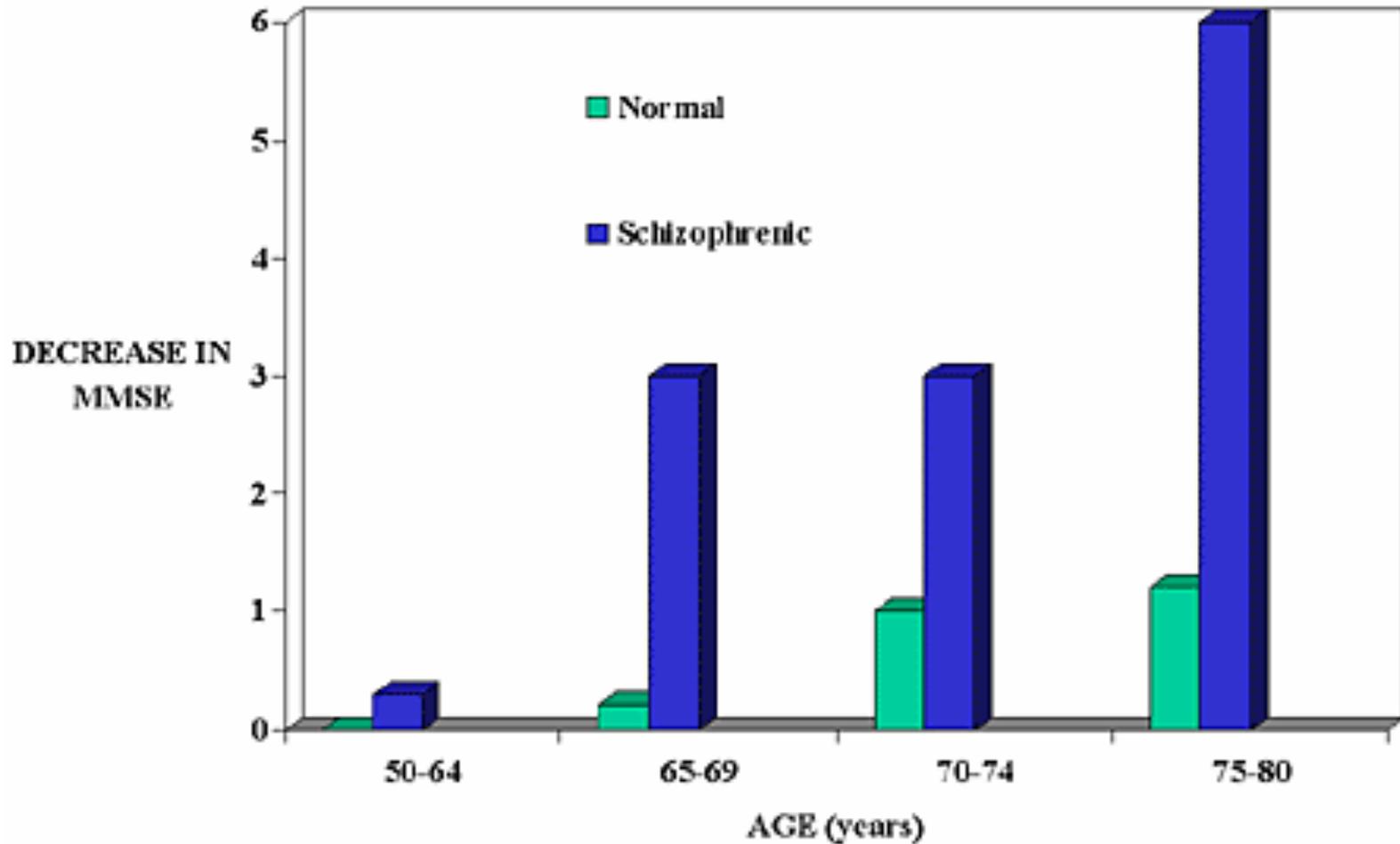
DATI: misura delle capacità cognitive

The Mini-Mental State Exam		
Max.	Score	Orientation
5	()	What is the (year) (season) (date) (day) (month)?
5	()	Where are we (state) (country) (town) (hospital) (floor)?
Registration		
3	()	Name 3 objects: 1 second to say each. Then ask the patient all 3 after you have said them. Then repeat them until he/she learns all 3. Count trials and record. Trials _____
Attention and calculation		
5	()	Serial 7's. Stop after 5 answers. Alternatively spell "world" backward.
Recall		
3	()	Ask for the 3 objects repeated above.
Language		
2	()	Name a pencil and watch.
1	()	Repeat the following "No ifs, ands, or buts"
3	()	Follow a 3-stage command: "Take a paper in your hand, fold it in half, and put it on the floor."
1	()	Read and obey the following: CLOSE YOUR EYES
1	()	Write a sentence.
1	()	Copy the design shown.

Give 1 point for each correct answer.
Total score _____



DATI: misura delle capacità cognitive





Sistema TNM

- Universalmente accettato per definire estensione tumore
 - Si basa sulla valutazione di 3 elementi
 - T: estensione del tumore primitivo
 - N: assenza o presenza e estensione di metastasi ai linfonodi regionali
 - M: assenza o presenza di metastasi a distanza
 - L'aggiunta di numeri a questi 3 componenti indica l'estensione del tumore. Ad esempio:
 - T0,T1,T2, T3, T4
 - N0, N1,N2, N3
 - M0, M1
- TX Tumore primitivo non definibile
 - T0 Tumore primitivo non evidenziabile
 - Tis Carcinoma in situ
 - T1, T2, T3,T4 Aumento delle dimensioni e/o dell'estensione locale del tumore primitivo
- NX linfonodi regionali non valutabili
 - N0 linfonodi regionali liberi da metastasi
 - N1, N2, N3 Aumento dell'interessamento dei linfonodi regionali
- MX Metastasi a distanza non accertabili
 - M0 Metastasi a distanza assenti
 - M1 Metastasi a distanza presenti



EPIDEMIOLOGIA: storia e significato

Maria Cecilia Giron

Dipartimento di Scienze del Farmaco

Edificio di Farmacologia

Email: cecilia.giron@unipd.it

Tel. 049-8275091



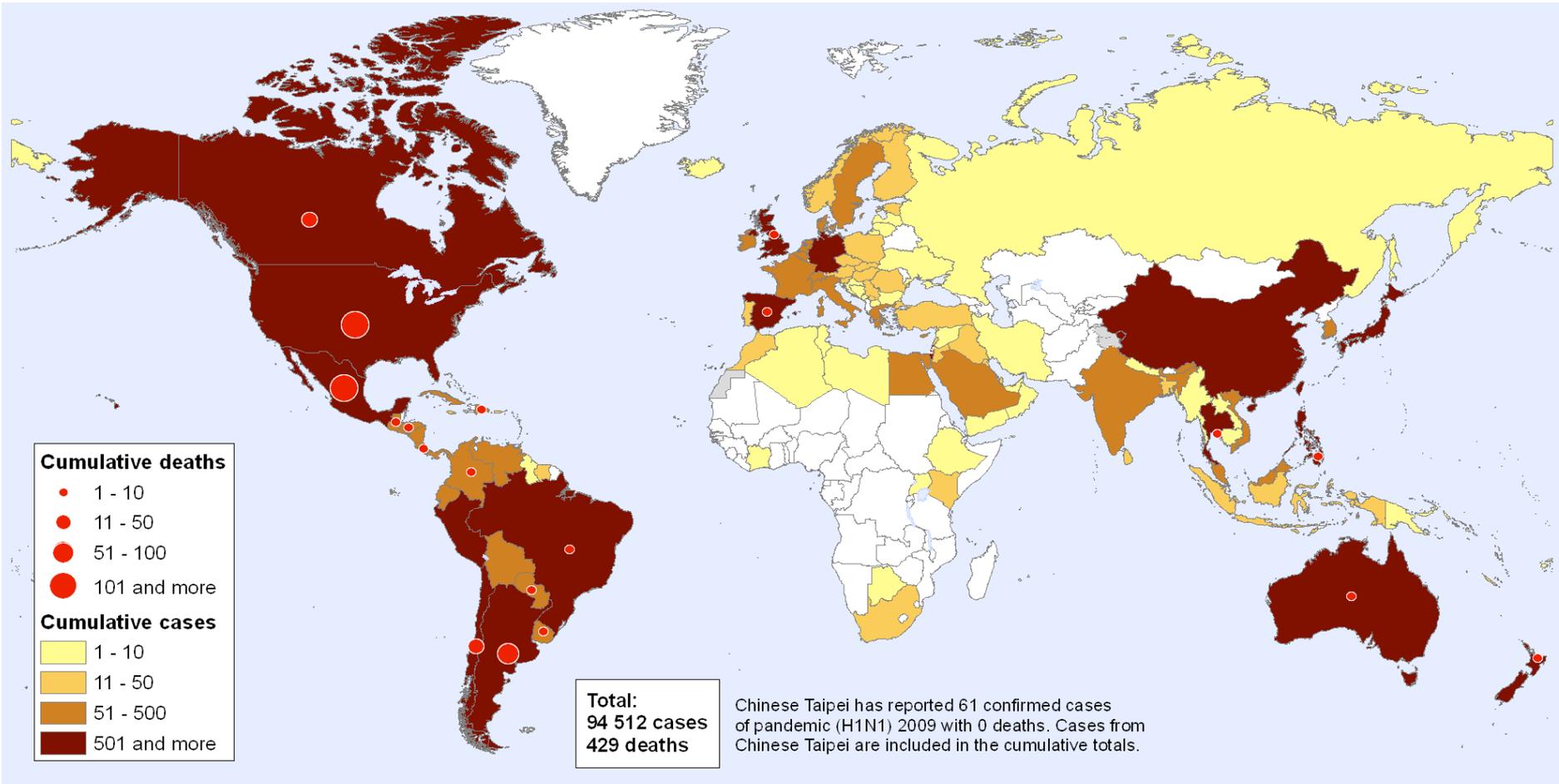
- ❖ **Ippocrate (IV secolo a.C.):** ogni malattia ha una causa razionale. L'ambiente come causa di comparsa ed evoluzione della malattia
- ❖ **Tito Livio (60 a.C.-19 d.C.):** narra di una malattia cutanea che aveva colpito il bestiame e anche gli addetti
- ❖ **Vegezio Varrone (I secolo d.C.):** propone di tenere le mandrie in piccoli gruppi per ridurre l'esposizione a malattie contagiose. Suggerisce la prima regolamentazione governativa sull'isolamento
- ❖ **Girolamo Fracastoro (1478-1553):** teoria scientifica dei microrganismi come agenti di malattia in *De Contagione et Contagiosis Morbis*



- ❖ **John Graunt (1620-1674)** - statistiche su durata della vita e causa di morte. Alta frequenza di morte nei bambini (1/3 di essi moriva in età <5 anni). I maschi erano soggetti a mortalità più elevata e a più bassa morbosità rispetto alle femmine.
- ❖ **Giovanni Maria Lancisi (1654-1720)** - isolamento di allevamenti infetti ed introduzione dell'abbattimento (*stamping out*), impiegato poi da Thomas Bates (1714).
- ❖ **Percival Pott (1775)** - primo studio di epidemiologia occupazionale riguardante l'alta frequenza di cancro dello scroto negli spazzacamini.
- ❖ ...
- ❖ **Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO)**

Pandemic (H1N1) 2009, Number of laboratory confirmed cases as reported to WHO

Status as of 06 July 2009
09:00 GMT



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Public Health Information and Geographic Information Systems (GIS)
World Health Organization

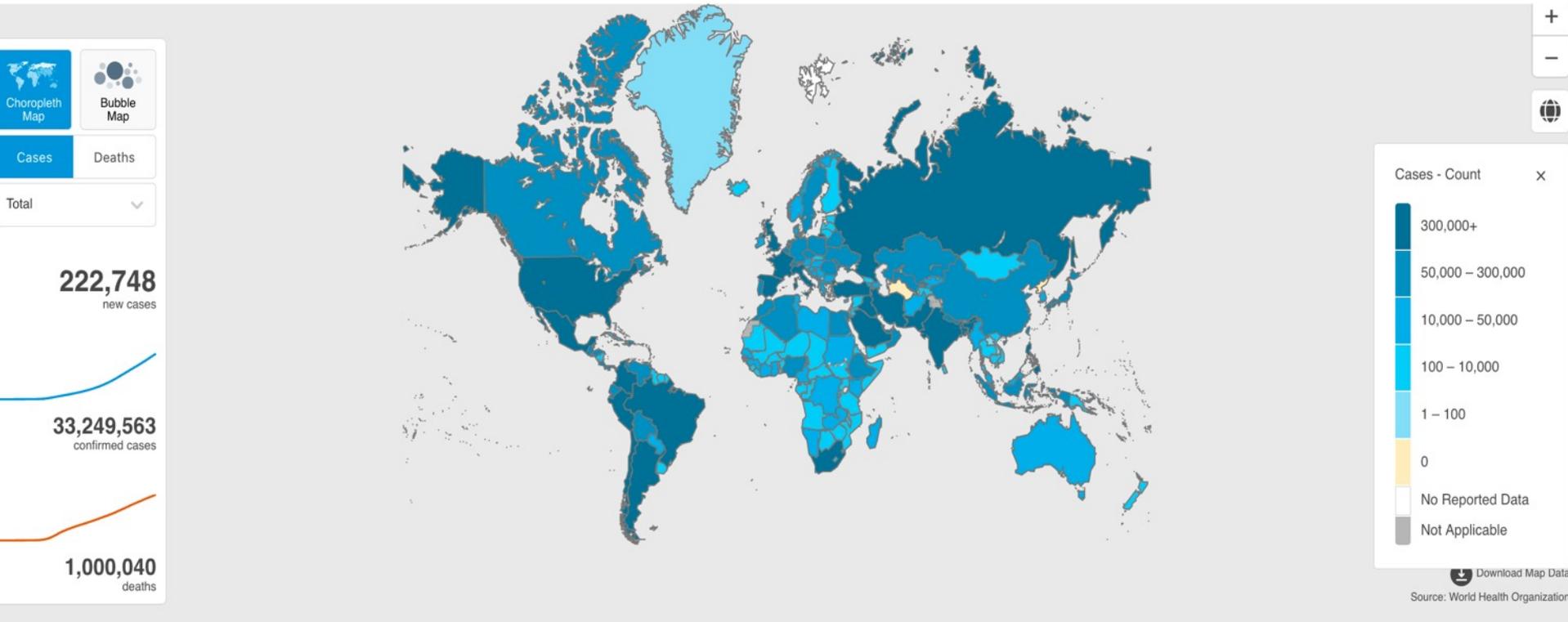


© WHO 2009. All rights reserved

Map produced: 06 July 2009 09:00 GMT

WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard

Data last updated: 2020/9/29, 5:08pm CEST

[Overview](#)[Data Table](#)[Explore](#)

Globally, as of **5:08pm CEST, 29 September 2020**, there have been **33.249.563 confirmed cases** of COVID-19, including **1.000.040 deaths**, reported to WHO.



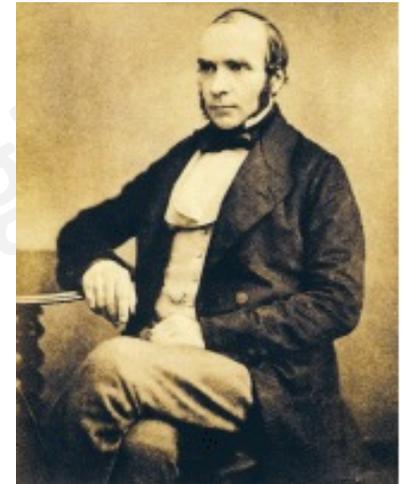
- ❖ Prevenire o ridurre la frequenza di malattia ancor prima di conoscerne le cause
- ❖ Fondamentale quando compare una nuova malattia o ci sono modifiche importanti nell'andamento di malattie già note
- ❖ Esempi:
 - encefalopatia spongiforme del bovino (BSE)
 - SARS-COV-2
 - H1N1
 - morbillo
 - TBC



- XIX secolo a Londra, Epidemia di colera, causa ancora sconosciuta
- Oggi si sa che il **colera** è una tossinfezione dell'intestino tenue causata da alcuni ceppi del batterio Gram-, *Vibrio cholerae*
- Era noto che:
 - Sintomo clinico principale: diarrea acquosa e profusa
 - Colpito intero nucleo familiare
 - Raramente colpiti i medici e le infermiere, pur essendo a contatto coi pazienti
- 1° epidemia 1832
- 2° epidemia 1848: 15.000 morti
- Abitanti case popolari situate lungo il Tamigi, soprattutto a Sud
- John Snow, medico ostetrico, annota che i quartieri più colpiti sono quelli serviti da **due Società di approvvigionamento idrico**

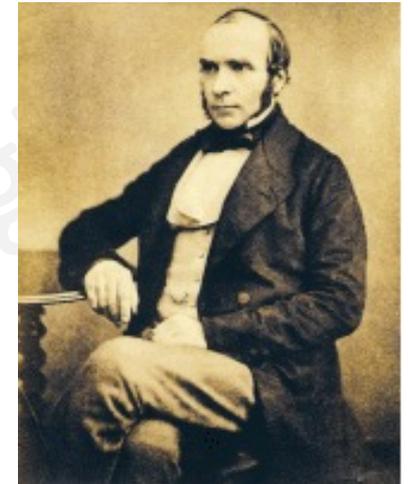


- John Snow, medico ostetrico, nota che:
 - i quartieri più colpiti erano quelli serviti da due Società di approvvigionamento idrico Southwark & Vauxhall Water Company e Lambeth Water Company.
 - l'acqua distribuita veniva prelevata direttamente dal fiume
 - il colera sembrava trasmesso dagli ammalati ai sani;
 - la trasmissione sembrava avvenire attraverso un qualche "veleno" che era in grado di "moltiplicarsi" nell'individuo ammalato;
 - il "veleno" poteva essere portato attraverso qualche via, e quindi provocare malattia a distanza;
 - non era necessario avere uno stretto contatto con l'ammalato né tanto meno inalare le sue "emanazioni";
 - il "veleno" doveva essere introdotto nell'organismo per ingestione di qualche sostanza, cioè per via digerente, e non per altra via, essendo la diarrea la prima e principale manifestazione della malattia;
 - l'acqua potabile era la peculiare, ma non esclusiva, via di diffusione del "veleno" alle persone sane.





- John Snow, medico ostetrico, nota che:
 - Fra il 1849 ed il 1853 a Londra non vennero segnalati casi di colera.
 - In questo periodo, una delle due società dell'acqua (la Lambeth) ristrutturò gli impianti, spostando a monte della città il punto di rifornimento dell'acqua. L'altra società (Southwark & Vauxhall) continuò a prelevare l'acqua dal tratto di fiume nella City.
 - Nell'estate del 1853 il colera riesplose; anche questa volta, la maggiore frequenza di casi di malattia si ebbe a sud del Tamigi.



Azienda di distribuzione H ₂ O	n. abitazioni servite	n. morti per colera
Southwark & Wauxhall	40046	1263
Lambeth	26107	98
Altre	256423	1422

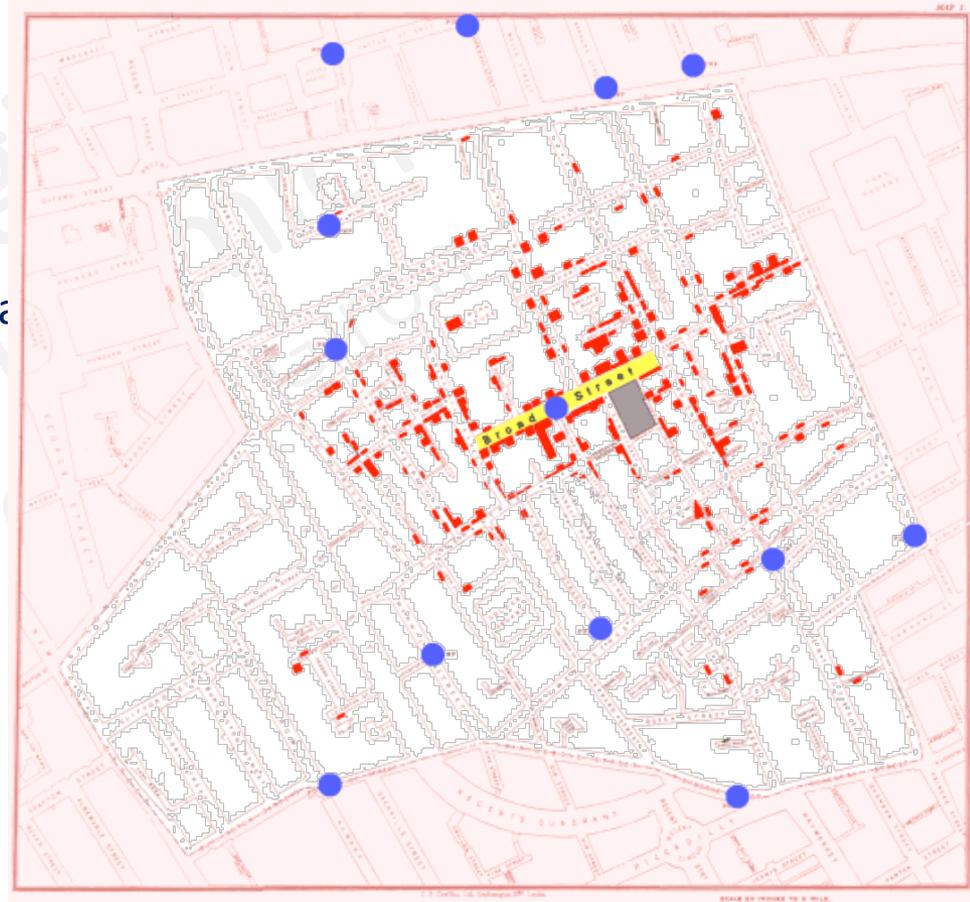


- John Snow, medico ostetrico, nota che:
 - Grave epidemia fra Broad Street e Cambridge Street, proprio nella zona ove Snow risiedeva (odierno, centralissimo quartiere di Soho).
 - Snow meticolosamente preparò una mappa della zona con riportati graficamente sia i decessi che la localizzazione delle pompe pubbliche per l'acqua.



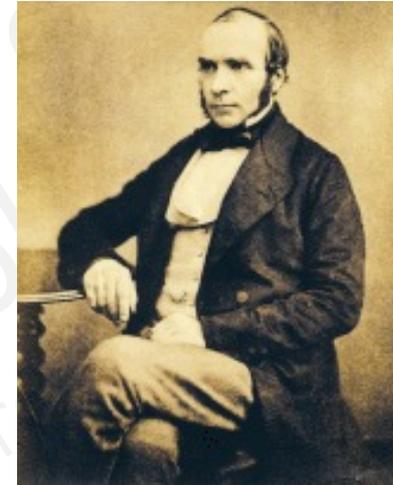
Londra, 1854. Epidemia di colera. Mappa di John Snow.

Le barre rosse indicano la frequenza dei casi di colera. I cerchi blu indicano le pompe dell'acqua. In giallo: Broad Street. In grigio: distilleria.





- ✓ Snow ottenne che la maniglia della pompa di Broad Street fosse rimossa. In pochi giorni la malattia si esaurì.
- ✓ Oggi Broad St. si chiama Broadwick St., dove era collocata la pompa si trova un pub *John Snow Pub* nel quale dicono è conservata la maniglia originale della pompa



La pompa di Broad Street

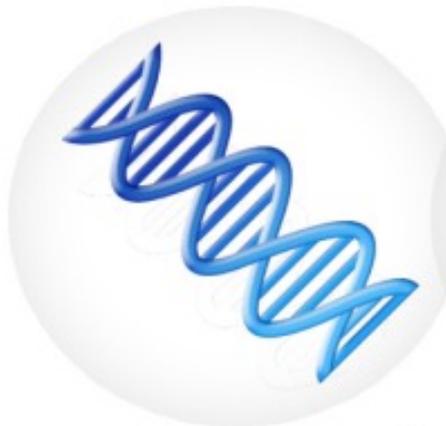


EPIDEMIOLOGIA: significato



Studio della frequenza, distribuzione e determinanti di salute/malattie in popolazione

Possibili contesti di studio delle malattie



dimensione molecolare
(biologia molecolare,
biochimica, immunologia)



dimensione dei tessuti
e degli organi (isto-
patologia, anatomia
patologica)



dimensione
dell'individuo
(medicina clinica)



dimensione della
popolazione
(epidemiologia)



EPIDEMIOLOGIA: significato

Studio della frequenza, distribuzione e determinanti di salute/malattie in popolazione

❖ frequenza

Quanto? Quando?

❖ distribuzione

Dove? Chi?

❖ determinanti

Perché?

❖ salute-malattia

Studio di sani e malati

❖ popolazioni

Non nel singolo ma nei gruppi



EPIDEMIOLOGIA *versus* CLINICA



Studio delle popolazioni



Diagnosi e terapia
di malattie nel
singolo individuo



EVIDENCE BASED MEDICINE



Immaginiamo una **grande valanga d'acqua**, derivante da un malfunzionamento del sistema di dighe di un vaso, stia **minacciando la vita di un gran numero di persone**.

In questa circostanza, il **compito del clinico** è quello di fornire un **salvante** alle persone minacciate o che già sono state travolte dall'acqua.

Sull'altro versante, l'**epidemiologo** cerca di **individuare** il guasto nel sistema di dighe, per bloccare l'inondazione e prevenirne delle nuove.

La metafora può essere completata dal seguente corollario:
la riparazione del guasto è compito della "salute pubblica".



Qual è la storia naturale di una malattia nuova?

Qual è la reale dimensione?

Quanto costerà alla collettività questa malattia?

Quali sono i pregi ed i difetti dei test diagnostici utilizzati?

Quali sono i pregi ed i difetti delle terapie utilizzate?

Qual è la terapia migliore?

Quali sono le misure di controllo e prevenzione?

EVIDENCE - BASED MEDICINE



AGGIORNAMENTI

La medicina basata sull'evidenza

(evidence-based medicine, EBM).

L'uso della letteratura scientifica nella medicina clinica

Punti chiave

LA MEDICINA BASATA SULL'EVIDENZA (EBM): UN RIESAME NEL SUO DECIMO COMPLEANNO

■ L'EBM ebbe origine nel 1992, da una serie di studi iniziati oltre 10 anni prima presso il Dipartimento di Epidemiologia Clinica e Biostatistica dell'Università canadese McMaster e aventi come oggetto il miglior uso della letteratura scientifica per l'aggiornamento medico. Da queste radici, l'EBM ha sviluppato il concetto che le "evidenze" devono avere un ruolo preminente nelle de-

pratica medica", l'EBM ricevette, quattro anni dopo, una definizione più cauta: "EBM è l'uso coscienzioso esplicito e giudizioso delle migliori evidenze aggiornate [dalla letteratura] per prendere decisioni riguardo alla cura dei pazienti individuali", riconoscendo poi la necessità di integrare le "evidenze" con la competenza clinica individuale ("expertise").

critica degli articoli originali sarebbero un compito inverosimile per i medici che esercitano la pratica corrente.

■ Nella più realistica versione attuale (uso delle "evidenze" riassunte e commentate nelle pubblicazioni secondarie; riconoscimento del ruolo primario della competenza clinica per praticare la medicina) l'EBM potrebbe assumere un ruolo strategico nell'im-



- L'EBM ebbe origine nel 1992, da una serie di studi iniziati oltre 10 anni prima presso il Dipartimento di Epidemiologia Clinica e Biostatistica dell'Università canadese McMaster e aventi come oggetto il miglior uso della letteratura scientifica per l'aggiornamento medico. Da queste radici, l'EBM ha sviluppato il concetto che le "evidenze" devono avere un ruolo preminente nelle decisioni terapeutiche, intendendo con il termine "evidenze" le informazioni aggiornate e metodologicamente valide dalla letteratura medica.
- L'EBM ha avuto sviluppo in due aree di applicazione: le macrodecisioni di sanità pubblica o riguardanti gruppi omogenei di popolazione e la pratica medica sul paziente individuale. È questa l'area di maggior interesse per l'EBM, che si è data una missione essenzialmente didattica: insegnare ai medici come tradurre in domande chiare e definite ("answerable") il bisogno d'informazione emergente durante l'incontro con un paziente, e come ricercare nella letteratura, selezionare e applicare le "evidenze".
- Originariamente definita come "un nuovo paradigma emergente per la pratica medica", l'EBM ricevette, quattro anni dopo, una definizione più cauta: "EBM è l'uso coscienzioso esplicito e giudizioso delle migliori evidenze aggiornate [dalla letteratura] per prendere decisioni riguardo alla cura dei pazienti individuali", riconoscendo poi la necessità di integrare le "evidenze" con la competenza clinica individuale ("expertise").
- L'EBM ha prodotto un enorme numero di iniziative editoriali, classificabili in due categorie principali: iniziative che espongono e commentano i criteri metodologici di valutazione critica e di applicazione delle "evidenze" e pubblicazioni "secondarie" che presentano sintesi di articoli originali, selezionati per interesse clinico (soprattutto terapeutico) e valutati criticamente per validità metodologica ("prefiltered").
- Sono soprattutto queste ultime (delle quali quella clinicamente più importante è *Clinical Evidence*, ora tradotta in italiano e inviata dal Ministero della Salute a tutti i medici iscritti all'ordine) che l'EBM raccomanda come "evidenze" utilizzabili nella pratica, riconoscendo che la ricerca sistematica e la valutazione critica degli articoli originali sarebbero un compito inverosimile per i medici che esercitano la pratica corrente.
- Nella più realistica versione attuale (uso delle "evidenze" riassunte e commentate nelle pubblicazioni secondarie; riconoscimento del ruolo primario della competenza clinica per praticare la medicina) l'EBM potrebbe assumere un ruolo strategico nell'implementare il passaggio delle innovazioni terapeutiche dalla ricerca clinica alla pratica.
- Tuttavia, a dieci anni dalla sua nascita, l'impatto dell'EBM sulla pratica medica continua a essere limitato da numerosi ostacoli. Gli ostacoli potrebbero essere rimossi o attenuati se (com'è probabile) l'accesso alle evidenze sarà reso più facile dall'informatica e se migliorerà la preparazione pre-laurea e post-laurea di metodologia clinica. In ogni caso, l'EBM rappresenta un approccio incompleto alla medicina, che va integrato con conoscenze diagnostiche, di fisiopatologia e di farmacologia che nell'EBM attuale non hanno diritto d'asilo.



«Evidence does not make decisions, people do»

Haynes RB et al., 2002

Tabella I – I precetti di EBM.

1. Convertire il bisogno d'informazione (sulla diagnosi, la prognosi, la terapia, la causa, ecc.) in una domanda che consenta una risposta utile ("answerable").
2. Ricercare le migliori evidenze (#) con cui rispondere alla domanda.
3. Valutare criticamente quelle evidenze dal punto di vista della validità (cioè approssimazione alla verità), impatto (entità dell'effetto, "effect size") e applicabilità (utilità nella pratica clinica).
4. Integrare la valutazione critica con la competenza clinica e con le caratteristiche biologiche dei pazienti e le circostanze.



«Evidence does not make decisions, people do»

Haynes RB et al., 2002

Tabella II – Quali sono i bisogni dei medici per la soluzione di problemi clinici?

Le 10 domande più spesso poste dai medici (ten top questions)

1. Qual è il farmaco di scelta per la condizione X?
2. Qual è la causa del sintomo X?
3. Quale test è indicato nella condizione X?
4. Qual è la dose del farmaco X?
5. Come dovrei trattare la condizione X?
6. Come dovrei gestire il problema X?
7. Qual è la causa del segno X?
8. Qual è la causa del risultato X del test Y?
9. Può il farmaco X causare la reazione avversa Y?
10. Potrebbe questo paziente avere la malattia X?

Da: Ely JW, Osheroff JA, Gorman PN et al. A taxonomy of generic clinical questions: classification study. *BMJ* 2000; 321: 429-32.