

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 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)

▲ INTRODUZIONE

L'evidence-based medicine (EBM) ebbe origine nell'università canadese McMaster, che aveva in precedenza pubblicato due serie di articoli su come

usare la letteratura scientifica per la pratica medica – la prima sul *Canadian Medical Association Journal (CMAJ)* dal 1981 al 1984, la seconda su *Annals of Internal Medicine* nel 1986. Il termine EBM fu coniato da Guyatt¹ nel 1990 per definire un programma interno della McMaster; fu "esportato" con un articolo sul *JAMA* nel 1992 da un Working Group della stessa università che definì l'EBM: "un nuovo pa-

radigma emergente per la pratica medica”². In coerenza con questa definizione, l’esperienza e le discipline di base erano sommariamente citate come “necessarie ma non sufficienti” per le decisioni cliniche; queste dovevano essere essenzialmente basate su “evidenze” dalla letteratura medica, intendendo con il termine “evidenze” informazioni aggiornate da ricerche metodologicamente valide – soprattutto da trial randomizzati (RCTs) e review sistematiche. La capacità di ricercare e valutare criticamente le “evidenze” per poi applicarle a ogni nuovo paziente diventava la caratteristica distintiva della qualità del *nuovo* medico.

Negli ultimi anni, questa posizione piuttosto estrema si è attenuata, e il Working Group di EBM ha restituito un maggior peso alla competenza clinica e alle preferenze dei pazienti come determinanti delle decisioni cliniche. Il cambiamento è evidente da alcuni editoriali^{3,4} (v. oltre), e più organicamente dal volume edito da Guyatt e Rennie¹, che raccoglie e amplia le *25 Users’ Guides* originariamente pubblicate sul *JAMA* e rielabora la “filosofia” dell’EBM. Esprime questa posizione clinicamente più realistica il titolo del primo paragrafo del primo capitolo del volume: “Clinical Decision Making: Evidence is never enough”¹.

Durante i dieci anni dalla sua origine, l’EBM ha avuto una diffusione straordinaria (oltre 11.000 citazioni in MEDLINE) e ha prodotto o stimolato un gran numero di iniziative editoriali, che rientrano in due tipologie principali:

- pubblicazioni che illustrano e commentano i criteri metodologici per ricercare, valutare e applicare le “evidenze”. Rientrano in questa tipologia le *25 Users’ Guides to the Medical Literature* apparse sul *JAMA* dal 1992 al 2000 e ora ripresentate, ampliate e largamente modificate nel volume citato¹, numerosi importanti editoriali, e

il manuale di Sackett et al. “per praticare e insegnare l’EBM” ora giunto alla seconda edizione⁵;

- pubblicazioni “secondarie” che presentano sintesi di RCTs e review sistematiche selezionate per rilevanza clinica e valutate per validità metodologica (“prefiltered”), di cui le più notevoli sono *Clinical Evidence*, *ACP Journal Club* ed *Evidence-Based Medicine*, e le meta-analisi della Cochrane Library. Esistono anche numerosi trattati (per es.: *Evidence-Based Cardiology*) e numerose riviste settoriali (per es.: *Evidence-Based Mental Health*).

L’EBM ha due aree di applicazione: le macrodecisioni di sanità pubblica o riguardanti gruppi di popolazione omogenei per malattie o fattori di rischio (Evidence-Based Health Care, EBHC⁶), e la pratica medica del singolo paziente (EBM propriamente detta, Evidence-Based Clinical Practice⁵). È quest’ultima l’area maggiormente focalizzata dal Working Group, secondo cui l’EBM “comincia e finisce con i pazienti”⁵. La missione che l’EBM si è autoattribuita è 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 al paziente le informazioni pertinenti e metodologicamente più valide (tabella I).

EBM e il bisogno d’informazione dei medici

Il medico ha bisogno di nuove informazioni per risolvere un problema clinico con una frequenza media di tre informazioni ogni due pazienti⁷, particolarmente per patologie che non gli sono familiari⁶. Le informazioni richieste sono

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.

(#) Informazioni aggiornate dalla letteratura cartacea e online.

Da: Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence-based Medicine. How to practice and teach EBM. 2nd edition.* London: Churchill Livingstone, 2000, modif.

molto varie⁸⁻¹¹, ma riguardano soprattutto la terapia e la diagnosi. Se si prendono in considerazione i medici di medicina generale (MMG), che sono la categoria medica più numerosa e con il maggior numero di pazienti, le prime 3 fra le 10 domande più frequenti sono (tabella II):

1. Qual è il farmaco di scelta per la condizione X?
2. Qual è la causa del sintomo X? (e anche, domanda n. 7: qual è la causa del segno X?)
3. Quale test è indicato nella situazione X?

Il presente articolo riesamina se e come queste domande possano ricevere risposte utili dalle pubblicazioni e dalla filosofia dell'EBM, qual è l'impatto reale dell'EBM sulla pratica medica, e come si può migliorare la capacità dei medici di usare i risultati della ricerca scientifica nella loro pratica. Le tre domande sono esaminate nell'ordine, seguendo per ognuna la sequenza dei precetti dell'EBM riportati nella tabella I.

1. Qual è il farmaco di scelta per la condizione X?

1.1. Convertire il bisogno d'informazione in una domanda che consenta una risposta utile ("answerable").

Secondo l'EBM, il bisogno d'informazione terapeutica è traducibile in tre parti: il paziente a cui si riferisce la domanda; l'intervento terapeutico; l'esito desiderato dell'intervento (outcome); per esempio: "in questo paziente con fibrillazione atriale è preferibile usare il warfarin o l'aspirina per prevenire uno stroke embolico?"¹²; "in questo cirrotico con grosse varici esofagee c'è indicazione a un beta-bloccante per prevenire un'emorragia?"¹³. Queste domande sono chiare e definite ("answerable") ed è possibile ricercare la risposta in "evidenze" della letteratura.

1.2. Ricercare le migliori evidenze con cui rispondere alla domanda e

1.3 valutarle dal punto di vista della validità, impatto e applicabilità.

È giudizio generale, pienamente condiviso dall'EBM, che il *golden standard* degli studi terapeutici¹⁴⁻¹⁶ sia rappresentato dagli RCTs e dalle review sistematiche che ne cumulano i risultati. Tuttavia, la ricerca degli articoli originali che riportano RCTs e review sistematiche richiede tempo, motivazione e competenza che il medico raramente possiede. Inoltre, anche gli RCTs sono soggetti a errori e sono esposti a un *bias* generale a favore del

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.

medicinale sperimentale per il convergente interesse della ditta produttrice e di sperimentatori che da un trial positivo ricavano vantaggi economici o di carriera¹⁷⁻¹⁹. Errori e *bias* degli RCTs si ripetono nelle revisioni sistematiche, che sugli RCTs sono costruite e che possono a loro volta subire le influenze promozionali dell'industria.

Negli RCTs pubblicati sulle riviste maggiori, i criteri classici di validità sono rispettati praticamente sempre (randomizzazione "concealed", cioè non prevedibile dagli sperimentatori; completezza del follow-up; analisi "intention to treat", ecc.^{5,20}). Questi criteri sono ovviamente basilari, ma insufficienti. Gli RCTs sono soggetti a più sottili meccanismi di distorsione promozionale: per esempio, la decisione del trial per un farmaco "me-too", copia di tanti altri già in uso (v. i trial di equivalenza²¹); la scelta di un trattamento di controllo "debole"²² o inattivo (placebo); gli end-point combinati, in cui il risultato positivo di quelli minori si espande discutibilmente ai maggiori (per es. dagli eventi non fatali alla mortalità)²³; la significatività solo statistica di risultati clinicamente irrilevanti²⁴. Infine, per le stesse ragioni promozionali, i trial con risultati positivi hanno maggiori probabilità di essere pubblicati e di apparire su riviste più diffuse rispetto ai trial negativi (*publication bias*²⁵). Ogni RCT andrebbe dunque valutato per i propri meriti e non perché rispetta i criteri formali di appartenenza a una categoria generale di studi. È questo un compito che non si può chiedere ai medici perché la valutazione degli RCTs è difficile anche per gli esperti^{26,27}, ed è anche più difficile scoprire le eventuali distorsioni promozionali.

L'esperienza di 10 anni ha dimostrato al Working Team che, a causa di queste difficoltà, il 70-80% dei medici che praticano l'EBM ricerca le "evidenze" in pubblicazioni secondarie che selezionano, valutano e sintetizzano RCTs e review sistematiche¹. Il suggerimento attuale del Working Team è, dunque, che i medici che non sono in grado di valutare autonomamente gli RCTs usino la "prefiltered information" delle pubblicazioni secondarie^{1,3}, di cui le principali sono le seguenti: *Clinical Evidence*²⁸; *ACP Journal Club*²⁹ ed *Evidence-Based Medicine*³⁰; la *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CSDR)³¹, che contiene meta-analisi di RCTs.

Clinical Evidence è un compendio semestrale di review terapeutiche "evidence-based" ad accrescimento progressivo ma ancora limitato (per es., nell'edizione più recente, dicembre 2002, manca la terapia di malattie clinicamente importanti come le epatiti virali croniche). Seguendo il primo precepto della tabella I, l'esposizione inizia con domande "answerable" sugli effetti dei trattamenti in una malattia, per esempio "quali sono gli effetti dei trattamenti per la gastroenterite acuta?", "quali sono gli effetti dei trattamenti farmacologici nell'insufficienza cardiaca?". Nelle risposte i trattamenti sono distinti in sei classi di efficacia, da "beneficial" a "probabilmente inefficaci o dannosi". Questa struttura, che riproduce le domande dei medici, e la concisione del testo consentono una consultazione rapida e facile (*Clinical Evidence* è stata definita "the friendly end front" della CSDR⁵). L'esclusione dei trattamenti non "evidence-based" determina qualche omissione talora paradossale (per es., nella terapia dell'insufficienza cardiaca non sono citati i diuretici).

ACP Journal Club (edito dall'American College of Physicians) ed *Evidence-Based Medicine* (edito dal BMJ Publishing Group) hanno contenuti largamente sovrapposti e presentano in una o due pagine il riassunto strutturato e commentato di articoli già pubblicati in altre riviste. Hanno i vantaggi essenziali della brevità che ne consente un uso particolarmente rapido e della selezione di articoli, prevalentemente di terapia, clinicamente rilevanti e metodologicamente validi.

La CSDR contiene un numero continuamente crescente di meta-analisi (1.596 al 31 marzo 2003), costruite secondo un disegno metodologico unico e rigoroso. Nell'uso di CSDR, il medico deve risolvere un'alternativa: limitarsi alle "implications for practice", assai brevi e sommarie, oppure affrontare una consultazione più estensiva, che richiede tempo e competenza statistica.

Quando la ricerca di evidenze in queste pubblicazioni fallisce, gli articoli originali di RCTs e le review sistematiche possono essere ricercati in banche-dati informatiche (la più grande è MEDLINE, con oltre 11.000.000 di citazioni). Per molte riviste però è disponibile in MEDLINE solo l'abstract, il cui contenuto d'informazione è limitato e spesso inadeguato ad applicazioni cliniche; inoltre, anche quando il full text è disponibile (per es., nel *BMJ* o nel *CMAJ*), l'informazione è "unfiltered"¹, lasciando al medico la valutazione della qualità metodologica e clinica dell'articolo trovato.

È stato ripetutamente osservato che spesso le innovazioni terapeutiche vengono trasferite alla pratica in ritardo e applicate solo a una parte dei pazienti per i quali potrebbero essere utili. Gli esempi citati sono numerosi, e vanno dall'impiego di antibiotici inappropriati nell'otite dei bambini³² al frequente non uso di beta-bloccanti o di aspirina post-infarto³³. Il segmento in cui si concentra il deficit del trasferimento dalla ricerca alla pratica è quello post-sperimentazioni cliniche³³, osservazione che spiega l'importanza attualmente attribuita all'EBM.

E tuttavia, le domande di terapia non trovano risposte "evidence-based" nelle "grey zones" della medicina³⁴, dove gli RCTs non ci sono o hanno risultati incerti o discordanti. Nelle "grey zones" le scelte terapeutiche si devono ricavare da conoscenze fisiopatologiche (per es.: come associare i diuretici in un paziente con cirrosi ascitica parzialmente refrattaria³⁵), o da studi non controllati in piccole serie di pazienti (per es.: come trattare un paziente con ipercalcemia da immobilizzazione³⁶), o su *case report*, e più di altre scelte terapeutiche devono tener conto delle preferenze dei pazienti³⁷. Le pubblicazioni EBM-correlate non sono di nessun aiuto in queste condizioni perché non contengono conoscenze di fisiopatologia, farmacologia e altre discipline da cui estrapolare la terapia.

1.4. Integrare la valutazione critica con la competenza clinica e con le caratteristiche biologiche proprie dei pazienti e delle circostanze.

I trial randomizzati vengono eseguiti in condizioni ideali per la valutazione dei trattamenti: i pazienti sono selezionati per patologie "pure", cioè senza comorbidità importanti e senza trattamenti associati; i medici sono particolarmente esperti; il monitoraggio è più assiduo e completo di quello routinario; la compliance è mantenuta alta in tutti i modi. L'efficacia di un trattamento dimostrata dal trial in queste condizioni ("efficacy") può non trovare riscontro in una pari efficacia nella pratica

corrente (“effectiveness”)³⁸; oppure, un trattamento di provata efficacia può non essere applicabile perché la presenza di comorbidità ne altera il profilo rischio/beneficio. Per esempio, in un paziente con fibrillazione atriale e cirrosi con grosse varici esofagee, il warfarin può essere controindicato perché il rischio di emorragia variceale infrenabile supererebbe la riduzione del rischio di stroke embolico³. Inoltre, gli RCTs sono strumenti poco sensibili per la rilevazione di eventi avversi, che vengono identificati e caratterizzati da *case report* e studi osservazionali post-marketing^{39,40}, che la metodologia dell'EBM ignora⁵ o relega in posizioni di retroguardia¹.

Alcuni criteri proposti dall'EBM per giudicare l'applicabilità dei risultati dei trial ai pazienti della pratica corrente sono riportati nella tabella III, riconoscendo peraltro che – se sperimentati su esempi pratici – sono di incerta utilità.

2. Qual è la causa del sintomo X? Qual è la causa del segno X?

3. Quale test è indicato nella situazione X?

Premessa

Il ragionamento diagnostico ha due fasi⁴¹:

- la prima è *induttiva*: il medico rileva sintomi e segni di un paziente, li aggrega in cluster o problemi e genera una o più ipotesi diagnostiche;
- la seconda è *ipotetico-deduttiva*, o di verifica: il medico deduce che se la sua ipotesi (o una di esse) è vera (o falsa), devono esser presenti altri sintomi, segni e test di laboratorio che la confermano (o la escludono). Le due fasi, concettualmente distinte, sono largamente sovrapposte nel tempo, con un processo circolare di continui ritorni dall'una all'altra. La prima delle due domande prese in conside-

razione in questa sezione (2. *qual è la causa del sintomo X? Qual è la causa del segno X?*) rispecchia il bisogno d'informazione durante la fase induttiva; la domanda successiva (3. *quale test è indicato nella situazione X?*) rispecchia il bisogno d'informazione emergente nella fase ipotetico-deduttiva di verifica. In questa domanda, il termine test ha un significato generale e include sintomi, segni, test di laboratorio, imaging, ecc.

2.1. Convertire il bisogno d'informazione in una domanda che consenta una risposta utile (“answerable”).

La generazione di un'ipotesi diagnostica deriva dal confronto (“matching”) fra i dati osservati in un paziente e i modelli mentali di malattie (“scripts”⁴²) in precedenza memorizzati, fino a trovare un modello che si adatti ai dati del paziente. I dati dei modelli di malattia possono essere rappresentati come nodi di una rete collegati da connessioni reciproche e con concetti astratti (“semantic network”⁴³). Il riconoscimento di un dato clinico attiva un network che attraverso le sue connessioni ne espande l'interpretazione ed elabora un'ipotesi di malattia e la selezione dei dati di conferma. Per la generazione di ipotesi diagnostiche è dunque necessaria la precedente memorizzazione di dati clinici, acquisiti dall'esperienza o dalla lettura di studi osservazionali. Se questa manca, difficilmente può dare risultati utili la ricerca di “evidenze” diagnostiche emergente dal bisogno d'informazione durante l'incontro con un paziente. Sintomi e segni infatti assumono significato clinico diverso in funzione del contesto clinico, dei loro caratteri, della cronologia di comparsa e sviluppo, della loro frequenza nelle malattie ipotizzabili. Per esempio: l'epatomegalia associata a splenomegalia e nevi racemosi fa pensare anzitutto alla cirrosi; associata a giugulari turgide e fibrillazione atriale, all'insufficienza cardiaca con-

Tabella III – Domande a cui rispondere per giudicare l'applicabilità dei risultati di un trial a un paziente individuale.

1.	È il mio paziente così differente da quelli del trial da renderne inapplicabili i risultati? (risultato applicabile se la risposta è NO)
2.	Nel contesto in cui mi trovo, è fattibile il trattamento positivamente sperimentato nel trial? (risultato applicabile se la risposta è SI)
3.	Quali sono, verosimilmente, i benefici e i rischi di eventi avversi del trattamento? [nota: il trial consente solo in parte il giudizio sul rischio di eventi avversi]
4.	In che modo i valori [le preferenze] del mio paziente influenzano la decisione terapeutica?

Da: Glasziou P, Guyatt GH, Dans AL et al. *Applying the results of trials and systematic reviews to individual patients. ACP J Club* 1998; 129: A17-18.

gestizia; in un soggetto con storia di ulcere genitali, ambliopia e afte, a sindrome di Budd-Chiari da m. di Behçet; in una donna con artrite reumatoide di lunga durata e sindrome nefrosica, all'amiloidosi. L'interpretazione del sintomo dolore dipende dall'intensità, dal ritmo di comparsa, dai fattori che lo alleviano o lo accentuano; l'interpretazione del segno epatomegalia dalle dimensioni del fegato, dalla consistenza, dai caratteri del margine e della superficie, dall'eventuale dolenzia palpatoria.

2.2. Ricercare le migliori evidenze con cui rispondere alla domanda.

Le "evidenze" dalla letteratura necessarie alla generazione di ipotesi diagnostiche derivano da studi osservazionali descrittivi di serie di casi ("case series reports"⁴⁴) e da review che vengono pubblicati da tutte le grandi riviste, con particolare frequenza e con maggiori dettagli da *Medicine* (Baltimora: Williams & Wilkins). Nella letteratura EBM-correlata possono avere qualche utilità per l'apprendimento del significato clinico di sintomi e segni le review pubblicate sul *JAMA* nella serie dal titolo generale "The Rational Clinical Examination"^{45,46}. Molte di esse però riguardano l'accuratezza delle modalità di rilievo dei sintomi e segni e hanno uno scarso contenuto descrittivo. Dei testi sulla diagnosi "evidence-based"⁴⁷⁻⁴⁹ il solo che può essere di aiuto in questa fase diagnostica è il primo, che fornisce informazioni quantitative su un gran numero di segni fisici.

Nelle riviste e nei trattati le malattie vengono presentate con un percorso "discendente" – dalla tassonomia alle manifestazioni cliniche (per es.: "Adult Still's disease" → "arthritis; fever > 39 °C; rash"; ecc.⁵⁰). La generazione delle ipotesi diagnostiche ha direzione inversa, "ascendente": dalle manifestazioni cliniche all'ipotesi (cioè: "arthritis; fever > 39 °C; rash"; ecc. → "Adult Still's disease"). La capacità di invertire il percorso "discendente" in

"ascendente" deriva dall'esperienza, ed è esemplificato nei *case report*, che in questo modo forniscono modelli didattici di ragionamento diagnostico, e che seguitano a essere pubblicati regolarmente da grandi riviste (per es., in ogni numero del *N Engl J Med*). Particolarmente efficaci sono i *case report* di *Clinical Problem Solving*, nei quali il ragionamento diagnostico è reso esplicito e commentato. Eccellenti esempi sono i *case report* di *Clinical Problem Solving* del testo di Kassirer e Kopelman⁴¹ e quelli di una serie pubblicata sul *N Engl J Med* dal 1992^{51,52} a oggi⁵³.

In conclusione, l'interpretazione diagnostica dei sintomi e segni e la generazione di ipotesi diagnostiche richiedono:

- la presenza in memoria di modelli mentali di malattie;
- la capacità cognitiva di risalire ad essi dalle presentazioni cliniche.

Riferimenti bibliografici sono, rispettivamente, gli studi osservazionali descrittivi delle malattie e i *case report* di *Clinical Problem Solving*.

2.3. Valutare criticamente le evidenze dal punto di vista della validità, dell'impatto e dell'applicabilità.

La metodologia degli studi osservazionali descrittivi e dei *case report* è assai meno standardizzata di quella degli studi sperimentali (per es., degli RCTs), e non è neppure citata nel manuale di EBM⁵. Riportano una sequenza di criteri per la valutazione metodologica degli studi osservazionali dei quadri clinici di malattie il testo di Guyatt e Rennie¹ (p. 111) e la precedente *Users' Guide*⁵⁴ da cui è tratta la tabella IV. Non c'è invece nella letteratura EBM-correlata alcun riferimento a *case report* caratterizzabili come di *Clinical Problem Solving*; i *case report* "evidence-based" che per qualche tempo furono pubblicati sul *BMJ* quasi sempre assumevano la diagnosi come acquisita e riguardavano solo le "evidenze" terapeutiche⁵⁵⁻⁵⁷.

Tabella IV – Criteri per la valutazione metodologica di articoli che riportano le manifestazioni cliniche di una malattia.

- Erano affidabili i criteri di diagnosi della malattia?
- Il campione di pazienti studiato era sufficientemente rappresentativo dello spettro clinico della malattia?
- La ricerca delle manifestazioni cliniche era sufficientemente accurata?
- È riportata la frequenza delle manifestazioni cliniche della malattia?
- Qual è la precisione della frequenza delle manifestazioni cliniche della malattia (= qual è l'intervallo di confidenza)?
- È riportato il tempo di comparsa e di evoluzione delle manifestazioni cliniche nel corso della malattia?

Da: Richardson WS, Wilson MC, Williams, et al. for the EBM Working Group.

Users' Guides to the medical literature. XXIV. How to use an article on the clinical manifestations of disease. JAMA 2000; 284: 869-75 (modificata).

2.4. Integrare la valutazione critica con la competenza clinica e con le caratteristiche biologiche proprie dei pazienti e delle circostanze.

L'integrazione delle nuove informazioni con le conoscenze in precedenza memorizzate e con le caratteristiche del paziente ha un significato particolare per la diagnosi. La diagnosi richiede infatti un doppio processo di integrazione: anzitutto, l'integrazione in modelli mentali di malattie ("scripts"⁴²) delle conoscenze cliniche e dell'esperienza con pazienti reali. In secondo luogo, la capacità cognitiva di integrare i dati osservati in un nuovo paziente con i modelli mentali di malattia con essi compatibili ("matching"⁴¹), processo da cui dipende la generazione di ipotesi diagnostiche. Senza una continua opera di integrazione le informazioni rimangono isolate, inerti e labilmente memorizzate⁴³, e non c'è sviluppo di competenza diagnostica.

3. Quale test è indicato nella situazione X?

3.1. Convertire il bisogno d'informazione in una domanda che consenta una risposta utile ("answerable").

I test servono prevalentemente nella fase di verifica di un'ipotesi diagnostica, o per discriminare fra più ipotesi. Come per la terapia, le domande d'informazione sui test diagnostici possono essere divise in tre parti: il paziente a cui si riferisce la domanda; il test diagnostico; l'esito desiderato, cioè la probabilità post-test della diagnosi. Per esempio: "in un paziente con dissenteria e sospetto di amebiasi, quale test posso usare, e come si modifica la probabilità di amebiasi in base al risultato del test?"⁵⁸; o anche: "in un paziente con dolore toracico anteriore, quale test (o sintomo, o segno, o loro carattere) può discriminare tra infarto del miocardio e dissezione aortica, e con quale probabilità posso escludere la diagnosi di dissezione aortica in base al risultato del test?"^{46,49}.

3.2. Ricercare le migliori evidenze con cui rispondere alla domanda.

Testi di riferimento che espongono i criteri EBM per la valutazione metodologica dei test sono una *Users' Guide*⁶⁰, il trattato di Guyatt e Rennie¹ e la serie di saggi del volume edito da Knottnerus⁴⁹. Il trattato di Black et al.⁶¹, disponibile anche in CD-ROM⁶², è il riferimento più completo. Ha una prima parte metodologica. La seconda parte, che riguarda il significato clinico dei singoli test, è particolarmente efficace: i capitoli partono dalla stima

della probabilità pre-test della malattia, espongono la strategia diagnostica e le misure di accuratezza dei test, e concludono con la revisione della probabilità diagnostica alla luce del risultato dei test (probabilità post-test).

3.3. Valutare criticamente le evidenze dal punto di vista della validità, dell'impatto e dell'applicabilità.

Il trattato di Black⁶¹ è la migliore fonte di informazioni "evidence-based" che possono orientare la scelta e l'interpretazione dei test. Fra i test di laboratorio sono più facilmente interpretabili quelli con risultati binari, positivo/negativo, o presente/assente. L'interpretazione dei molti test con risultati scalari (per es.: glicemia, colesterolemia, transaminasi) richiede metodi statistici di non immediata comprensione (per es.: curve ROC), che risultano ostici ai medici⁶³. Le pubblicazioni di EBM^{1,5} suggeriscono di usare il rapporto veri positivi/falsi positivi ("likelihood ratio") per ognuno dei valori numerici del test positivo (e il rapporto falsi negativi/veri negativi per i test negativi), ricorrendo al grafico di Fagan per trovare la probabilità post-test. Neppure questo metodo sembra però molto usato nella pratica. Un'interpretazione molto semplice ma anche molto grossolana è basata sulla distanza dei risultati rispetto al range della norma: all'aumentare della distanza aumenta la specificità e si riduce la sensibilità del risultato⁵. Infine, rimane largamente soggettiva l'interpretazione degli esami di imaging (per es.: TAC, scintigrafie, ecografie, arteriografie), che danno informazioni multiple oltre a quella specificamente ricercata, e hanno livelli di probabilità e riproducibilità dipendenti da fattori almeno in parte non generalizzabili (per es.: qualità della tecnologia, esperienza dell'osservatore^{63,64}).

3.4. Integrare la valutazione critica con la competenza clinica e con le caratteristiche biologiche proprie dei pazienti e delle circostanze.

Questo precetto di EBM è clinicamente importante. Infatti, sensibilità e specificità dei test non sono valori costanti e si modificano in funzione del contesto clinico. La sensibilità generalmente si eleva con l'aumento della severità o dello stadio di malattia; la specificità è diversa a seconda dell'alternativa diagnostica posta dalla presentazione clinica del paziente. Inoltre, l'interpretazione di un test positivo o negativo varia con il variare della probabilità pre-test della malattia sospettata^{1,41}, che dipende da un giudizio clinico

largamente soggettivo, e la cui importanza per l'interpretazione dei test è costantemente esemplificata nei capitoli del trattato di Black et al.⁶¹.

Qual è l'impatto attuale dell'EBM sulla pratica medica e in particolare il suo peso nel determinare le prescrizioni?

Il deficit di tempestività e di generalizzazione del trasferimento delle innovazioni terapeutiche dalla ricerca clinica alla pratica rende strategico e importante il ruolo dell'EBM.

Tuttavia, convertire il bisogno d'informazione in domande "answerable" e trovare risposte utili pone problemi particolarmente frequenti in medicina generale^{11,65-67}. Sono 59 gli ostacoli alla pratica dell'EBM identificati dagli stessi MMG¹¹, fra i quali sei giudicati particolarmente importanti ("salient"): difficoltà di trasformare in termini chiari e precisi le domande spesso vaghe e generiche della pratica (per es.: dalla tabella II: "Come dovrei gestire il problema X?"); difficoltà ad identificare una strategia di ricerca appropriata; tempo eccessivo richiesto dalla ricerca dell'informazione; fallimento della ricerca; difficoltà di sintetizzare in una conclusione clinica utile frammenti molteplici di evidenza. Altri problemi sorgono quando i disturbi non sono inquadrabili in una diagnosi definitiva (per es.: nel 50% dei pazienti con dolore toracico anteriore e nell'80% di quelli con dolore addominale⁶⁶); quando l'intervento del medico è richiesto per problemi al limite fra patologico e sociale; quando la prescrizione di una terapia "evidence-based" rischia di essere inappropriata per la presenza di comorbilità o non è accettata dal paziente. Questi ostacoli possono spiegare lo scarso impatto dell'EBM sulle prescrizioni, che sono prevalentemente determinate da informazioni dirette o indirette dell'industria, dall'influenza di *opinion leaders*, dall'esempio di prescrizioni ospedaliere, e dalle richieste dei pazienti⁶⁸⁻⁷⁰.

È possibile che per implementare l'uso delle "evidenze" nella pratica medica siano necessarie due condizioni. La prima è quella di rendere facile e gratuito l'accesso alle pubblicazioni secondarie dell'EBM o simili (per es.: *Clinical Evidence*, *Medical Letter*, *Uptodate*), un processo nel quale è impegnato il Ministero della Salute. La seconda è quella di migliorare le conoscenze dei medici sulla metodologia clinica. Quest'obiettivo ha motivato una serie di articoli dal titolo generale di "ABC delle sperimentazioni cliniche" pubblicata sul *BIF* dal 1998 alla

fine del 2001, e potrebbe essere ulteriormente perseguito attraverso l'inclusione obbligatoria di brevi eventi formativi⁷² nel programma di educazione medica continua.

EBM, il curriculum universitario e i trattati di medicina

Il miglioramento della conoscenza dei medici sulla metodologia degli RCTs, delle review sistematiche e dei test diagnostici potrebbe essere avviato negli anni pre-laurea ampliandone lo spazio nel curriculum universitario, e coordinandola con discipline correlate come la farmacologia, la statistica e la medicina generale. È stato dimostrato, infatti, che lo studio della metodologia ha risultati migliori se avviene negli anni pre-laurea⁷³, che sono istituzionalmente finalizzati all'apprendimento di nuove conoscenze.

Per il coordinamento con la medicina interna, la metodologia dovrebbe avere uno spazio nei trattati di medicina generale. In realtà questo avviene assai parzialmente. Se si prendono in esame i trattati di maggior prestigio internazionale, un capitolo dedicato alle sperimentazioni cliniche si trova infatti solo nell'*Oxford Textbook of Medicine*⁷⁴, ma non nell'*Harrison's Principles of Internal Medicine*⁷⁵; in nessuno dei due sono stati esposti i principi che governano la scelta e l'interpretazione dei test diagnostici. Altri limiti dei trattati di medicina sono: l'obsolescenza dei contenuti, specie se gli intervalli fra le riedizioni sono lunghi (per es.: 7 anni fra la 3^a e la 4^a edizione dell'Oxford); la frequente mancanza di dati quantitativi sulla frequenza e la cronologia delle manifestazioni cliniche delle malattie⁷⁶; la povertà dei riferimenti bibliografici. Nonostante questi limiti, i trattati di medicina generale di buona qualità sono didatticamente necessari perché trasmettono un grande volume di conoscenze e perché rispettano un ordine e una sistematicità che facilitano l'apprendimento. Sembra perciò un paradosso polemico la raccomandazione dell'EBM di "bruciare i trattati tradizionali"⁵, motivata soprattutto con l'obsolescenza delle indicazioni terapeutiche⁷⁷, che però è meno rapida per altri contenuti e in particolare per la descrizione clinica delle malattie⁷⁸.

Alcuni dei limiti dei trattati cartacei tradizionali sono corretti da quelli in versione informatica, con aggiornamento continuo, con una bibliografia assai più ricca e aggiornata, e con la possibilità di

leggere in ipertesto gli abstract dei lavori citati⁷⁹. La loro diffusione in Italia è ostacolata dalla lingua inglese, dalla minore familiarità con la presentazione informatica rispetto a quella cartacea e dai costi più elevati. È verosimile però che con il continuo progresso dell'informatica, una maggiore diffusione della conoscenza dell'inglese e la riduzione dei costi saranno i trattati del futuro.

EBM a dieci anni dalla nascita: considerazioni finali

Come altre ideologie, le esternazioni iniziali dell'EBM erano estremistiche, attribuendo alle "evidenze" della letteratura e in particolare alle sperimentazioni cliniche un'importanza preminente per la pratica della medicina, mentre "expertise" del medico e valori del paziente erano di fatto ridotti al rango di fattori complementari. Come è stato notato da altri⁸⁰, negli ultimi anni questa posizione si è attenuata. Il Working Team dell'EBM riconosce oggi che è più pratico ricorrere a "evidenze" "prefiltered" che ricercare e tentare di valutare in proprio gli articoli originali¹, e che le "evidenze" sono solo una componente delle decisioni cliniche³; ("evidence does not make decisions, people do"⁸¹). A questa versione rivisitata e più realistica di EBM si riferiscono le seguenti considerazioni.

Nonostante il numero enorme di pubblicazioni attorno ai concetti e alla pratica dell'EBM, non c'è a tutt'oggi nessuna evidenza che l'uso dei precetti di EBM migliori la qualità della pratica medica⁸², un'osservazione che – applicata a una ideologia basata sulle "evidenze" – appare come un paradosso⁸³. È forse possibile che per una valutazione globale degli effetti dell'EBM sia necessaria una maggiore diffusione di essa nella pratica rispetto a quella pressoché virtuale oggi raggiunta.

L'EBM può dare risposta alle domande d'informazione dei medici sull'efficacia dei trattamenti, soprattutto con le sintesi "prefiltered" di articoli originali come *Clinical Evidence*, *ACP Journal Club* ed *Evidence-based Medicine* e come le meta-analisi della Cochrane Collaboration. Un grande vantaggio della diffusione di queste pubblicazioni è che esse applicano una valutazione critica delle "evidenze" che può contrastare l'influenza promozionale dell'industria. Nelle "grey zones" dove non ci sono RCTs o dove essi sono inapplicabili alle caratteristiche individuali dei pazienti, sono necessarie evidenze estrapolate dalla fisiopatologia, dalla farmacologia, ecc., collocate al sesto

posto (su sette) nella graduatoria di validità delle evidenze giudicate¹ e pertanto di fatto ignorate dalla letteratura di EBM.

L'EBM non offre risposte a domande relative all'interpretazione dei sintomi e segni e alla generazione di ipotesi diagnostiche perché ignora gli studi osservazionali descrittivi e gli esempi di ragionamento diagnostico dei *case report*, particolarmente di quelli con la struttura del *Clinical Problem Solving*, in cui lo sviluppo del ragionamento è reso esplicito e seguito fase per fase.

La letteratura EBM-correlata può dare informazioni "evidence-based" per la scelta e l'interpretazione degli indici e dei test diagnostici finalizzati alla verifica di ipotesi diagnostiche o alla loro discriminazione (esemplare il testo di Black et al.⁶¹).

L'EBM ha avuto un grande successo nel riportare in molteplici pubblicazioni la metodologia di valutazione degli studi terapeutici e le "evidenze" ottenute dai soli studi giudicati credibili - RCTs e review sistematiche. Il gigantismo di questa letteratura non sembra aver avuto un proporzionale impatto sulla pratica medica. A ciò contribuiscono i molti ostacoli identificati dagli stessi medici, teorici destinatari del messaggio di EBM^{11,82}, e il fatto sostanziale che le decisioni mediche hanno genesi multidimensionale e non possono essere ridotte all'applicazione di "evidenze" dalla letteratura⁸⁵⁻⁸⁷.

In conclusione, a dieci anni dalla sua nascita l'EBM appare come un contributo necessario alle scelte terapeutiche, anche se incompleto per la mancanza dei riferimenti di fisiopatologia e di farmacologia, non raramente necessari per adeguare i trattamenti alla variabilità clinica della patologia. È certamente auspicabile che il suo impatto sulla pratica medica sia implementato, anche come antidoto parziale alle influenze promozionali dell'industria sulla letteratura medica. Questo sarà possibile se si renderà più facile e rapido l'accesso alle "evidenze" (e a questo potrebbe contribuire il continuo progresso dell'informatica); se l'apprendimento della metodologia delle sperimentazioni terapeutiche potrà avere inizio nei più recettivi anni pre-laurea⁷³ ed essere mantenuto attivo da programmi di educazione continua post-laurea⁷²; se prevarrà nell'EBM la tendenza a integrarsi come una delle componenti della expertise del medico⁸⁵⁻⁸⁷, e non a proporsi come un improbabile "nuovo paradigma" della medicina². bif

A cura del prof. Luigi Pagliaro

Azienda Ospedaliera "V. Cervello", Palermo.

Bibliografia

1. Guyatt GH, Rennie D, eds. *Users' Guides to the Medical Literature. A Manual for Evidence-based Medicine*. AMA Press, 2002.
2. Evidence-based Medicine Working Group. Evidence-based Medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 268: 2420-25.
3. Guyatt GH, Meade OM, Jaeschke RZ et al. Practitioners of Evidence-based Care. Not all clinicians need to appraise evidence from scratch but all need some skills. *BMJ* 2000; 320: 954-5.
4. Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient choice. *ACP J Club* 2002; 136: A11-14.
5. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence-based Medicine. How to practice and teach EBM*. 2nd edition. London: Churchill Livingstone, 2000.
6. Gray MJA. *Evidence-Based Healthcare: how to make health policy and management decisions*. New York: Churchill Livingstone, 1997.
7. Wyatt JC. Clinical questions and information needs. *J R Soc Med* 2000; 93: 168-71.
8. Haynes RB, McKibbon KA, Fitzgerald D et al. How to keep up with the medical literature: VI. How to store and retrieve articles worth keeping. *Ann Intern Med* 1986; 105: 978-84.
9. Smith R. What clinical information do doctors need? *BMJ* 1996; 313: 1062-68.
10. Ely JW, Osheroff JA, Gorman PN et al. A taxonomy of generic clinical questions: classification study. *BMJ* 2000; 321: 429-32.
11. Ely JW, Osheroff JA, Ebell MH et al. Obstacles to answering doctors' questions about patient care with evidence: qualitative study. *BMJ* 2002; 324: 710-3.
12. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492-501.
13. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension. An evidence-based approach. In: Bosch J. *Pathophysiology and management of portal hypertension*. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 475-505.
14. Pocock SJ. *Clinical trials: a practical approach*. Chichester: Wiley, 1983.
15. Chalmers I. Unbiased, relevant and reliable assessments in health care. *BMJ* 1998; 317: 1167-8.
16. Kleijnen J, Gotzsche P, Kunz RA et al. So what's so special about randomisation? In: Maynard A, Chalmers I, eds. *Non-random Reflections on Health Services Research*. London: BMJ Publishing Group 1997: 93-106.
17. Davidoff F, De Angelis CD, Drazen JM et al. Sponsorship, authorship and accountability. *N Engl J Med* 2001; 345: 825-7; *Ann Intern Med* 2001; 135: 463; *JAMA* 2001; 286: 1232-4; *Lancet* 2001; 358: 854-6.
18. Bodenheimer T. Uneasy alliance. Clinical investigators and the pharmaceutical industry. *N Engl J Med* 2000; 342: 1539-44.
19. Kjaergard LL, Als-Nielsen B. Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in the *BMJ*. *BMJ* 2002; 325: 249-52.
20. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ for the EBM Working Group. *Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid?* *JAMA* 1993; 270: 2598-601.
21. Djulbegovic B, Clarke M. Scientific and ethical issues in equivalence trials. *JAMA* 2001; 285: 1206-8.
22. Garattini S, Bertele V, Li Bassi L. How can research ethics committees protect patients better? *BMJ* 2003; 326: 1199-201.
23. Freemantle N, Calvert M, Wood J et al. Composite outcomes in randomized trials. Greater precision but with greater uncertainty? *JAMA* 2003; 289: 2554-9.
24. Chan KBY, Man-sun Hing M, Molnar FJ, Laupacis A. How well is the clinical importance of study results reported? An assessment of randomized controlled trials. *Can Med Ass J (CMAJ)* 2001; 165: 1197-202.
25. Montori V, Smieja M, Guyatt GH. Publication bias: a brief review for clinicians. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 1284-8.
26. Juni P, Witschi A, Bloch R, Egger M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *JAMA* 1999; 282: 1054-60.
27. Jadad A. *Randomised Controlled Trials*. London: BMJ Publishing Group, 1998.
28. *Clinical Evidence*, www.clinicalevidence.com. Issue 8, December 2002.
29. *ACP Journal Club, American College of Medicine-American Society of Internal Medicine*.
30. *Evidence-Based Medicine*, BMJ Publishing Group.
31. *The Cochrane Library. Cochrane Database of Systematic Reviews*.
32. Berwick DM. Disseminating innovations in health care. *JAMA* 2003; 289: 1969-75.
33. Lenfant C. Special Article. Shattuck Lecture. Clinical Research to Clinical Practice - Lost in translation? *N Engl J Med* 2003; 349: 868-74.
34. Naylor CD. Grey zones in clinical practice: some limits to evidence-based medicine. *Lancet* 1995; 345: 840-2.
35. Ellison DH. The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med* 1991; 114: 886-94.
36. Massagli TL, Cardenas DD. Immobilization hypercalcemia treatment with pamidronate disodium after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80: 998-1000.
37. McAlister FA, O'Connor AM, Wells G et al. When should hypertension be treated? The different perspectives of Canadian Family Physicians and patients. *CMAJ* 2000; 163: 403-8.
38. Haynes B. Can it work? Does it work? Is it worth it? The testing of health care interventions is evolving. *BMJ* 1999; 319: 652-3.
39. Ioannidis JPA, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials. An evaluation of 7 medical areas. *JAMA* 2001; 285: 437-43.
40. Temple RJ, Himmel MH. Safety of newly approved drugs. Implications for prescribing. *JAMA* 2002; 287: 2273-5.
41. Kassirer JP, Kopelman RI. *Learning Clinical Reasoning*. Baltimore: Williams & Wilkins Publ., 1991.
42. Charlin B, Tardif J, Boshuizen HPA. Scripts and medical diagnostic knowledge: theory and application for clinical reasoning instruction and research. *Acad Med* 2000; 75: 182-90.
43. Regehr G, Norman GR. Issues in cognitive psychology: implications for professional education. *Acad Med* 1996; 71: 988-1001.
44. Grimes DA, Schulz KF. *Epidemiology series. 2. Descriptive studies: what they can and cannot do*. *Lancet* 2002; 359: 145-9.
45. Wagner JM, McKinney P, Carpenter JL. The rational clinical examination: Does this patient have appendicitis? *JAMA* 1996; 276: 1589-94.
46. Klompas M. The rational clinical examination. Does this patient have an acute thoracic aortic dissection? *JAMA* 2002; 287: 2262-72.
47. McGee S. *Evidence-based physical diagnosis*. Philadelphia: Saunders, 2001.
48. Ebell MH. *Evidence-based diagnosis. A handbook of clinical prediction rules*. New York: Springer, 2001.
49. Knottnerus JA, Ed. *The Evidence Base of clinical diagnosis*. London: BMJ Books, 2002.

50. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F et al. Adult Still's disease: Manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine* 1991; 70: 118-36.
51. Kassirer JP. Clinical problem solving - a new feature in the Journal. *N Engl J Med* 1992; 326: 60-1.
52. Pauker SG, Kopelman RI. Clinical Problem Solving. Trapped by an incidental finding. *N Engl J Med* 1992; 326: 40-3.
53. Reilly BM, Clarke P, Nikolinas P. Easy to see but hard to find. *N Engl J Med* 2003; 348: 59-64.
54. Richardson WS, Wilson MC, Williams JW, Moyer VA, Naylor CD for the Evidence-based Medicine Working Group. Users' Guides to the medical literature. XXIV. How to use an article on the clinical manifestations of disease. *JAMA* 2000; 284: 869-75.
55. Glasziou P. Evidence-based case report: twenty year cough in a non-smoker. *BMJ* 1998; 316: 1660-1.
56. Hicks NR, Dawes M, Fleming M, Goldman D, Hamling J, Hicks LJ. Evidence-based case report: chlamydia infection in general practice. *BMJ* 1999; 318: 790-2.
57. Vause S, Macintosh M. Evidence-based case report. Use of prostaglandins to induce labour in women with a cesarean section scar; correction: 1673. *BMJ* 1999; 318: 1056-8.
58. Haque R, Mollah NU, Ali IKM et al. Diagnosis of amebic liver abscess and intestinal infection with the TechLab Entamoeba histolytica II antigen detection and antibody tests. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3235-9.
59. Spittell PC, Spittell JA Jr, Joyce JW et al. Clinical features and differential diagnosis of aortic dissection: Experience with 236 cases. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 642-51.
60. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL for the EBM Working Group. Users' Guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? *JAMA* 1994; 271: 389-91.
61. Black ER, Bordley DR, Tape TG, Panzer RJ. Diagnostic strategies for common medical problems. 2nd edition. Philadelphia: American College of Physicians, 1999.
62. Best Evidence 5. ACP-ASIM, 2001.
63. Feinstein AR. Misguided efforts and future challenges for research on "diagnostic tests". *J Epidemiol Community Health* 2002; 56: 330-2.
64. Miettinen OS, Henschke CI, Yankelevitz DF. Evaluation of diagnostic imaging tests: diagnostic probability estimation. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 1293-8.
65. Parma E, Caimi V. Medicina delle prove di efficacia e medicina generale. In: La medicina delle prove di efficacia. A cura di Liberati A. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 1997: 19-31.
66. Tombesi M, Bernabè S. I riferimenti professionali. In: Medicina Generale. A cura di Caimi V e Tombesi M. Torino: UTET, 2003: 8-20.
67. Freeman AC, Sweeney K. Primary care. Why general practitioners do not implement evidence: qualitative study. *BMJ* 2001; 323: 1100-2.
68. Jones MI, Greenfield SM, Bradley CP. Prescribing new drugs: qualitative study of influences on consultants and general practitioners. *BMJ* 2001; 323: 378-81.
69. McGettigan P, Golden J, Fryer J et al. Prescribers prefer people: the sources of information used by doctors for prescribing suggest that the medium is more important than the message. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 184-9.
70. Prosser H, Almond S, Walley T. Influences on GPs' decision to prescribe new drugs - the importance of who says what. *Fam Pract* 2003; 20: 61-8.
71. Britten N, Ukoumunne O. The influence of patients' hopes of receiving a prescription on doctors' perceptions and the decision to prescribe: a questionnaire survey. *BMJ* 1997; 315: 1506-10.
72. Fritsche L, Greenhalgh T, Ytter-Falck Y et al. Do short courses in evidence-based medicine improve knowledge and skills? Validation of Berlin questionnaire and before and after study of courses in evidence-based medicine. *BMJ* 2002; 325: 1338-41 (full details in www.bmj.com).
73. Norman GR, Shannon SI. Effectiveness of instruction in critical appraisal (evidence-based medicine) skills: a critical appraisal. *Can Med Ass J (CMAJ)* 1998; 158: 177-81.
74. Warrell DA, Cox TM, Firth JD, Benz EJ, Jr. The Oxford Textbook of Medicine, Eds. 4th Edition. Oxford: Oxford University Press, 2003.
75. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL et al., eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th Edition. New York: McGraw-Hill, 2001.
76. Richardson WS, Wilson MC. Textbook descriptions of disease - where is the beef? [Editorial] *ACP J Club* 2002; 137: A11-2.
77. Chalmers I. Citato da Weatherhall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA. On dinosaurs and medical textbooks. *Lancet* 1995; 346: 4-5.
78. Norman GR. The epistemology of clinical reasoning: perspectives from philosophy, psychology and neuroscience. *Acad Med* 2000; 75: S127-S 133.
79. www.uptodate.com
80. Miles A, Grey JE, Polychronis A et al. Current thinking in the evidence-based health care debate *J Eval Clin Pract* 2003; 9: 95-109.
81. Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Physicians' and patients' choices in evidence-based practice. Evidence does not make decisions, people do. *BMJ* 2002; 324: 1350.
82. Norman GR. Examining the assumptions of evidence-based medicine. *J Eval Clin Pract* 1999; 5: 139-47.
83. Norman GR. The paradox of evidence-based medicine. *J Eval Clin Pract* 2003; 9: 129-32.
84. Ely JW, Osheroff A, Ebell MH et al. Analysis of questions asked by family doctors regarding patient care. *BMJ* 1999; 319: 358-61.
85. Djulbegovic B, Morris L, Lyman GH. Evidentiary challenges to evidence-based medicine. *J Eval Clin Pract* 2000; 6: 99-109.
86. Buetow S, Kenealy T. Evidence-based medicine: the need for a new definition. *J Eval Clin Pract* 2000; 6: 85-92.
87. Gupta M. A critical appraisal of evidence-based medicine: some ethical considerations. *J Eval Clin Pract* 2003; 9: 111-21.