

## 2 • **MEDICINA BASATA SULLE EVIDENZE: UNA NICCHIA PER I REPORT DI CASI CLINICI**

### *Il ruolo dei case report*

#### NOTE INTRODUTTIVE

Alla maniera di Ippocrate i medici hanno sempre tentato di offrire ai loro pazienti le migliori cure possibili. Per raggiungere questo obiettivo erano necessarie evidenze su cui poter basare le decisioni. Così sono nati l'osservazione e i report di casi clinici.

- I report di casi clinici sono degni di attenzione? Offrono davvero evidenze preziose e sufficienti per prendere decisioni mediche nel campo della prevenzione, delle cure cliniche, delle politiche e dei programmi sanitari?
- Come si adattano al concetto e alla pratica, nuovi e sempre più diffusi, della medicina basata sulle evidenze?
- Che cos'è la medicina basata sulle evidenze?

In medicina e nelle altre scienze sanitarie si è alla costante ricerca della **migliore evidenza** per prevenire o guarire i disturbi fisici, mentali o sociali e promuovere le migliori condizioni di salute possibili. Quale metodo è in grado di diagnosticare più facilmente un problema? Qual è il trattamento più efficace? Che cosa ci consente di formulare la prognosi più accurata e di scegliere azioni appropriate per gli outcome del paziente? Cosa dovremmo dire ai pazienti per aiutarli a condurre una vita il più produttiva e felice possibile? In passato la fede religiosa offriva indicazioni sufficienti agli individui e alle comunità. Oggi non basta più.

L'evidenza di ciò che è bene per l'umanità si è spostata dalle esperienze personali e collettive alle **scienze di base**. Si è creduto che i labo-

ratori potessero offrire tutte le risposte. Patologia, fisiologia, biochimica o genetica sono diventate le chiavi del successo. Più di recente le **nuove tecnologie** nel campo della diagnostica per immagine, della farmacologia, della chirurgia o dell'informazione hanno condotto a importanti progressi. Ultimamente questa ricerca fondamentale è stata valorizzata dalla «**ricerca clinica al letto del paziente**». Così una metodologia delle decisioni cliniche e sanitarie basate su evidenza, probabilità, incertezza, considerazioni economiche, sociali, culturali, politiche ed etiche è stata costituita a partire dalle «evidenze» provenienti dall'interno del laboratorio.

L'epidemiologia e la biostatistica hanno fornito alle scienze sanitarie definizioni rassicuranti, **informazioni quantitative** e la loro interpretazione. In altri campi come la psicologia, la psichiatria e l'assistenza infermieristica, il desiderio di comprendere meglio ciò che sta «dietro ed accanto ai numeri» ha condotto allo sviluppo e all'uso della **ricerca qualitativa**. Oggi la descrizione di casi clinici riflette la nuova tendenza ad integrare ricerca quantitativa e qualitativa nella nostra comprensione della salute e della malattia.

L'osservazione e la descrizione di casi clinici erano un tipo di evidenza di prima linea vecchio quanto la stessa medicina, che ha indotto i clinici a eseguire ricerche più approfondite e a comprendere meglio i problemi sanitari. Hanno rappresentato anche una prima linea delle evidenze nella sanità pubblica: una frequenza insolita di una malattia è spesso segnalata da uno o più casi indice, che devono essere compresi e descritti adeguatamente prima di intraprendere un'indagine dettagliata su una malattia epidemica o su un'altra malattia ad elevata frequenza. Altre «evidenze» sono state raccolte anche dagli studi di frequenza, dalla ricerca eziologica, dai trial clinici, dalle informazioni e dagli interventi epidemiologici sul campo, dagli studi prognostici, dalla sorveglianza dei rischi e delle malattie.

L'identificazione delle migliori evidenze provenienti da tutte queste fonti e il loro uso nel processo decisionale sono diventati gradualmente più strutturati e organizzati. A questo processo è stato dato anche un nome nuovo ed attraente: **medicina basata sulle evidenze** (evidence-based medicine o EBM).<sup>1</sup> I case report clinici sono diventati una componente essenziale di questo nuovo campo.

## CONTESTO STORICO DELLA MEDICINA BASATA SULLE EVIDENZE

Fino alla metà del XIX secolo le uniche fonti delle «evidenze» erano le esperienze personali e dei colleghi, finché «l'evidenza» non è stata

suddivisa in categorie definite più chiaramente.

Una di queste fonti dell'evidenza era rappresentata dagli esami e dai dati di laboratorio che consentivano una migliore comprensione dei meccanismi anatomico-patologici della malattia, della farmacodinamica e delle risposte dell'organismo ai fattori di rischio, all'esposizione e agli interventi terapeutici. In questo campo eccellevano la medicina francese, tedesca e austriaca.

La seconda fonte dell'evidenza derivava dalla sempre più rigorosa definizione, raccolta, analisi ed interpretazione delle informazioni numeriche provenienti da demografia, sanità pubblica e medicina clinica. Notevoli in questo campo il contributo britannico e quello nordamericano. Lavori innovativi come *Uses of Epidemiology*<sup>2</sup> di Morris o *Epidemiology*<sup>3</sup> di MacMahon e Pugh ci hanno colpito ed influenzato.

Inoltre, il modo di pensare nordamericano nel campo degli affari, della finanza, delle operazioni militari, delle scienze sociali, della medicina e di altri settori correlati alla sanità, ha dato luogo ad un modello operativo e decisionale basato su probabilità, incertezza e informazioni incomplete. Il passaggio da una medicina deterministica ad una probabilistica ha continuato ad affermarsi.

Le medicine cinese, giapponese e coreana hanno mantenuto e sviluppato sistemi in cui il meglio della medicina occidentale si combinava con le medicine tradizionali asiatiche, aprendo la strada a una comprensione e una valutazione migliori delle medicine «alternative».

L'approccio metodologico fondamentale di ricavare dal caso le informazioni relative alla malattia, alla sua eziologia e al modo di controllarla è emerso dal campo della sanità pubblica. È noto anche come epidemiologia «shoe leather», ovvero basata su un grosso lavoro «sul campo».

L'epidemiologia clinica,<sup>4,8</sup> nata negli anni Settanta e Ottanta, è l'opposto dell'approccio classico:<sup>9,10</sup> essa usa le informazioni epidemiologiche ricavate dallo studio di gruppi di pazienti e dalla comunità per prendere le migliori decisioni possibili per un singolo paziente.

Specialmente in quest'ultimo settore abbiamo ben presto compreso che una quantità accettabile di dati era utilizzabile soltanto se la qualità era soddisfacente. È stata fondata, allora, la clinimetria<sup>11,12</sup> per stabilire le regole «della produzione, dell'uso e del controllo della qualità» in medicina.

Infine ci si è sempre più interessati all'efficacia (in condizioni paradigmatiche o ideali), all'effettività (nelle condizioni presenti) e all'efficienza (a quale prezzo) delle nostre procedure cliniche e di prevenzio-

ne.

Teoricamente la medicina basata sulle evidenze dovrebbe prendere in considerazione tutte queste fonti storiche e tutte le esigenze di «evidenza», e di fatto, se applicata correttamente, lo fa.

## COS'È L'EVIDENZA?

Secondo il Dizionario Webster,<sup>13</sup> l'«evidenza» può essere definita come:

- qualsiasi fondamento o ragione per la conoscenza o la certezza nella conoscenza;
- prova (immediata o derivata da inferenza);
- fatto o insieme di fatti su cui si basa una prova, una credenza o un giudizio;
- in ambito giuridico, ciò attraverso cui viene stabilito un fatto: diversa dalla *prova*, che è il risultato dell'*evidenza*, e dalla *testimonianza*, che è l'evidenza fornita oralmente.

Quindi, per i nostri scopi, l'«evidenza» può essere considerata come:

- qualsiasi dato o informazione, forte o debole, ottenuto attraverso l'esperienza, la ricerca osservazionale o il lavoro sperimentale (trial). Questi dati o informazioni devono essere pertinenti o alla comprensione del problema (il caso) o alle decisioni cliniche (diagnostiche, terapeutiche o finalizzate alla cura) prese per quel caso.

Secondo Auclair,<sup>14</sup> «*per qualificarsi come base della medicina, l'evidenza dovrebbe possedere due caratteristiche, insieme necessarie e sufficienti: dovrebbe essere costituita da un'osservazione validata da esperti del campo e conferire all'ipotesi (soggettiva) un tale grado di probabilità che è preferibile agire in base ad essa....*».

Un trial clinico controllato randomizzato in cieco multiplo può teoricamente fornire la miglior evidenza causa-effetto (trattamento-guarigione). Tuttavia, questo tipo di studio può essere contrario all'etica, inadatto o inattuabile, nel qual caso vanno preferite altre evidenze. Tutti i medici scoprono ben presto di dover prendere decisioni basate su evidenze di solidità variabile.

Se l'EBM pone l'accento sul lavoro fondato sull'evidenza «miglio-

re», il concetto di «migliore» rappresenta una notevole difficoltà. Nell'epidemiologia molecolare<sup>15 16</sup> o genetica,<sup>17</sup> l'evidenza migliore può essere cercata nella sottile comprensione delle componenti biologiche, dei meccanismi e delle interazioni dei fattori genetici e di altro tipo, relativi al rischio o alla prognosi della malattia. Dal punto di vista concettuale e metodologico dell'epidemiologia clinica, un trial controllato randomizzato in doppio cieco è un'evidenza del successo del trattamento migliore di un case report clinico o di un report di serie di casi.

In effetti molti<sup>18 19</sup> hanno stabilito classificazioni gerarchiche dell'evidenza in base alla sua efficacia. Di solito questi sistemi propongono cinque livelli di evidenza basati sulla capacità dei diversi tipi di studi di stabilire un rapporto causa-effetto tra il trattamento e la guarigione o tra gli agenti nocivi e lo sviluppo della malattia:

- I Trial clinici controllati randomizzati
- II Trial non randomizzati o con importanti errori alfa e beta
- III Studi osservazionali analitici
- IV Confronti multipli riguardanti luoghi o periodi, esperimenti non controllati
- V Opinioni di esperti, studi descrittivi di frequenza, case report, report di serie di casi

La maggior parte delle questioni relative a questo tipo di classificazione dell'evidenza si concentra generalmente sull'applicazione indiscriminata della evidenza migliore a particolari sottogruppi di pazienti.<sup>20</sup> In realtà uno studio di coorte o caso-controllo ben fatto può essere migliore di un trial clinico controllato randomizzato, che sia stato disegnato, eseguito e interpretato in maniera inadeguata.

Al contrario, un semplice report di serie di casi di *Pneumocystis carinii* in omosessuali di sesso maschile, dei report di casi indice della sindrome di immunodeficienza acquisita o un'ipotesi di eziologia virale dell'AIDS basata su un ragionamento associativo a paragone di quella dell'epatite B, sono esempi<sup>14</sup> in cui queste «evidenze di basso livello» sono sufficienti a cambiare ed ampliare il follow-up dei pazienti, a definire una nuova entità patologica o a considerarne infettività e modalità di trasmissione.

Nel caso di un argomento nuovo, i report di casi singoli sono spesso l'unica evidenza disponibile in assenza di trial clinici più importanti. Per esempio, se una nuova terapia genetica viene sperimentata per la prima volta a un costo annuale di 100 000 dollari a persona, nonostante le considerazioni etiche e la difficoltà di produrre la modalità di trattamento, un

trial clinico *lege artis* potrebbe non essere possibile per qualche tempo.

In questo senso l'evidenza che emerge dai report di casi clinici dev'essere considerata potenzialmente sufficiente senza essere necessariamente la «migliore». Tuttavia, i report di casi clinici sono senza dubbio sempre la prima linea dell'evidenza al letto del paziente!

L'evidenza proveniente da studi originali è raramente omogenea nella letteratura e possono essere presentati risultati contraddittori. La seconda fonte dell'evidenza è allora, necessariamente, uno «studio degli studi», cioè meta-analisi,<sup>21 23</sup> revisioni sistematiche<sup>24</sup> e integrazione dei dati disponibili per un determinato problema come accadeva originariamente in psicologia e in pedagogia. La medicina ha adottato, adattato e ulteriormente sviluppato questa ricerca dell'evidenza.

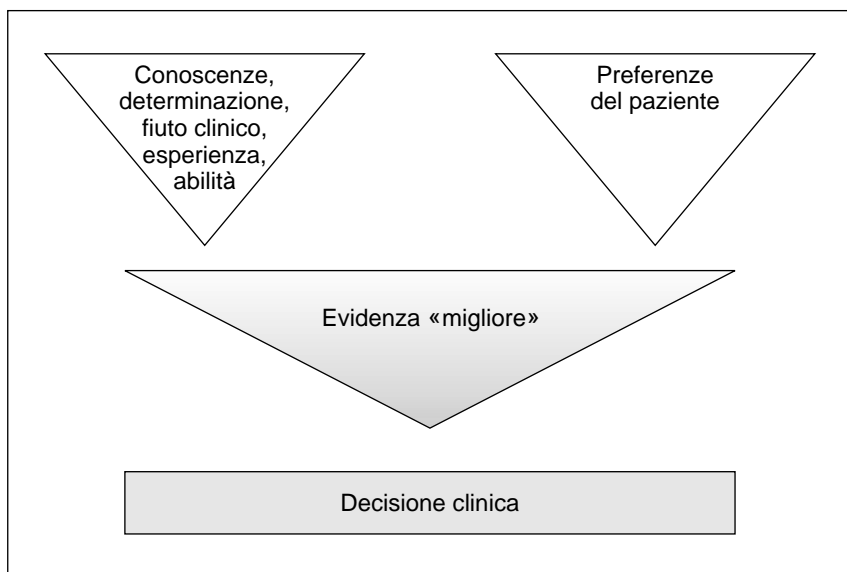
In medicina abbiamo definito la meta-analisi come «... una valutazione e una sintesi sistematiche, organizzate e strutturate di un problema di interesse, basate sui risultati di molti studi indipendenti di quel problema (causa della malattia, effetto del trattamento, metodo diagnostico, prognosi, ecc.)».<sup>21 10</sup> In questo «studio epidemiologico dei risultati degli studi» prima viene valutata la qualità degli studi (meta-analisi qualitativa) e poi vengono integrati statisticamente i risultati numerici (meta-analisi quantitativa) per stabilire se un trattamento funziona o se è dannoso alla salute.

Nell'EBM l'evidenza migliore si combina con altre componenti del processo decisionale clinico;<sup>25 26</sup> essa può e deve includere la competenza clinica individuale, le conoscenze delle scienze di base e le preferenze e i valori del paziente. Attualmente, a molti dei quesiti connessi con questo processo è stata data una risposta solo parziale.<sup>27</sup> Quali conoscenze ed esperienze cliniche sono pertinenti? Quali criteri consentono di combinare esperienza ed evidenza? Quali criteri favoriscono l'esperienza rispetto all'evidenza o viceversa? Come dovrebbero essere valutate l'esperienza e l'evidenza? Esistono diagrammi di flusso che organizzano nel tempo e nello spazio le fasi necessarie per combinare evidenza ed esperienza?

Se definire la natura della evidenza migliore è problematico, è realmente possibile afferrare esattamente il concetto di medicina basata sulle evidenze? L'evidenza migliore agisce come un «filtro» in medicina, nei termini esposti nella figura 2.1?

## COS'È LA MEDICINA BASATA SULLE EVIDENZE?

L'EBM organizza e struttura le decisioni mediche come già fanno, ma in modo diverso, l'analisi decisionale o l'analisi costo-efficacia. La tabella 2.1



**Figura 2.1** • Filtro dell'evidenza migliore (Fonte: riferimento bibliografico 27)

chi pienamente alla **Sanità pubblica basata sulle evidenze** (evidence-based public health - EBPH).<sup>27</sup> Indica anche le fasi necessarie per entrambe.

L'EBM, per l'enfasi attribuita all'evidenza, è l'opposto delle medicine non ufficiali, alternative o complementari, raggruppate da Cocker<sup>28</sup> nella categoria della «**medicina basata sulle pretese**», cioè «le cose stanno così perché lo dico io! Evidenze? Suvvia! È ovvio!...».

Una delle conseguenze logiche del concetto di EBM è la **sanità basata sulle evidenze**, cioè «...una disciplina centrata su decisioni basate sull'evidenza relativamente a singoli pazienti, gruppi di pazienti o popolazioni, che possono manifestarsi come programmi di spesa o gestione basati sulle evidenze».<sup>29</sup>

Per le decisioni sanitarie, Stevens<sup>30</sup> propone qualcosa di più di un approccio basato sulle evidenze, attraverso un **servizio sanitario basato sulle conoscenze**: «...le decisioni sanitarie (relative a un paziente o a una popolazione) devono essere basate su evidenze fondate sulla ricerca, relative alle conseguenze del trattamento, **rafforzate** dall'uso intelligente di informazioni più ampie, per esempio su risorse finanziarie, flussi dei pazienti e politica sanitaria...».

**TABELLA 2.1** - DEFINIZIONE E FASI DELLA MEDICINA BASATA SULLE EVIDENZE  
E DELLA SANITÀ BASATA SULLE EVIDENZE

<b>MEDICINA BASATA SULLE EVIDENZE</b>	<b>SANITÀ PUBBLICA BASATA SULLE EVIDENZE (EVIDENCE-BASED PUBLIC HEALTH - EBPH)</b>
<p><b>Definizione</b></p> <p>Il processo sistematico di reperimento, valutazione e uso dei risultati della ricerca contemporanea come base per le decisioni cliniche</p> <p><b>oppure</b></p> <p>L'uso scrupoloso, esplicito e giudizioso della migliore evidenza disponibile nel prendere decisioni relative alla cura di singoli pazienti</p>	<p><b>Definizione</b></p> <p>Il processo sistematico di reperimento, valutazione e uso dei risultati della ricerca contemporanea, clinica e di comunità, come base per le decisioni nella sanità pubblica</p> <p><b>oppure</b></p> <p>L'uso scrupoloso, esplicito e giudizioso della migliore evidenza disponibile nel prendere decisioni relative alla cura di comunità e popolazioni nel campo della protezione della salute, della prevenzione delle malattie e del mantenimento e miglioramento della salute (promozione della salute)</p>
<p><b>Fasi della sua applicazione</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formulare un quesito chiaro relativo a un problema del paziente a cui deve essere data risposta</li> <li>• Ricercare nella letteratura articoli pertinenti ed esplorare altre fonti di informazione</li> <li>• Valutare criticamente le evidenze (informazioni fornite dalla ricerca originale o dalla sintesi di ricerche, cioè revisioni sistematiche e meta-analisi)</li> <li>• Selezionare le evidenze migliori o i risultati utili per la decisione clinica</li> <li>• Collegare l'evidenza con l'esperienza, le conoscenze e la pratica cliniche e con i valori e le preferenze del paziente</li> <li>• Applicare i risultati utili alla pratica clinica</li> <li>• Valutare questa applicazione e il comportamento generale del medico che applica l'EBM</li> <li>• Insegnare ad altri come si pratica l'EBM</li> </ul>	<p><b>Fasi della sua applicazione</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formulare un quesito chiaro relativo a un problema di sanità pubblica</li> <li>• Ricercare le evidenze</li> <li>• Valutare le evidenze</li> <li>• Selezionare l'evidenza migliore per una decisione di sanità pubblica</li> <li>• Collegare l'evidenza con l'esperienza, le conoscenze e la pratica della sanità pubblica e con i valori e le preferenze della comunità</li> <li>• Applicare le evidenze utili nella prassi della sanità pubblica (politiche e programmi)</li> <li>• Valutare queste applicazioni e il comportamento generale del medico che applica l'EBPH</li> <li>• Insegnare ad altri come si pratica l'EBPH</li> </ul>
<p><b>Suo obiettivo: la miglior gestione possibile della salute e della malattia nei singoli pazienti</b></p>	<p><b>Suo obiettivo: la miglior gestione possibile della salute, della malattia e dei loro fattori determinanti a livello di comunità</b></p>

L'EBM va vista come un processo in continua evoluzione per tenere il passo con i rapidi progressi dell'esperienza e della ricerca nelle scienze sanitarie. Per esempio, l'aspirina può in un primo momento essere considerata l'analgescico e/o l'antipiretico di scelta per alcuni pazienti; tuttavia, in seguito, a causa dei suoi effetti indesiderati, può essere sostituita dal paracetamolo.

L'EBM ha circa dieci anni e fin dagli inizi è stata oggetto di una serie sempre più numerosa di articoli nel *Journal of the American Medical Association (JAMA)*.<sup>29-54</sup> La teoria e la pratica dell'EBM compaiono in un «libretto rosso»<sup>55</sup> (ora «libretto azzurro»<sup>56</sup>) e in altre preziose monografie.<sup>57-59</sup> Sono stati delineati i criteri della ricerca dell'evidenza,<sup>60</sup> se ne sono occupati brevi articoli introduttivi<sup>61-63</sup> e sono stati anche creati appositi programmi di training.<sup>64</sup>

Sono state lanciate diverse nuove riviste quali *Evidence Based Medicine*, *ACP Journal Club* (American College of Physicians' Journal Club), *Evidence-Based Nursing* e *Evidence-Based Mental Health*. I lettori di lingua francese hanno a disposizione *EBM Journal*, *Evidence-Based-Medicine. Relier la Recherche aux Pratiques. Édition française* (una rivista dell'American College of Physicians e del gruppo editoriale BMJ).

L'approccio basato sulle evidenze si è esteso ed è stato applicato anche ad altre specialità e campi quali:

- medicina e sanità di comunità<sup>29 65-69</sup>
- salute pubblica<sup>27 70-77</sup>
- promozione della salute<sup>78</sup>
- chirurgia<sup>79 80</sup>
- medicina di urgenza<sup>81 82</sup>
- medicina ospedaliera,<sup>83</sup> medicina generale,<sup>84</sup> medicina di famiglia,<sup>85 86</sup> assistenza di base<sup>87 88</sup>
- servizi di salute mentale<sup>89</sup> e psichiatria<sup>90</sup>
- medicina psicosomatica<sup>91</sup>
- ostetricia e ginecologia<sup>92</sup>
- neurologia<sup>93</sup>
- biochimica clinica<sup>98</sup>
- radiologia diagnostica<sup>99</sup>
- terapia coronarica<sup>100</sup>
- pediatria<sup>101-103</sup>
- otorinolaringoiatria<sup>104</sup>
- medicina geriatrica<sup>105</sup>

- epatologia<sup>106</sup>
- audiologia<sup>107</sup>
- medicina di laboratorio<sup>108</sup>
- cure oncologiche<sup>109</sup>
- anesthesiologia<sup>110 111</sup>
- epidemiologia ospedaliera (controllo delle infezioni)<sup>112</sup>
- gastroenterologia<sup>113</sup>
- medicina interna<sup>114</sup>
- scienze e medicina dello sport<sup>115</sup>
- oftalmologia<sup>116</sup>

e ad altre scienze sanitarie oltre agli ambiti medici sopra menzionati, quali odontoiatria,<sup>117-120</sup> assistenza infermieristica<sup>121-123</sup> e agopuntura.<sup>124</sup>

I pareri e le opinioni sull'EBM non sono ancora unanimi. Per esempio, lo stesso articolo introduttivo<sup>117</sup> sull'EBM ha suscitato i seguenti commenti, stralciati da lettere al direttore:

*«L'articolo... potrebbe essere il più importante articolo scientifico che io abbia mai letto nella mia vita...»*<sup>125</sup>

ma anche

*«...In tutta franchezza, questo è il più capzioso e inutile ciarpame in cui mi sia imbattuto da quando mi sono specializzato in odontoiatria».*<sup>126</sup>

Come spesso accade la verità sta nel mezzo, così come possiamo constatare attraverso la letteratura e l'esperienza vissuta.

Il crescente consenso sull'EBM, intesa come nuovo modo di ragionare e prendere decisioni in medicina, è inevitabilmente accompagnato da **critiche e richieste di cautela**, già esaminate altrove<sup>27</sup> e che ancora vengono avanzate.<sup>20 80 127-142</sup> In sostanza, queste critiche chiedono un uso non dogmatico dell'EBM, intesa come sostituto di qualsiasi altro aspetto della medicina, e la sua integrazione con le «antiche tradizioni»<sup>127 86</sup> della medicina, delle scienze di base, dei valori individuali del paziente o di quelli sociali (della comunità).<sup>140</sup>

In realtà, l'EBM dovrebbe tener conto dello spettro clinico, del gradiente, della stratificazione clinimetrica e delle caratteristiche prognostiche della malattia.<sup>20</sup>

Le raccomandazioni e le linee-guida possono essere formulate solo quando le caratteristiche individuali sono compatibili con quelle della ricerca e della sintesi. Collegare le evidenze provenienti da studi di gruppi con il significato dell'evidenza per uno specifico paziente<sup>85</sup> rappresenta ancora una grande sfida.<sup>85 86</sup> L'applicazione dell'EBM al singolo paziente è una premessa irrinunciabile dei suoi ulteriori sviluppi.

I trial controllati randomizzati, considerati come una delle migliori fonti di evidenza dei rapporti causa-effetto, non possono rispondere a tutti i quesiti clinici. Per ragioni etiche e tecniche,<sup>129 134</sup> questi studi non sono sempre fattibili.

L'EBM ha una portata più ampia del trattamento basato sulle evidenze. La ricerca qualitativa,<sup>143 144</sup> gli studi osservazionali, descrittivi e analitici,<sup>145 146</sup> la diagnosi,<sup>147 148</sup> lo screening,<sup>149 151</sup> la prognosi o l'etica<sup>152-154</sup> pongono ulteriori sfide in termini di utilità e uso giustificato dell'EBM. Questi ambiti, come pure la ricerca sull'efficacia del trattamento vanno ulteriormente sviluppati e i medici dovrebbero ricevere una formazione specifica in tutti questi settori.<sup>155-157</sup>

Perché l'EBM presenta tutte queste difficoltà? Possiamo concordare con l'affermazione di Kernick<sup>132</sup> secondo la quale *«le decisioni nella vita si basano su di un continuum cognitivo. Legata al letto cardiologico, la malattia cardiaca finisce per sottomettersi alle statistiche inferenziali. Ma i pazienti vanno e vengono: nel mondo reale dove i tentativi di imporre una razionalità spuria a un processo irrazionale non sempre hanno successo; dove le strutture sono molto complesse e non è possibile identificare una soglia definita per la diagnosi di malattia; dove le decisioni sono basate sull'esperienza passata, sulle aspettative future e sulle complesse interrelazioni umane; dove i medici e i pazienti hanno le loro storie personali (e i propri valori e priorità!); dove le scale temporali vanno al di là del trial più lungo; e dove i meccanismi della povertà sono la più grande delle malattie...»*.

Superate le barriere e costruiti i ponti,<sup>158</sup> l'EBM rimane un'importante e gratificante esperienza per i pazienti, i loro medici e i responsabili della pianificazione e della gestione della loro salute.

**La filosofia e la pratica emergente dell'EBM**, come anche la relativa descrizione dei casi clinici, si possono riassumere in questo modo:

- L'«evidenza» si basa su osservazioni della vita reale.
- L'«evidenza» non è una decisione in sé, ma una buona evidenza è necessaria per prendere buone decisioni.
- L'evoluzione dall'esperienza consuetudinaria e «debole» all'esperienza basata sulle evidenze non è stata ancora compiuta a livello generale.
- Un numero maggiore di evidenze non significa necessariamente una pratica maggiore dell'EBM.
- Ricerca clinica significa osservazioni cliniche *sistematiche*.
- La ricerca clinica evolve da una raccolta, un'analisi, un'interpretazione, un uso dei dati e un'informazione non sistematici a un *approccio integrato* e sistematico.
- L'EBM riguarda innanzitutto il modo di pensare. L'uso del computer e il ricorso alle tecnologie dell'informazione sono esclusivamente strumenti di supporto.
- L'EBM riflette un cambiamento deterministico/probabilistico nell'odierno paradigma della medicina che ha a che fare con l'incertezza. L'EBM è un'evoluzione più che una rivoluzione.
- Con l'EBM l'epidemiologia clinica è alla portata di tutti i professionisti della sanità nel mondo attuale basato sull'informazione.
- I cambiamenti nel modo di pensare, non i manuali, influenzano il modo in cui viene praticata la medicina.
- È necessario applicare l'EBM a un numero maggiore di casi. Qualche seminario *ad hoc* non basta.
- L'EBM si presta perfettamente all'insegnamento orientato ai problemi e/o ai sistemi.
- La padronanza dell'EBM non sostituisce l'esperienza e le abilità cliniche, ma le organizza, le amplia e le completa.
- Come la riforma basata sul rapporto Flexner\* fece evolvere la medicina dall'uso erratico dell'esperienza e delle supposizioni istruite alle sue moderne basi scientifiche, così il movimento dell'EBM è considerato un altro cambiamento contemporaneo nel modo di praticare la medicina.
- Si deve stabilire un efficace equilibrio tra le decisioni amministrative, autorevoli e autoritarie da una parte e i giudizi di qualità basati sulle evidenze e la loro applicazione dall'altra.

Per quanto concerne **le applicazioni dei casi clinici**:

- Nelle situazioni basate sul caso vi sarà un numero crescente di collegamenti tra l'identificazione di un modello e un approccio sistematico basato sulle evidenze.
- Va superata la condizione minoritaria del lavoro con i casi clinici, come è già stato fatto nelle ricerche più conclusive basate su osservazioni di casi singoli o multipli.

---

\* Il dottor Abraham Flexner (1910) scrisse un rapporto che aprì la strada al radicale miglioramento dell'insegnamento e della pratica della medicina in Nordamerica.

Vanno ricordate alcune **contrapposizioni nel concetto di EBM** (cioè «una cosa non significa un'altra»):

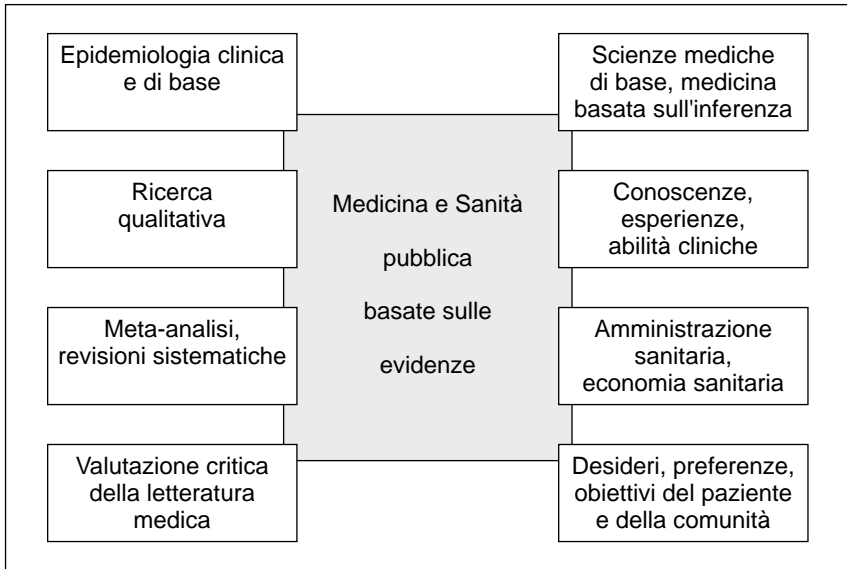
- L'uso dei computer e dei database vs. il modo in cui questi strumenti sono utilizzati e il modo in cui si traggono conclusioni sui problemi.
- L'istinto e il pensiero vs. il lavoro con le evidenze e il processo decisionale basati sulla migliore evidenza disponibile.
- Gli studi «primari» su rischio, diagnosi, trattamento, prognosi o decisioni vs. studi «integrativi» con revisioni sistematiche, linee-guida cliniche, algoritmi e altre guide cliniche incentrati sulla prevenzione e le cure più efficienti, effettive ed efficaci nell'intero processo terapeutico e di gestione di singoli pazienti e di gruppi di individui.

## COSA RISERVA IL FUTURO?

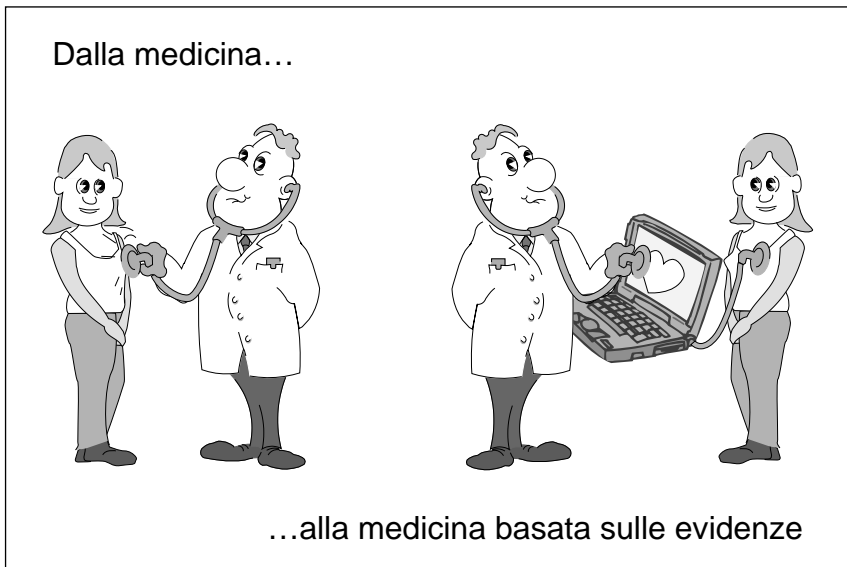
L'EBM è un argomento che molti luminari si compiacciono di odiare; ciò nondimeno è destinata a durare, poiché vi sarà sempre la necessità in medicina di trovare la sfuggente «evidenza migliore».

Quale futuro per l'EBM?

- Non deve diventare una «medicina da libro di ricette».<sup>159</sup>
- Si baserà su una sorveglianza sempre più complessa delle evidenze come nel caso della Cochrane Collaboration.<sup>160</sup>
- Per avere successo dovrà integrare elementi provenienti dai diversi campi della medicina e della sanità pubblica (vedi figura 2.2).<sup>27</sup>
- Supererà la difficoltà di applicare le migliori evidenze a singoli pazienti rendendoli parte integrante del processo decisionale.<sup>161-163</sup>
- Si dovrà sempre più rendere conto delle decisioni dell'EBM nelle aule di tribunale.<sup>164 165</sup>
- Sarà sempre più considerata come una competenza.<sup>166</sup>
- Il suo successo dovrebbe essere valutabile e valutato.<sup>167</sup>
- Dovrebbe essere «venduta» come «medicina dal volto umano» malgrado le sue notevoli componenti tecnicamente sofisticate, come il recupero delle informazioni e la sintesi delle ricerche (meta-analisi). Quindi, si conquisterà un posto tra il lavoro clinico al letto del paziente e l'analisi e il processo decisionali<sup>169</sup> (vedi figura 2.3).
- Sarà sempre più usata dai responsabili della politica sanitaria.<sup>167</sup>



**Figura 2.2** • Medicina basata sulle evidenze e Sanità pubblica basata sulle evidenze: un connubio ambiguo? (Fonte: riferimento bibliografico 27)



**Figura 2.3** • La sfida dell'EBM (Fonte: riferimento bibliografico 168)

Il futuro dell'EBM è offuscato dalla realtà delle condizioni attuali della medicina,<sup>170</sup> che nello stesso tempo sono la sua ragion d'essere. Alcune cause di questa situazione sono degne di attenzione:

- azioni che non sempre tengono conto dei progressi scientifici;
- mancanza di coerenza e di obiettività degli osservatori;
- frequente omissione di particolari clinici decisivi nella costruzione delle evidenze e nel processo decisionale;
- autoritarismo delle «autorità»;
- eccessive generalizzazioni della ricerca e dell'esperienza su fenomeni con spettro clinico, gradiente e prognosi limitati.

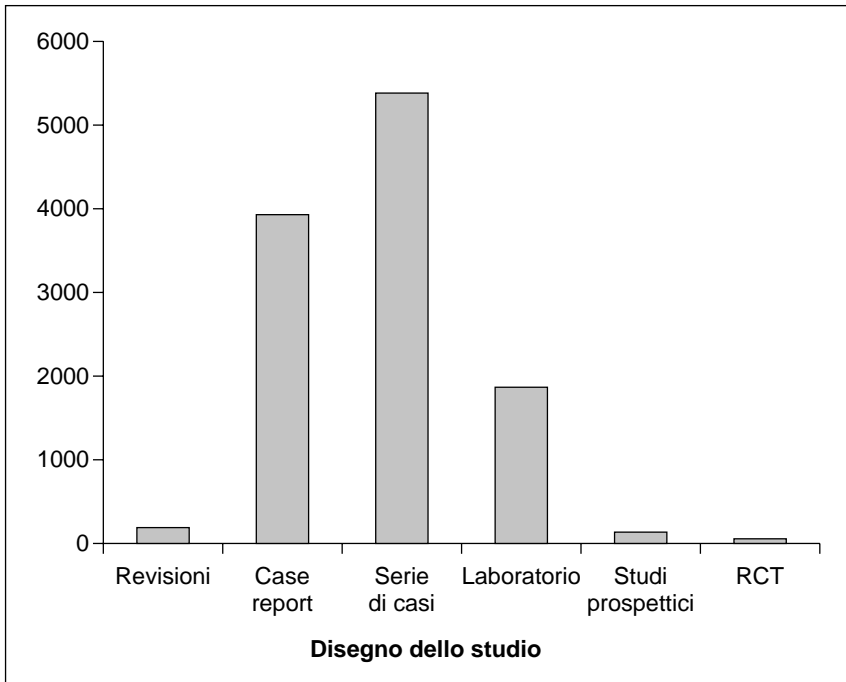
#### I CASE REPORT CLINICI HANNO UN RUOLO NEL PRESENTE E NEL FUTURO DELL'EBM?

Certamente. Per quanto modesto possa essere il loro contributo in termini di evidenze, i case report rimangono comunque una fonte frequente di evidenze. In effetti, numerose specialità, tra cui la microbiologia clinica, la psichiatria e la chirurgia, dipendono molto dai case report. La figura 2.4 mostra l'importanza dei case report e dei report di serie di casi nei testi fondamentali di chirurgia pediatrica<sup>171</sup> nel periodo compreso tra il 1996 e il 1997. Sono stati il punto di partenza per l'esperienza clinica e la ricerca più avanzata.

In termini di EBM, un report di caso clinico può essere considerato da due diversi punti di vista:

- è una fonte di evidenze;
- un approccio basato sulle evidenze e la stessa evidenza sono necessari nell'interpretazione del caso e nella sua gestione clinica.

Il primo punto di vista conduce allo sviluppo di un «**report basato sulle evidenze**». Per esempio, in un caso di travaglio stimolato, con conseguente rottura dell'utero e morte del feto, Vause e Macintosh<sup>172</sup> hanno sottoposto a revisione le evidenze correlate all'uso di prostaglandine e di ossitocina attendendo o provocando il travaglio in pazienti con precedente taglio cesareo. Le evidenze sono state raccolte da trial controllati randomizzati, studi di coorte non randomizzati e studi caso-controllo. Le evidenze per sostenere lo **sviluppo di una «linea-guida al di là del caso»** sulla decisione di indurre o no il parto con prostaglandine



**Figura 2.4** • Importanza dei case report e dei report di serie di casi: un esempio dalla letteratura fondamentale di chirurgia pediatrica, 1996-1997 (Fonte: riferimento bibliografico 171)

in pazienti sottoposte precedentemente a taglio cesareo non erano sufficienti. Tuttavia, il vantaggio aggiuntivo dell'esperienza di questo caso è stata l'apertura ad un approccio medico basato sulle evidenze nel dipartimento clinico.

In relazione al secondo punto di vista, Browman<sup>173</sup> mostra come possono e devono essere utilizzate le evidenze in un singolo caso di cancro della prostata. Un trattamento con bifosfonati e un'opzione ormoni/radioterapia furono discussi con un paziente consapevole sulla base delle evidenze disponibili e delle preferenze del paziente. **In questo caso particolare fu cercata una soluzione individualizzata basata sulle evidenze.** Una decisione clinica ragionevole fu presa dal paziente in una situazione di evidenza indiretta del beneficio che sarebbe stata insufficiente per sostenere la stessa decisione in termini di politica sanitaria al di là del caso.

I case report possono andare ben al di là dell'esperienza del singolo paziente. Vandenbroucke<sup>174 175</sup> sottolinea opportunamente che i case report possono contribuire alle descrizioni di nuove malattie e formulare le prime ipotesi sull'eziologia e il riconoscimento degli effetti collaterali, sui meccanismi della malattia, la terapia e la prognosi. Contribuiscono ad assicurare la qualità della terapia, suggerendo «cosa fare per non ripetere lo stesso errore». Come strumento didattico indicano ai giovani clinici come devono pensare.

In molti campi della medicina specialistica (chirurgia, microbiologia clinica, tossicologia, psichiatria, genetica, traumatologia, medicina di urgenza o medicina del lavoro) i casi sono rari e i trial clinici non possono sempre essere eseguiti per motivi tecnici, economici e/o etici. Quindi i case report diventano una parte importante dell'evidenza.

Come per l'uso delle evidenze nel processo decisionale in uno specifico caso clinico, anche nello sviluppo della medicina basata sulle evidenze e della gestione e descrizione di casi clinici, è necessaria, a questo punto, una maggior esperienza proveniente da un uso più ampio della gestione di casi basata sulle evidenze.

Il report di un caso clinico può essere visto secondo Enkin e Jadad<sup>176</sup> come un «aneddoto», cioè una concisa descrizione di qualche episodio, un breve racconto interessante o divertente.<sup>13</sup> Ciò non significa, tuttavia, che un report di caso clinico sia necessariamente aneddótico! Anche i racconti seri, che completano sforzi anche più seri, richiedono regole ben definite, come si vedrà nelle pagine seguenti.

## BIBLIOGRAFIA

1. Evidence-Based Medicine Working Group (Guyatt G et al.). Evidence Based Medicine. A new approach to teaching practice of medicine. JAMA 1992; 268:2420-5.
2. Morris JN. Uses of epidemiology. Edinburgh and London: Livingstone, 1967.
3. MacMahon B, Pugh TF. Epidemiology. Principles and methods. Boston: Little, Brown, 1970.
4. Roberts CJ. Epidemiology for clinicians. Tunbridge Wells: Pitman Medical, 1977.
5. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical epidemiology - the Essentials. Baltimore: Williams & Wilkins, 1982.
6. Sackett DL, Haynes RB, Tugwell PX. Clinical epidemiology. A basic science for clinical practice. Boston: Little, Brown, 1984.

7. Feinstein AR. Clinical epidemiology. The architecture of clinical research. Philadelphia: WB Saunders, 1985.
8. Jenicek M, Cl  roux R. Epid  miologie clinique. Clinim  trie (Clinical epidemiology. Clinimetrics.) St. Hyacinthe and Paris: EDISEM and Maloine, 1985.
9. A Dictionary of Epidemiology. (Last JM, ed.) Third Edition. New York, Oxford, Toronto: Oxford University Press, 1995.
10. Jenicek M. Epidemiology. The logic of modern medicine. Montreal: EPIMED International, 1995.
11. Feinstein AR. An additional science for clinical medicine: IV. The development of clinimetrics. *Ann Intern Med* 1983; 99:843-8.
12. Feinstein AR. Clinimetrics. New Haven: Yale University Press, 1987.
13. New illustrated Webster's Dictionary of the English Language. New York: PAMCO Publishing Company, 1992.
14. Auclair F. On the nature of evidence. *Annals RCPSC* 1999; 32:453-5.
15. Loomis D, Wing S. Is molecular epidemiology a germ theory for the end of the twentieth century? *Int J Epidemiol* 1990; 19:1-3.
16. Perera FP, Weinstein BI. Molecular epidemiology and carcinogen-DNA adduct detection: New approaches to studies of human cancer causation. *J Chronic Dis* 1982; 35:581-600.
17. Schull WJ, Weiss KM. Genetic epidemiology: four strategies. *Epidemiol Rev* 1980; 2:1-18.
18. The Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The Canadian guide to clinical preventive health care. Ottawa: Health Canada, 1994.
19. Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations. *Can J Cardiol* 1993; 9:487-9.
20. Feinstein AR, Horwitz RI. Problems in the «evidence» of «Evidence-Based Medicine». *Am J Med* 1997; 103:529-35.
21. Jenicek M. Meta-analysis in medicine. Where we are and where we want to go. *J Clin Epidemiol* 1989; 42:35-44.
22. Pettiti DB. Meta-analysis, decision analysis, and cost-effectiveness analysis. Methods of quantitative synthesis in medicine. Monographs in epidemiology and biostatistics. Volume 24. New York and Oxford: Oxford University Press, 1994.
23. Jenicek M. M  ta-analyse en m  decine.   valuation et synth  se de l'information clinique et   pid  miologique. (Meta-analysis in medicine. Evaluation and synthesis of clinical and epidemiological information.) St. Hyacinthe and Paris: EDISEM and Maloine, 1987.
24. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: Synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med* 1997; 126:376-80.
25. Rosenberg W, Donald A. Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. *BMJ* 1995; 310:1122-6.
26. Sackett DL, Rosenberg WMC, Muir Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312:71-2.

27. Jenicek M. Epidemiology, evidence-based medicine, and evidence-based public health. *J Epidemiol* 1997; 7:187-97.
28. Cocker J, Henry VIII and I. Stitches 1999; Number 92: 76-8.
29. Muir Gray JA. Evidence-based healthcare. How to make health policy and management decisions. New York: Churchill Livingstone, 1997.
30. Stevens A. A knowledge-based health service: how do the new initiatives work? *J Roy Soc Med* 1998; 91 (Suppl 35):26-31.
31. Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. *JAMA* 1993; 270:2093-5.
32. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results valid? *JAMA* 1993; 270:2598 -601. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994; 271:59-63.
33. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL for the Evidence-Based Medicine 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. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *Idem*: 703-7.
34. Levine M, Walter S, Lee H, Haines T, Holbrook A, Moyer V for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. *JAMA* 1994; 271:1615-9.
35. Laupacis A, Wells G, Richardson S, Tugwell P for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. *JAMA* 1994; 272:234-7.
36. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA* 1994; 272:1367-71.
37. Richardson SW, Detsky AS for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid? *JAMA* 1995; 273:1292-5. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1995; 273:1610-3.
38. Hayward RSA, Wilson MC, Tunis SR, Bass EB, Guyatt G for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid? *JAMA* 1995; 274:570-4.
39. Wilson MC, Hayward SA, Tunis SR, Bass EB, Guyatt G for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients? *JAMA* 1995; 274:1630-2.

40. Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Cook RJ for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA* 1995; 274:1800-4.
41. Naylor CD, Guyatt GH for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. *JAMA* 1996; 275:554-8.
42. Naylor CD, Guyatt GH for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. XI. How to use an article about a clinical utilization review. *JAMA* 1996; 275:435-9.
43. Guyatt GH, Naylor CD, Juniper E, Heyland DK, Jaeschke R, Cook DJ for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. XII. How to use articles about health-related quality of life. *JAMA* 1997; 277:1232-7.
44. Drummond MF, Richardson SW, O'Brien BJ, Levine M, Heyland D for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice. A. Are the results of the study valid? *JAMA* 1997; 277:1552-7.
45. O'Brien BJ, Heyland D, Richardson WS, Levine M, Drummond MF for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. XIII. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1997; 277:1802-6.
46. Dans AL, Dans LF, Guyatt GH, Richardson S for the Evidence-Based medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. XIV. How to decide on the applicability of clinical trial results to your patient. *JAMA* 1998; 279:545-9.
47. Richardson WS, Wilson MC, Guyatt GH, Cook DJ, Nishikawa J for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. XV. How to use an article about disease probability for differential diagnosis. *JAMA* 1999; 281:1214-9.
48. Guyatt GH, Sinclair J, Cook DJ, Glasziou P for the Evidence-Based medicine Working Group and the Cochrane Applicability Methods Working Group. Users' guides to the medical literature. XVI. How to use a treatment recommendation. *JAMA* 1999; 281:1836-43.
49. Barratt A, Irwig L, Glasziou P, Cumming RG, Raffle A, Hicks N, Muir Gray JA, Guyatt GH for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. XVII. How to use guidelines and recommendations about screening. *JAMA* 1999; 281:2029-34.
50. Randolph AG, Haynes RB, Wyatt JC, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. XVIII. How to use an article evaluating the clinical impact of a computer-based clinical decision support system. *JAMA* 1999; 282:67-74.

51. Bucher HC, Guyatt GH, Cook DJ, Holbrook A, McAlister FA for the Evidence-Based Medicine Working Group. XIX. Applying clinical trial results. A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. *JAMA* 1999; 282:771-8.
52. McAlister FA, Laupacis A, Wells GA, Sackett DL for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. XIX. Applying clinical trial results. B. Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect. *JAMA* 1999; 282:1371-7.
53. McAlister FA, Straus SE, Guyatt GH, Haynes RB for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. XX. Integrating research evidence with the care of the individual patient. *JAMA* 2000; 283:2829-36.
54. Hunt DL, Jaeschke R, McKibbin KA for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. XXI. Using electronic health information resources in evidence-based practice. *JAMA* 2000; 283:1875-9.
55. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM. New York: Churchill Livingstone, 1997.
56. Sackett DL, Straus SE, Richardson SW, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM. Second edition. Edinburgh and London: Churchill Livingstone, 2000.
57. Dixon RA, Munro JF, Silcocks PB. The evidence based medicine workbook. Critical appraisal for clinical problem solving. Oxford: Butterworth Heinemann, 1997.
58. Evidence-based practice. Daves M et al., eds. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999.
59. Achieving evidence based practice. Hamer S, Collinson G, eds. Edinburgh: Bailliere Tindall, 1999.
60. McKibbin KA, Marks S, Eady A. PDQ evidence-based principles and practice. Hamilton: BC Decker Inc., 1999.
61. Bigby M. Evidence-based medicine in a nutshell. A guide to finding and using the best evidence in caring for patients. *Arch Dermatol* 1998; 134:1609-18.
62. Etminan M, Wright JM, Carleton BC. Evidence-based pharmacotherapy: review of basic concepts and applications in clinical practice. *Ann Pharmacother* 1998; 32:1193-200.
63. Green L. Using evidence-based medicine in clinical practice. *Oncology* 1998; 25:391-400.
64. Greenhalgh T, Donald A. Evidence based health care workbook: understanding research. For individual and group learning. London: BMJ Books, 2000.
65. Evidence-Based Care Resource Group (Oxman AD, principal coauthor). Evidence-based care: 1. Setting priorities: How important is the problem?

- CMAJ 1994; 150:1249-54. 2. Setting guidelines: How should we manage the problem? Idem:1417-23. 3. Measuring performance: How are we managing this problem? Idem:1575-9. 4. Improving performance: How can we improve the way we manage this problem? Idem:1793-6. 5. Lifelong learning: How can we learn to be more effective? Idem: 1971-3.
66. Reerink E, Walshe K. Evidence-based healthcare: a critical appraisal. *J Roy Soc Med* 1998; 91 Suppl 35:1.
  67. Firth-Cozens J. Healthy promotion: changing behaviour towards evidence-based health care. *Qual Health Care* 1997; 6 (4):205-11.
  68. Michaud G, McGowan JL, van der Jagt R, Wells G, Tugwell P. Are therapeutic decisions supported by evidence from health care research? *Arch Intern Med* 1998; 158:1665-8.
  69. Chalfin DB. Evidence-based medicine and cost-effectiveness analysis. *Crit Care Clinics* 1998; 1(No 3):525-37.
  70. Lohr KN, Eleazer K, Mauskopf J. Health policy issues and applications for evidence-based medicine and clinical practice guidelines. *Health Policy* 1998; 46:1-19.
  71. Frater A. Quality of care in developing countries: relevance and reality. *Qual Health Care* 1997; 6:179-80.
  72. Harries U, Elliott H, Higgins A. Evidence-based policy-making in the NHS: exploring the interface between research and the commissioning process. *J Public Health Med* 1999; 21:29-36.
  73. Dickersin K, Manheimer E. The Cochrane Collaboration: evaluation of health care and services using systematic reviews of the results of randomized clinical trials. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41:15-31.
  74. Aveyard P. Evidence-based medicine and public health. *J Eval Clin Pract* 1997; 3:139-44.
  75. Wagner M. The public health versus clinical approaches to maternity services: the emperor has no clothes. *J Public Health Policy* 1998; 19:25-35.
  76. Glasziou P, Longbottom H. Evidence-based public health practice. *Aust N Z J Public Health* 1999; 23:436-40.
  77. Brownson RC et al. Evidence-based decision making in public health. *J Public Health Manag Pract* 1999; 5:86-97.
  78. Perkins ER, Simnett I, Wright L, eds. Evidence-based health promotion. Chichester and New York: John Wiley, 1999.
  79. Black N. Evidence-based surgery: A passing fad? *World J Surg* 1999; 23: 789-93.
  80. Gordon TA, Cameron JL, eds. Evidence-based surgery. Hamilton and London: BC Decker Inc., 2000.
  81. Guyatt GH. Evidence-based emergency medicine. *Ann Emerg Med* 1997; 30:675-6.
  82. Waeckerle JF, Cordell WH, Wyer P, Osborn HH. Evidence-based emergency medicine: Integrating research into practice. *Ann Emerg Med* 1997; 30:626-8.

83. Ellis J, Mulligan I, Towe J, Sackett DL. On behalf of the A-team, Nuffield Department of Clinical Medicine. Inpatient general medicine is evidence based. *Lancet* 1995; 346:407-10.
84. Jacobson LD, Edwards AGK, Granier SK, Butler CC. Evidence-based medicine and general practice. *Br J Gen Pract* 1997; 47:449-52.
85. MacAuley D. The integration of evidence based medicine and personal care in family practice. *Irish J Med Sci* 1996; 165:289-91.
86. Rosser WW, Shafir MS. Evidence-based family medicine. Hamilton and London: BC Decker, 1998.
87. Geyman JP. Evidence-based medicine in primary care: an overview. *J Am Board Fam Pract* 1998; 11:46-56.
88. Geyman JP, Deyo RA, Ramsey SD, eds. Evidence-based clinical practice: Concepts and approaches. Boston and Oxford: Butterworth Heinemann, 2000.
89. Barnes J, Stein A, Rosenberg W. Evidence based medicine and evaluation of mental health services: methodological issues and future directions. *Arch Dis Child* 1999; 80:280-5.
90. Goldner EM, Bilsker D. Evidence-based psychiatry. *Can J Psychiatry* 1995; 40:97-101.
91. Sharpe M, Gill D, Strain J, Mayou R. Psychosomatic medicine and evidence-based treatment. *J Psychosom Res* 1996; 41:101-7.
92. Grimes DA. Introducing evidence-based medicine into a department of obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol* 1995; 86:451-7. Correspondence: *Idem* 1996; 87:169.
93. Longstreth WT Jr, Psaty BM. When you look for evidence and find too much. *Neurology* 1998; 50:544-6.
94. Fouque D, Laville M, Haugh M, Boissel JP. Systematic reviews and their role in promoting evidence-based medicine in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:2398-401.
95. Haugh M, Fouque D. Evidence-based nephrology. *Neurol Dial Transplant* 1999; 14 (Suppl 3):38-41.
96. Zoccali C. Evidence-based medicine: the clinician's perspective. *Neurol Dial Transplant* 1999; 14 (Suppl 3):42-5.
97. Liberati A, Telaro E, Perna A. Evidence-based medicine and its horizons: a useful tool for nephrologists? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (Suppl 3): 46-52.
98. Moore RA. Evidence-based clinical biochemistry. *Ann Clin Biochem* 1997; 34:3-7.
99. Dixon AK. Evidence-based diagnostic radiology. *Lancet* 1997; 350:509-12.
100. Braunwald E, Antman EM. Evidence-based coronary care. *Ann Intern Med* 1997; 126:551-3.
101. Gilbert R, Logan S. Future prospects for evidence-based child health. *Arch Dis Childhood* 1996; 75:465-73.
102. Elliott EJ, Moyer VA. Evidence-based pediatrics. *J Pediat Child Health* 1998; 34:14-7.

103. Feldman W, ed. Evidence-based pediatrics. Hamilton: BC Decker, 2000.
104. Gibbin KP. Evidence based medicine in otolaryngology. *J Laryngol Otol* 1997;111:415-7.
105. Burns R, Pahor M, Shorr RI. Evidence-based medicine holds the key to the future for geriatric medicine. *JAGS (J Am Geriatr Soc)* 1997; 45:1268-72.
106. Younossi Z, Guyatt G. Evidence-based medicine: A method for solving clinical problems in hepatology. *Hepatology* 1999; 30:829-32.
107. Robinson K. Evidence-based medicine and its implications for audiological science. *Br J Audiol* 1999; 33:9-16.
108. Moore RA. Concepts and principles of evidence-based laboratory medicine. *Am Clin Lab* 1999; 18:24-5.
109. Williams CJ. Evidence-based cancer care. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998; 10:144-9.
110. Horan BF. Evidence-based medicine and anaesthesia: uneasy bedfellows? *Anaesth Intensive Care* 1997; 25:679-85.
111. Tramèr MR. What can systematic reviews teach us in anaesthesia? *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 111 (Suppl):235-6.
112. Jenner EA et al. Infection control – evidence into practice. *J Hosp Infect* 1999; 42:91-104.
113. Schoenfeld P, Cook D, Hamilton F, Laine L, Morgan D, Peterson W. An evidence-based approach to gastroenterology therapy. Evidence-Based Gastroenterology Steering Group. *Gastroenterology* 1998; 114:1318-25.
114. Quick Consult Manual of Evidence-Based Medicine. Lee BW, Hsu SI, Stasior DS, eds. Philadelphia and New York: Lippincott-Raven Publishers, 1997.
115. Biddle S. Chaos in the brickyard revisited: in research integration, accumulated knowledge and evidence-based practice in the exercise and sport sciences. *J Sport Sci* 1997; 15:383-4.
116. Sharma S. Levels of evidence and interventional ophthalmology. *Can J Ophthalmol* 1997; 32:356-62.
117. Raphael K, Marbach JJ. Evidence-based care of musculoskeletal facial pain: Implications for the clinical science of dentistry. *JADA* 1997; 128:73-7.
118. Newman MG. Improved clinical decision making using the evidence-based approach. *Ann Periodontol* 1996 (Nov); 1:i-ix.
119. Dodson TB. Evidence-based medicine. Its role in the modern practice and teaching of dentistry. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83:192-7.
120. Nainar SM. Evidence-based dental care – a concept review. *Pediatr Dent* 1998; 20:418-21.
121. Simpson B. Evidence-based nursing practice. The state of the art. *Can Nurse* 1996 (Nov); 92:22-5.
122. Shorten A, Wallace M. Evidence-based practice. The future is clear. *Austr Nurs J* 1996 (Dec 1996 - Jan 1997); 4:22-4.

123. Gagliardi A. Ontario Health Care Evaluation Network: Building partnership and promoting evidence-based practice. *Can J Nurs Res* 1996; 28:145-9.
124. Ullet GA et al. Traditional and evidence-based acupuncture: history, mechanisms, and present status. *South Med J* 1998; 91:1115-20.
125. Niamtu J III. Evidence-based care. Letter to The Editor. *JADA* 1997; 128:402-3.
126. Cook TR III. A contrasting view. Letter to The Editor. *JADA* 1997; 128:403.
127. Naylor CD. Grey zones of clinical practice: some limits to evidence-based medicine. *Lancet* 1995; 345:840-2.
128. Cohn JN. Evidence-based medicine: What is the evidence? *J Cardiac Failure* 1996; 2:159-61.
129. Polychronis A, Miles AS, Bentley P. Evidence-based medicine: reference? Dogma? Neologism? New orthodoxy? *J Eval Clin Pract* 1996; 2:1-3.
130. Polychronis A, Miles A, Bentley P. The protagonists of «evidence- based medicine»: arrogant, seductive and controversial. *J Eval Clin Pract* 1996; 2:9-12.
131. Kenny NP. Does good science make good medicine? Incorporating evidence into practice is complicated by the fact that clinical practice is as much art as science. *CMAJ* 1997; 157:33-6.
132. Kernick DP. Lies, damned lies, and evidence-based medicine. *Lancet* 1998; 351:1824.
133. Maseri A. Evidence-based medicine: Progress but not final solution. *Clin Cardiol* 1998; 21:463-4.
134. Grahame-Smith D. Evidence-based medicine: challenging the orthodoxy. *J Roy Soc Med* 1998; 91 (Suppl 35):7-11.
135. Carr-Hill R. Evidence-based healthcare: flaws in the paradigm? *J Roy Soc Med* 1998; 91 (Suppl 35):12-7.
136. Black D. The limitations of evidence. *J Roy Coll Physicians London* 1998; 32:23-6.
137. Parkin J. Evidence-based practice: the arguments for and against. *Nurs Crit Care* 1998; 3:67-72.
138. Shaughnessy AF, Slawson DC, Becker L. Clinical jazz: harmonizing clinical experience and evidence-based medicine. *J Fam Pract* 1998; 47:425-8.
139. Hampton JR. The limits of evidence-based cardiovascular therapy. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12:487-91.
140. Reilly BM, Hart A, Evans AT. Part II. Evidence-based medicine: a passing fancy or the future of primary care? *Dis Mon* 1998; 44:370-99.
141. Anderson J. «Don't confuse me with facts...»: evidence-based practice confronts reality. *MJA* 1999; 465-6.
142. Lalwani SI et al. Problems with evidence-based medicine. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6:237-40.
143. Popay J, Williams G. Qualitative research and evidence-based healthcare. *J Roy Soc Med* 1998; 91 (Suppl 35):32-7.

144. Green J, Britten N. Qualitative research and evidence based medicine. *BMJ* 1998; 316:1230-2.
145. Lecky FE, Driscoll PA. The clinical relevance of observational research. *J Accid Emerg Med* 1998; 15:142-6.
146. Vandembroucke JP. Observational research and evidence-based medicine: What should we teach young physicians? *J Clin Epidemiol* 1998; 6:467-72.
147. Fowler PB. Evidence-based diagnosis. *J Eval Clin Pract* 1997; 3:153-9.
148. Deeks JJ. Using evaluation of diagnostic tests: understanding their limitations and making the most of available evidence. *Ann Oncol* 1999; 10:761-8.
149. Smeeth L. Time for evidence-based screening? *J Roy Soc Med* 1998; 91:347-8.
150. Steward-Brown SL et al. Evidence-based dilemmas in pre-school vision screening. *Arch Dis Child* 1998; 78:406-7.
151. Fletcher SW. Evidence-based screening: what kind of evidence is needed? *ACPJ Club* 1998; 128:A12-4.
152. Kerridge I, Lowe M, Henry D. Ethics and evidence-based medicine. *BMJ* 1997; 316:1151-3.
153. Pellegrino ED. The ethical use of evidence in biomedicine. *Eval Health Prof* 1999; 22:33-43.
154. Culpeper L, Gilbert TT. Evidence and ethics. *Lancet* 1999; 356:829-31.
155. Bordley DB, Fagan M, Theige D for the APM (Association of Professors of Medicine). Evidence-based medicine: A powerful educational tool for clerkship education. *Am J Med* 1997; 102:427-32.
156. Kenney AF, Hill JE, Mcray CL. Introducing evidence-based medicine into a community family medicine residency. *J Miss State Med Assoc* 1998; 39:441-3.
157. Green ML. Graduate medical education training in clinical epidemiology, critical appraisal, and evidence-based medicine: A critical review of curricula. *Acad Med* 1999; 74:686-94.
158. Haynes B, Haines A. Barriers and bridges to evidence based clinical practice. *BMJ* 1998; 317:273-6.
159. Sackett DL. Evidence-based medicine. *Spine* 1998; 23:1085-6.
160. Kleijnen J, Chalmers I. How to practice and teach evidence-based medicine: Role of the Cochrane Collaboration. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 111 (Suppl):231-3.
161. Davidoff F. The future of scientific medicine. *CMAJ* 1998; 159:243-4.
162. Davidoff F. In the teeth of evidence: the curious case of evidence-based medicine. *Mt Sinai J Med* 1999; 66:75-83.
163. Hoey J. The one and only Mrs. Jones. *CMAJ* 1988; 159:241-2.
164. Hurwitz B. Clinical guidelines and the law: advice, guidance or regulation? *J Eval Clin Pract* 1995; 1:49-60.
165. Pelly JE, Newby L, Tito F, Redman S, Adrian AM. Clinical practice guidelines before the law: sword or shield? *Med J Aust* 1998; 169:330-3.

166. Sibbald WJ. Some opinions on the future of evidence-based medicine. *Crit Care Clin* 1998; 14:549-57.
167. Straus SE, McAlister MD. Evidence-based medicine: Past, present, and future. *Annals RCPSC* 1999; 32:260-3.
168. Jenicek M. Epidemiology, evidence-based medicine, and evidence-based public health. Special lecture at The 2nd Asian-Pacific Congress of Epidemiology and The 8th Scientific Meeting of Japan Epidemiological Association, Tokyo, Japan, January 28-30, 1998.
169. Lohr KN et al. Health policy issues and applications for evidence-based medicine and clinical practice guidelines. *Health Policy* 1998; 46:1-19.
170. Feinstein AR. Reflections on reaching a quadricentennial. *J Clin Epidemiol* 1999; 52:1123-9.
171. Hardin WD Jr, Stylianos S, Laly KP. Evidence-based practice in pediatric surgery. *J Pediatr Surg* 1999; 34:908-12; discussion 912-3.
172. Vause S, Macintosh M. Use of prostaglandins to induce labour in women with a cesarean section scar. *BMJ* 1999; 318:1056-8.
173. Browman GP. Essence of evidence-based medicine: A case report. *J Clin Oncol* 1999; 17:1969-73.
174. Vandenbroucke JP. Case reports in an evidence-based world. *J Roy Soc Med* 1999; 92: 159-63.
175. Vandenbroucke JP. In defence of case reports and case series. *Ann Int Med* 2001 (in printing).
176. Enkin MW, Jadad AR. Using anecdotal information in evidence-based health care: heresy or necessity? *Ann Oncol* 1998; 9:963-6.