

EVIDENCE-BASED MEDICINE (EBM) E OSSIGENOTERAPIA IPERBARICA (OTI)

Giuliano Vezzani,

Dirett. D.E.U. P.O. Vaio-Fidenza, Pr, AUSL Parma

Dirett. U.O. di Anestesia-Rianimazione, Terapia Iperbarica e Antalgica

Medicina Subacquea ed Iperbarica: Rivista Uff. Società Italiana Medicina Subacquea ed Iperbarica : Anno XXVII, n° 3, Settembre 2005, pag. 16>20

RIASSUNTO - In questo studio gli Autori prendono spunto dalla lunga esperienza acquisita in campo clinico-applicativo per analizzare le possibili corrispondenze e gli attendibili rapporti esistenti tra i modelli proposti dall'Evidence Based Medicine (EBM), altrimenti denominata Medicina delle Prove di Efficacia, e la Ossigenoterapia Iperbarica (OTI). Dopo un approfondito esame dello stato attuale delle conoscenze, al fine di superare le attuali incertezze e le intrinseche difficoltà metodologiche, gli Autori propongono l'organizzazione e la realizzazione di studi prospettici e/o retrospettivi osservazionali, con i requisiti dell'affidabilità e dell'efficacia. Questa procedura potrebbe consentire di fare uscire la Ossigenoterapia Iperbarica da una collocazione scientifica e clinica ancora imprecisa.

PAROLE CHIAVE – Evidence Based Medicine; Ossigenoterapia Iperbarica; Correlazioni; Sinergie.

SUMMARY – Evidence-Based Medicine (EBM) and Hyperbaric Oxygen Therapy (OTI) – In this study Authors, through an important experience acquired in clinic-applicative therapy, analyse the possible conformity and actual relationships between the Evidence Based Medicine, Effective Value Medicine also named, and Hyperbaric Oxygen Therapy.

Further to exhaustive examination of the current knowledges in order to overcome present doubts and methodologic problems, Authors suggest the organization and carrying out of perspective and/or retrospective recognitional studies, performed by reliability and effectiveness. This proceeding makes it possible to remove Hyperbaric Oxygen Therapy from a scientific and clinical indeterminate position.

KEY WORDS – Evidence-Based Medicine; Hyperbaric Oxygen Therapy; Relationship; Synergy.

Introduzione

La Medicina Basata sulle Evidenze è stata concepita come un nuovo modello di prassi clinica in base al quale “i provvedimenti del Medico, nei confronti dell'assistenza del singolo paziente, devono derivare dall'integrazione tra l'esperienza e l'impiego coscienzioso, esplicito e giudizioso delle più affermate evidenze scientifiche disponibili” (1). Pertanto la medicina basata sulle evidenze, sollecitata dalle molteplici problematiche cliniche, viene teoricamente messa in pratica mediante la ricerca dell'evidenziabile, attraverso un'analisi critica comparativa (2).

La denominazione di Evidence-Based Medicine (EBM) venne introdotta nel 1980 da un gruppo di Ricercatori canadesi, operanti presso la Mc Master Medical School di Hamilton nell'Ontario, al fine di indicare una particolare strategia di apprendimento clinico. L'EBM doveva diventare un sistema pedagogico per ogni medico, nell'ottica di affrontare e risolvere i problemi di ogni paziente (3).

In seguito, l'imponente sviluppo dei data-base ha consentito di eseguire il raffronto di metodologie di ricerca clinica prima impensabili, mediante affidabili meta-analisi. Questi eventi hanno

gradualmente portato a creare un contestato sistema gerarchico delle “evidenze” relative agli studi clinici in medicina. In realtà, nemmeno su questo criterio gerarchico, finora, non vi è un accordo completo da parte dei cultori della EBM (4,5).

Alla luce di quanto riportato, l’interesse del presente studio è di analizzare quale corrispondenza esiste attualmente tra l’Evidence-Based Medicine e l’Ossigenoterapia Iperbarica (OTI).

Materiali e metodi.

Nemmeno i cultori più motivati della EBM hanno finora potuto dare una definizione comunemente accettata di Evidence-Based Medicine. Pertanto, considerate le difficoltà interpretative e le incertezze di base, si è ritenuto giustificato approfondire le nostre conoscenze sulla EBM e il suo inquadramento nella più recente storia dell’epistemologia, alla ricerca di basi logiche ed applicative cliniche alla Ossigenoterapia Iperbarica. Per queste ragioni si riportano di seguito alcuni schemi di “evidenza” ripresi dagli studi clinici accreditati in medicina.

Come primo fattore di disamina gerarchica si propone uno schema interpretativo generale riportato nella letteratura corrente (6), (Tab.I).

Tab. I – Schema generale dei fattori gerarchici.

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

Tuttavia in Nord-America (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF), la gerarchia delle evidenze ha subito importanti modificazioni (7), che vengono riportate nella Tab. II.

Tab. II – Schema elaborato dal Preventive Service Task Force (USA).

Massima Evidenza	
I	Trial clinici controllati e randomizzati (almeno uno)
II-1	Trial clinici controllati e non randomizzati, ben disegnati
II-2	Studi di coorte o studi caso-controllo ben disegnati (preferibilmente multicentrici)
II-3	Confronti di serie multiple relative a tempi e luoghi diversi con e senza interventi
III	Opinioni di autorità riconosciute basate sull’esperienza clinica, su studi descrittivi o su report di comitati esperti
Minima Evidenza	

Secondo un gruppo di Ricercatori, guidati da Sackett (8), la gerarchia delle evidenze si configura in modo diverso, come viene riportato nella Tab. III.

Tab. III – Schema diversificato della gerarchia delle evidenze.

Massima Evidenza	
I	Trial randomizzati con errori di basso grado
II	Trial randomizzati con errori di alto grado
III	Confronti di coorte simultanei non randomizzati
IV	Confronti di coorte storici non randomizzati di più di un gruppo, con gruppi di controllo del passato provenienti dalla letteratura o dalla stessa intuizione
V	Serie di casi senza controllo
Minima Evidenza	

Si fa notare che nella gerarchia dell'evidenza vi è differenza notevole fra la scala proposta dallo USPSTF e la scala di Sackett. Infatti se è vero che lo studio randomizzato e controllato è per entrambi al primo posto, e così non poteva che essere, nella scala dello USPSTF al secondo grado di evidenza vi sono trials controllati non randomizzati, mentre per Sackett vi sono trials controllati ancora randomizzati. Pertanto per Sackett tutta la scala dell'evidenza sembra esigere un'evidenza maggiore. Ma ciò che lascia dubbiosi, e non solo chi scrive, è che nella scala di Sackett è deliberatamente tralasciato ogni riferimento all'esperienza clinica, nemmeno come livello infimo di evidenza, al contrario nella scala dello USPSTF questa viene menzionata, per quanto al livello minimo di evidenza.

E' ovvio che l'approccio molto rigido alla gerarchia dell'evidenza crea dei paradossi, come dimostra l'esempio seguente: non esiste tuttora uno studio prospettico, randomizzato e controllato in cieco, sull'efficacia della Penicillina che è tuttora fra gli antibiotici di prima scelta nelle infezioni acute dei tessuti molli, e pertanto l'uso della Penicillina è collocato ad un modesto livello di evidenza, livello II-3 per la scala di USPSTF e al livello IV se non V addirittura nella più severa scala di Sackett (8).

Il problema dello "studio controllato, randomizzato" (SCR)

Una delle questioni più dibattute e che ha scatenato polemiche, riguarda l'assoluto dominio che, per i cultori estremi della EBM, ha lo SCR su ogni altra metodologia di ricerca clinica. Si riporta quanto sostenuto da Sackett (8) *"If you find that a study was not randomized, we'd suggest that you stop reading it and go on to the next article"*. Prese di posizione così categoriche sono dannose proprio per la corretta diffusione e accettazione della EBM, oltretutto fonte di disorientamento in chi cerca di condurre con onestà intellettuale il proprio lavoro.

Si configura pertanto da un lato, un prevalere assoluto della matematica statistica su ogni altra forma di metodologia nella ricerca clinica e nell'aggiornamento e, dall'altro, la continua discriminazione di discipline mediche, "poco o nulla scientifiche" per le quali è estremamente difficile poter realizzare SCR. Nella conclusione del presente lavoro si prenderà in considerazione il rapporto fra SCR e OTI.

Tuttavia è evidente che la EBM parte dal presupposto, tutt'altro che accertato statisticamente, che la verità in medicina possa venire solo da SCR.

Il dato fondamentale è che molti cultori, soprattutto i "fondamentalisti" della EBM, ritengono che i risultati clinici ottenuti mediante studi osservazionali controllati (SOC), sovrastimino l'effetto cercato, rispetto allo SCR.

A questo riguardo è estremamente istruttivo prendere visione di due studi pubblicati su "The New England Journal of Medicine". Il primo, di Benson (4), conclude nel modo seguente:

(si lascia la versione inglese, vista l'importanza del lavoro, al fine di evitare interpretazioni che potrebbero essere considerate personali).

“Conclusions. *We found little evidence that estimates of treatment effects in observational studies reported after 1984 are either consistently larger than or qualitatively different from those obtained in randomized, controlled trials”.*

Nello stesso numero dell'importante rivista viene riportato il lavoro di Concato (5).

“Conclusions. *The results of well-designed observational studies (with either a cohort or case-control design) do not systematically overestimate the magnitude of the effects of treatment as compared with those in randomized, controlled trials on the sane topic”.*

Per quanto pubblicati su una rivista di elevato “Impact Factor”, non sembra che i due lavori soprariportati abbiano avuto il giusto rilievo.

Specifici rapporti tra EBM e OTI

Dalle conclusioni di un editoriale pubblicato sulla rivista Tempo Medico (n° 617, 20/10/1999) riportiamo quanto segue.

“Il nostro lavoro parla chiaro. I risultati degli studi clinici controllati, randomizzati, presi in considerazione, indicano che le prove scientifiche a supporto dell'ossigenoterapia iperbarica sono deboli, per non dire assenti”.

Di fronte a questa posizione così categorica, esiste un'altra ricerca epidemiologica (9) condotta da due studiosi canadesi sempre nel 1999: Mitton della University of Calgary Health Economics Program e Hailey dell'Alberta Heritage Foundation for Medical Research.

Si riporta il risultato del loro lavoro, Tab. IV, segnalando che è stato adottato il criterio della gerarchia dell'evidenza di Sackett, il più “evidenziatore” e che le indicazioni al trattamento iperbarico sono quelle della UHMS (Undersea and Hyperbaric Medicine Society).

Tab. IV – Rappresentazione sintetica dei livelli di evidenza dell'OTI.

Tipi di patologie	Livelli di evidenza	Commenti
Malattia da decompressione EGA	Reviews e studi di livello V (10, 11, 12, 13)	Evidenza fisiologica* e l'uso molto diffuso, indicano nella OTI il trattamento di scelta
Intossicazione da CO	**Uno studio di livello I e due di livello II (14, 15, 16)	Non chiare indicazioni sulla riduzione della frequenza della sindrome post-intervallare con OTI
Gangrena gassosa	Reviews e uno studio di livello IV (17, 18, 19)	Forte razionale per l'uso della OTI, l'evidenza suggerisce significative riduzioni della mortalità e morbilità
Osteoradionecrosi e lesioni post-attiniche dei tessuti molli	Uno studio di livello IV e due di livello V (20, 21, 22)	Risultati promettenti; sono necessari ulteriori studi per chiarire meglio l'efficacia della OTI
Guarigione delle ferite (piede diabetico, ulcere arteriose e venose degli aa.inf)	Uno studio di livello I, uno di livello II e uno di livello III (23, 24, 25)	Forte evidenza di beneficio per il piede diabetico e per le ulcere acute degli arti inferiori. Qualche evidenza per le ulcere croniche degli arti inferiori
Infezioni necrosanti dei tessuti molli	Due studi di livello III, e uno di livello IV (26, 27, 28)	Può essere efficace in alcune infezioni, è necessaria una maggiore evidenza
Lembi e innesti cutanei sofferenti	***Uno studio di livello II (29)	Non vi sono SCR dal 1967. L'efficacia di OTI non è chiara
Osteomielite cronica refrattaria	****Uno studio di livello III (17)	OTI può essere di aiuto in qualche paziente, è richiesta una migliore evidenza
Ischemie periferiche traumatiche	*****Uno studio di livello I (30)	Studio promettente; sono necessari ulteriori ricerche

Discussione e conclusioni

Lo studio presentato mette in evidenza le caratteristiche fondamentali e gli aspetti vantaggiosi e/o critici relativi all'analisi dell'applicazione del modello EBM alla Ossigeno Terapia Iperbarica. Per una disamina più approfondita dei livelli di evidenza dell'OTI riportati nel tabulato IV e per conferire una significativa spiegazione ai relativi asterischi, viene esplicitato quanto segue.

* Si segnala che non esistono studi controllati randomizzati sulla efficacia della OTI nella MDD o nell'EGA, tuttavia si accetta, e non è chiaro il motivo, un'eccezione alla evidenza della EBM, secondo la quale studi di fisiopatologia e studi in vivo, o in vitro ex-vivo, o in vitro, non sono presi in alcuna considerazione.

** I dati della letteratura sopra riportati, sono precedenti al 1999. attualmente vi sono 4 studi randomizzati e controllati, che confermano l'efficacia della OTI nell'intossicazione acuta da CO. Si raccomanda soprattutto la lettura del lavoro di L. Weaver : *"6 and 12 month outcome of acute carbon monoxide poisoning treated with hyperbaric or normobaric oxygen"* New Engl J M 2002. Non è inutile ricordare che il lavoro di C. Scheinkestel, in cui si sarebbe dimostrato un outcome peggiore nei pazienti trattati con ossigeno iperbarico vs. ossigeno normobarico (*Med J Aust. 1999; 170: 203-210*), andrebbe piuttosto considerato un lavoro parascientifico, per il limitato follow-up (al di sotto del 50%), per somministrazioni tossiche di ossigeno normobarico tra un trattamento iperbarico e l'altro, per l'ammissione a test psicometrici di pazienti suicidi, con storie di abuso di alcol e psicofarmaci, per l'inspiegabile esclusione dalla randomizzazione delle donne gravide; tutte osservazioni avanzate sulla letteratura internazionale. E' opinabile finalmente che EBM sia soddisfatta dello eccellente lavoro di Weaver una volta per tutte.

***Si segnala che il Committee Report del 1999 della UHMS riporta 43 studi riguardanti l'impiego della OTI nei lembi e innesti cutanei sofferenti. Esiste inoltre lo SCR pubblicato su Lancet nel 1967 (10), pertanto non si concorda con quanto gli Autori affermano nella tabella sopra riportata: l'evidenza della efficacia della OTI nei lembi e innesti cutanei sofferenti è già abbastanza evidente.

**** Vi sono 50 lavori scientifici segnalati dal Committee Report UHMS 1999, che trattano dell'Hosteomielite cronica refrattaria e OTI. Visto il tipo di patologia e la sua evoluzione, al momento non si ritiene possibile realizzare uno SCR.

***** Non si comprende perché l'esauriente lavoro SCR del compianto Bouachour (30) non sia sufficiente per affermare che le ischemie post-traumatiche acute devono essere trattate con l'OTI. Si ricorda che secondo la gerarchia delle evidenze dello USPSTF, la evidenza è massima quando vi è almeno uno SCR (non 10!). Il lavoro in questione fu pubblicato su Journal of Trauma nel 1996.

In ultima analisi e per concludere, ci rendiamo conto che, almeno allo stato attuale dell'arte, è difficile organizzare SCR per quasi tutte le patologie che trovano indicazione all'applicazione dell'OTI. Ma questo non ci può esimere dalla necessità di compiere altri tipi di studi. Inoltre, senza esprimere inutili lamentele per la mancanza di SCR, ci proponiamo di organizzare studi prospettici e/o retrospettivi osservazionali con controllo storico dai Reports della letteratura o da fonti del nostro Presidio. Questi studi hanno una loro validità e un loro grado di evidenza, anche se non massimale, poiché sulla gerarchia delle evidenze si potrà sempre discutere, come si è visto nella presente disamina, mentre se non "evidenzieremo nessuna evidenza", non ci sarà possibile superare lo scoglio di praticare una branca della medicina priva o comunque scarsamente dotata di attendibilità scientifica.

Bibliografia

- 1) Sackett DL, Rosenberg WMS, Gray JAM, Harnes RB, Richardson WS. Evidence Based Medicine: What it is and isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-2.
- 2) Rosenberg W, Donald A. Evidence-based medicine: an approach to clinical problem-solving. *BMJ* 1995; 310: 1122-6.
- 3) Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations. *Can J Cardiol* 1993; 9: 487-9.
- 4) Benson K, et al. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000; 342: 1878-86.
- 5) Concato J, et al. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000; 342: 1887-92.
- 6) Jenicek M. *Casi clinici ed Evidence-Based Medicine*. Roma, Il pensiero Scientifico Ed, 2001.
- 7) Preventive Services Task Force. *Guide to clinical preventive services*. (2nd Ed.), Baltimore, William Wilkins, 1996.
- 8) Sackett DL, et al. *Evidence-Based Medicine : how to practice and teach EBM*. New York, Churchill Livingstone, 1997.
- 9) Mitton C, Hailey D. Health technology assessment and policy decisions on hyperbaric oxygen treatment. *Int J Technol Assess in Health Care* 1999; 15: 661-70.
- 10) Dutka A. A review of the pathophysiology and potential application of experimental therapies for cerebral ischemia to treatment of cerebral gas embolism. *Undersea Biomedical Research* 1985; 12: 403-21.
- 11) Kol S, et al. Hyperbaric oxygenation for arterial air embolism during cardiopulmonary bypass. *Ann Thor Surg* 1993; 55: 401-3.
- 12) Melamed Y. Medical problems associated with underwater diving. *N Engl J Med* 1992; 326: 30-5.
- 13) Pelaia P, et al. Arterial air embolism during cardiopulmonary bypass: twelve years experience. *J Hyperbaric Med* 1992; 7: 115-21.
- 14) Ducassè V, et al. Non-comatose patients with acute carbon-monoxide poisoning: hyperbaric or normobaric oxygenation. *Undersea and Hyperbaric Medicine* 1995; 22: 9-15.
- 15) Raphael J, et al. Trial of normobaric and hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide intoxication. *Lancet* 1989; 2: 414-19.
- 16) Thom SR, et al. Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: prevention by treatment with hyperbaric oxygen, *Ann Emerg Med* 1995; 25: 474-80.
- 17) Bakker DJ. Clostridial Myonecrosis. In Davis J and Hunt T (Eds). New York, Elsevier Publishing Company, 1988, pp 153-172.
- 18) Hart JB. Clostridial Myonecrosis. A review. *J Hyperbaric Med* 1990; 5: 125-44.
- 19) Hirn M. Hyperbaric Oxygen in the treatment of gas gangrene and perineal necrotizing fasciitis. *Eur J Surg* 1993; 570: 1-36.
- 20) Dempsey J, et al. Cost effectiveness analysis of hyperbaric therapy in osteoradionecrosis. *Canad Plastic Surg* 1997; 5: 221-9.
- 21) Marx R. A new concept in the treatment of ORN. *J Oral Maxillofacial Surg* 1983; 41: 351-7.
- 22) Mc Kenzie J, et al. Hyperbaric oxygen and postradiation osteonecrosis of the mandible. *Eur J Cancer* 1993; 29B: 201-7.
- 23) Baroni G, et al. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic gangrene treatment. *Diabetes Care* 1987; 10: 81-6.
- 24) Doctor N, et al. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. *J Post-grad Med* 1992; 38: 112-14.
- 25) Faglia E, et al. Adjunctive systemic oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. *Diabetes Care* 1996; 19: 1338-43.
- 26) Brown DR, et al. A multicenter review of the treatment of mayor truncal necrotizing infections with and without hyperbaric oxygen therapy. *Am J Surg* 1994; 167: 485-89.

- 27) Ollabaugh RJ, et al. Fournier's gangrene : therapeutic impact of hyperbaric oxygen. *Plast Reconstruct Surg* 1998; 101: 94-100.
- 28) Riseman J, et al. Hyperbaric oxygen therapy for necrotizing fasciitis reduces mortality and the needs for debridement. *Surgery* 1990; 108: 847-50.
- 29) Perrins DJ. Influence of hyperbaric oxygen on the survival of split skin graft. *Lancet* 1967; 1, 22 apr: 868-71.
- 30) Bouachour G, et al. Hyperbaric oxygen therapy in the management of crash injuries: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Trauma: Injury, Infection and Critical Care* 1996; 41: 333-39.