

ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ APPLIED MEDICAL RESEARCH

Αποσαφηνίζοντας τον όρο “evidence based medicine”

1. Η ανάδυση ενός νέου όρου
2. Προβλήματα μετάφρασης συνεπαγόμενα δυσκολίες κατανόησης του όρου “evidence”
3. Ποια είναι λοιπόν η έννοια των ενδείξεων στην evidence based medicine;
4. Τελικά, τι είναι η evidence based medicine;
5. Κριτική στην evidence based medicine
6. Ανταπόκριση στην κριτική
7. Συμπεράσματα

1. Η ΑΝΑΔΥΣΗ ΕΝΟΣ ΝΕΟΥ ΟΡΟΥ

Ο όρος “evidence based medicine” (EBM) εμφανίστηκε για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία το 1992, σε ένα άρθρο που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό *JAMA*, με συγγραφείς μια πολυμελή ομάδα, κύριο κορμό της οποίας αποτελούσαν κλινικοί επιδημιολόγοι του Πανεπιστημίου MacMaster του Τορόντο.¹ Οι συγγραφείς χαρακτήριζαν την EBM ως «μια νέα προσέγγιση στη διδασκαλία της άσκησης της Ιατρικής» (“a new approach to teaching the practice of medicine”). Ήδη, όμως, από την πρώτη παράγραφο του άρθρου διέβλεπαν την ανάδυση ενός νέου προτύπου για την άσκηση της Ιατρικής στην πράξη (“a new paradigm for medical practice is emerging”). Πολύ γρήγορα ακολούθησαν η οργάνωση σεμιναρίων με θέμα την εφαρμογή και τη διδασκαλία της νέας μεθόδου, η ίδρυση κέντρων EBM, η έκδοση περιοδικών με θέμα την EBM και η ευρεία διάδοση της νέας ιδέας, ακόμη και στο ευρύτερο κοινό μέσω των μέσων μαζικής ενημέρωσης. Το 1996, 4 χρόνια μετά από την αρχική δημοσίευση στο *JAMA*, σε άρθρο τους που δημοσιεύτηκε στο *BMJ*, πέντε από τους συγγραφείς της αρχικής ομάδας, μεταξύ των οποίων οι David L. Sackett και R. Bryan Haynes, επιδιώκοντας την άρση των παρερμηνειών που είχαν στο μεταξύ δημιουργηθεί, διευκρίνιζαν «τι είναι και τι δεν είναι η EBM».²

Στην Ελλάδα, το πρώτο σχόλιο για την EBM δημοσιεύτηκε στην «*Ιατρική*» το 1998.³ Στην αρχή, το ελληνικό

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2015, 32(5):650–660
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2015, 32(5):650–660

Θ.Δ. Μουντοκαλάκης

Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Clarifying the term “evidence
based medicine”

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Ένδειξη
Evidence based medicine
Ιατρική βασισμένη σε ενδείξεις
Κατευθυντήριες οδηγίες
Κλινικές μελέτες τυχαιοποιημένες
ελεγχόμενες

ιατρικό κοινό έδειξε περιορισμένο ενδιαφέρον για το θέμα, πιστεύοντας ότι απλά αποτελεί ένα θεωρητικό επιπόνημα. Το ενδιαφέρον άρχισε να ξυπνά μερικά χρόνια αργότερα, όταν διαφάνηκε η πιθανότητα της καθιέρωσης και στη χώρα μας των κατευθυντήριων οδηγιών και των θεραπευτικών πρωτοκόλλων, τα οποία οι περισσότεροι Έλληνες κλινικοί ιατροί ένωσαν ως απειλή για την ελευθερία στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Έτσι, τα τελευταία χρόνια, συναντά κανείς την EBM σε προγράμματα ιατρικών συνεδρίων, στην ύλη προπτυχιακών και μεταπτυχιακών προγραμμάτων των ιατρικών μας σχολών, σε πανεπιστημιακά συγγράμματα, σε εκδόσεις ξενόγλωσσων βιβλίων σε μετάφραση, σε συζητήσεις στα ηλεκτρονικά μέσα κοινωνικής δικτύωσης, ακόμη και σε δικτυακούς τόπους ιδιωτικών θεραπευτηρίων που διαφημίζουν ότι «φέρνουν τον ασθενή στην εποχή της EBM». Το κακό είναι ότι πολλοί από αυτούς που καταπιάνονται με το θέμα έχουν άγνοια για το «τι (ακριβώς) είναι και τι δεν είναι η EBM». Τυπικό παράδειγμα αποτελεί μια ανασκόπηση που δημοσιεύτηκε το 2008 σε ένα έγκυρο ελληνικό ιατρικό περιοδικό.⁴ Ενδεικτικά, παρατίθενται εδώ δύο αποσπάσματα: «Αν αποδεσμευτεί η λέξη evidence από το εννοιολογικό σύμπλεγμα (*sic*) της IBA (Ιατρικής βασισμένης σε αποδείξεις), τότε μπορεί να θεωρηθεί ως η συνισταμένη της ιατρικής γνώσης του ιατρού, όπως προκύπτει από τη συγχώνευση της πανεπιστημιακής μόρφωσης, της εκπαίδευσης κατά τη διάρκεια της ειδικότητας και της συνεχούς επιμόρφωσής του και των εμποδισμένων (;) βιβλιογραφικών

δεδομένων». Και πιο κάτω: (Με τη σωστή εφαρμογή της IBA, ο ιατρός μπορεί) «να διακρίνει τον ηθικό πυρήνα μέσα στην ιατρική του καθημερινότητα». Εύλογα διερωτάται κάποιος, σε ποιο βαθμό μια τέτοια φρασεολογία μπορεί να βοηθήσει τον αναγνώστη στο να κατανοήσει τι είναι η EBM... Οι συγγραφείς σπεύδουν να διευκρινίσουν ότι «οι γνώσεις ιατρικής Επιδημιολογίας και Βιοστατιστικής (...) υπερβαίνουν κατά πολύ τους στόχους του κειμένου» τους, αλλά –είτε μας αρέσει, είτε όχι– χωρίς στοιχειώδη έστω γνώση Επιδημιολογίας και Στατιστικής, EBM δεν νοείται.

2. ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΜΕΤΑΦΡΑΣΗΣ ΣΥΝΕΠΑΓΟΜΕΝΑ ΔΥΣΚΟΛΙΕΣ ΚΑΤΑΝΟΗΣΗΣ ΤΟΥ ΟΡΟΥ "EVIDENCE"

Η σύγχυση που επικρατεί στη χώρα μας γύρω με την EBM ξεκινά από τις προσπάθειες να αποδοθεί ο όρος "evidence" στα Ελληνικά. Στην προαναφερθείσα ανασκόπηση, για τη μετάφραση του συγκεκριμένου όρου επιλέχθηκε η λέξη «απόδειξη». Η επιλογή αυτή ανάγκασε, στη συνέχεια, τους συγγραφείς στο να χρησιμοποιήσουν τη φράση «επίπεδα αποδείξεων» για να μεταφράσουν τον όρο "level of evidence". Μια διαφορετική λύση («ποιότητα αποδείξεων») επέλεξαν οι μεταφραστές ενός ευρωπαϊκού κειμένου συναίνεσης (consensus) για τη διάγνωση και τη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας.⁵ Οι λέξεις, όμως, «αποδεικνύω» και «απόδειξη» έχουν την έννοια της «επιβεβαίωσης, με τρόπο αναμφισβήτητο, της αλήθειας» (λεξικά Ε. Κριαρά και Γ. Μπαμπινιώτη) και, κατά συνέπεια, η ιδέα ότι μια απόδειξη μπορεί να διαφέρει σε «επίπεδο» ή σε «ποιότητα» από μια άλλη αντιβαίνει στη λογική. Δεν είναι, ωστόσο, οι μόνοι συγγραφείς που επιλέγουν αυτή τη μετάφραση. Πολλοί άλλοι Έλληνες συγγραφείς ή μεταφραστές ξενόγλωσσων βιβλίων⁶ έχουν χρησιμοποιήσει τον όρο «απόδειξη» για την απόδοση του όρου "evidence" και, κατ'επέκταση, τους όρους «ιατρική βασισμένη σε αποδείξεις», «ιατρική βασισμένη σε αποδεικτικά στοιχεία» ή «αποδεικτική Ιατρική» για την απόδοση του όρου "evidence based medicine". Στο Ιατρικό Τμήμα του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας διδάσκεται υποχρεωτικό μάθημα με τίτλο «Αποδεικτική Ιατρική και λήψη αποφάσεων». Ατυχώς, όμως, για τους ιατρούς –και κυρίως για τους ασθενείς– στην Ιατρική δεν υπάρχουν αποδείξεις. Αν υπήρχαν, το φαινόμενο της ανατροπής εδραιωμένων γνώσεων και θεωριών δεν θα ήταν τόσο συχνό στην ιστορία της Ιατρικής. Η Ιατρική, όπως και άλλες «καθαρότερες» επιστήμες –π.χ., τα Μαθηματικά και η κβαντική Φυσική (βλέπε αρχή της αβεβαιότητας ή της απροσδιοριστίας του Werner Heisenberg, σύμφωνα με την οποία δεν είναι δυνατή η ταυτόχρονη και με ακρίβεια μέτρηση της θέσης και της ταχύτητας ενός σωματιδίου)– εμπεριέχει ως εγγενή ιδιότητα την αβεβαιότητα.⁷ Έργο κάθε ιατρού είναι η διαχείριση της αβεβαιότητας, διαχείριση που μπορεί να

επιτευχθεί με πιθανολογική προσέγγιση. Όταν σε κάποια ομιλία μου ανέπτυξα το συλλογισμό αυτόν, αντιπροτεινόντας τον όρο «ενδείξεις» στη θέση του όρου «αποδείξεις», συνάντησα την έντονη διαμαρτυρία ενός συναδέλφου από το ακροατήριο, μια διαμαρτυρία που ανακάλυψα αργότερα διατυπωμένη σε ένα ιστολόγιο (blog): «...αλλοίμονο εάν δίναμε σε ασθενείς φαρμακευτικές θεραπείες, συχνά με ανεπιθύμητες ενέργειες, βασιζόμενοι απλά και μόνο σε ενδείξεις».⁸ Ο συνάδελφος περιλαμβάνεται, προφανώς, μεταξύ των ιατρών που ως φοιτητές παγιδεύτηκαν από πανεπιστημιακούς δασκάλους στη ναρκισσιστική βεβαιότητα για το αλάθητο της επιστήμης μας.⁹

Έχουν, όμως, επιχειρηθεί και άλλες μεταφραστικές απόπειρες. Η πιο συχνή από αυτές είναι η απόδοση του όρου "evidence" με τους όρους «τεκμήρια» και «τεκμηρίωση». Πριν από λίγα χρόνια, η Ελληνική Εταιρεία Ορολογίας (ΕΛΕΤΟ), απαντώντας σε σχετικό αίτημα ιατρού, υποψήφιου διδάκτορα, πρότεινε («με βάση την έννοια και την αντιμετώπιση του όρου από τα τμήματα Ιατρικής των Ανωτάτων Εκπαιδευτικών Ιδρυμάτων [ΑΕΙ] και άλλους φορείς», όπως σημειώνεται στη σχετική γνωμοδότηση) τις ακόλουθες εναλλακτικές μεταφράσεις: «ιατρική βασισμένη στην τεκμηρίωση», «τεκμηριωμένη Ιατρική», «τεκμηριωμένη άσκηση της Ιατρικής», «ιατρική (βάσει) σύγχρονων τεκμηρίων», «ιατρική τεκμηρίων» και «ιατρική (βάσει της) τρέχουσας τεκμηρίωσης».¹⁰ Επί πλέον, δύο ξενόγλωσσα συγγράμματα για την EBM έχουν εκδοθεί σε μετάφραση με τον τίτλο «Τεκμηριωμένη Ιατρική»,^{11,12} η ίδια μετάφραση έχει υιοθετηθεί από τους συγγραφείς πανεπιστημιακού συγγράμματος¹³ και έχει χρησιμοποιηθεί ως τίτλος βιβλιογραφικών ανασκοπήσεων,^{14–16} ενώ παραλλαγή του όρου («ιατρική βασισμένη στην τεκμηρίωση») συναντάται στην ονομασία κατ'επιλογήν μαθήματος του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Αθηνών. «Τεκμήριο», όμως, σύμφωνα με τον Εμμανουήλ Κριαρά, σημαίνει *αποδεικτικό* στοιχείο και «τεκμηρίωνω» αποδεικνύω με τεκμήρια, «προβάλλοντας, δηλαδή, *αδιαφιλονίκητα* γεγονότα ή στοιχεία». Παρόμοια ερμηνεία δίνει και στο δικό του λεξικό ο Γ. Μπαμπινιώτης: «Στηρίζω την εγκυρότητα συμπεράσματος με *αποδεικτικά* στοιχεία». Κατά συνέπεια, η έννοια της τεκμηρίωσης ταυτίζεται ουσιαστικά με την έννοια της απόδειξης, η οποία για τους προαναφερθέντες λόγους δεν είναι η πλέον δόκιμη για τη μετάφραση του ξενόγλωσσου όρου. Άλλωστε, η αγγλική λέξη για την «τεκμηρίωση» είναι "documentation" και όχι "evidence".

Η μετάφραση του όρου "evidence" στη γλώσσα μας δεν είναι απλά θέμα λεξικολογίας. Έχει ουσιαστική σημασία για την κατανόηση της έννοιας της EBM. Με τον όρο "evidence" δεν νοείται κάθε «βιβλιογραφικό δεδομένο ή στοιχείο που προσκομίζει η ιατρική έρευνα», όπως λανθασμένα φαίνεται

να έχουν κατανοήσει οι συγγραφείς της ανασκόπησης που προαναφέρθηκε. Αλλά ούτε και η τεκμηρίωση μιας άποψης ή ενός επιχειρήματος στηρίζεται αναγκαστικά σε "evidence". Ανέκαθεν οι ιατροί τεκμηριώναν τις απόψεις τους για μια διάγνωση ή μια θεραπευτική επιλογή είτε επικαλούμενοι την προσωπική τους πείρα, είτε αναφερόμενοι σε γνώμες ειδικών που διέθεταν κύρος, είτε ανατρέχοντας σε γνώσεις παθοφυσιολογίας, στο πλαίσιο της συμπερασματικής ή της επαγωγικής λογικής (inferential reasoning). Τη δεκαετία του 1980, π.χ., πολλοί καρδιολόγοι χορηγούσαν ξυλοκαΐνη ενδοφλεβίως στους ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, *τεκμηριώνοντας* την επιλογή τους με βάση τη συσχέτιση της κοιλιακής μαρμαρυγής με την αύξηση της θνητότητας των ασθενών με έμφραγμα και την *τεκμηριωμένη* αντιαρρυθμική δράση της ξυλοκαΐνης. Η εν λόγω θεραπευτική τακτική έπαψε να εφαρμόζεται, όταν διαπιστώθηκε ότι, παρά τα περί του αντιθέτου «τεκμηριωμένα» επιχειρήματα, οδηγούσε σε περισσότερους θανάτους.¹⁷ Χαρακτηριστική της παρανόησης που επικράτησε, όταν η ιδέα της EBM πρωτοεμφανίστηκε στη βιβλιογραφία, είναι η απορία που διατύπωσε σε επιστολή του στο *Lancet* ένας ιατρός της Harley street: "Evidence based medicine", έγραφε, «είναι ένας νεολογισμός για τη βάσει πληροφοριών λήψη αποφάσεων (informed decision making) και το παράδειγμα αυτό της νέας γλώσσας (newspeak) θα ενθουσίαζε τον George Orwell (πρόκειται για το συγγραφέα του μυθιστορήματος επιστημονικής φαντασίας «1984», στο οποίο η «νέα γλώσσα» χρησιμοποιείται ως μέσο παραπλάνησης και τιθάσευσης των κατοίκων της «Ωκεανίας» από το «Μεγάλο Αδελφό»). Υποτίθεται ότι προηγουμένως η άσκηση της Ιατρικής βασιζόταν σε απ' ευθείας επικοινωνία με το Θεό ή στο να ρίχνει κάποιος ένα νόμισμα κορώννα-γράμματα».¹⁸ Παρόμοια απορία είχε εκφράσει και ο διάσημος κλινικός φαρμακολόγος David Grahame-Smith (1933–2011) σε μια παρωδία Σωκρατικού διαλόγου που δημοσιεύτηκε το ίδιο έτος στο *BMJ*.¹⁹ «Νόμιζα», υποτίθεται ότι λέει ο Σωκράτης απευθυνόμενος στο φανταστικό μαθητή του Enthusiasticus, «ότι όλοι οι ιατροί είχαν εκπαιδευτεί σύμφωνα με την επιστημονική παράδοση, μια από τις αρχές της οποίας είναι να εξετάζουν αποδεικτικά στοιχεία (to examine the evidence) πάνω στα οποία βασίζουν την Ιατρική που ασκούν. Κατά τι λοιπόν η νέα αυτή evidence based medicine διαφέρει από την παραδοσιακή Ιατρική;». Είναι προφανές ότι και οι δύο συγγραφείς ταυτίζουν την έννοια "evidence" με τις γενικόλογες έννοιες «πληροφορία» και «αποδεικτικά στοιχεία».

Μια τρίτη μεταφραστική εκδοχή για τον όρο "evidence" είναι η απόδοσή του στη γλώσσα μας με τον όρο «ένδειξη».^{3,20–22} Υπάρχουν πολλά επιχειρήματα υπέρ αυτής της εκδοχής. Κατ' αρχάς, οι δύο λέξεις έχουν παρόμοια ετυμολογία: Η λέξη "evidence" έχει τη ρίζα της στη λατινική λέξη

"evidens", που σημαίνει προφανής, φανερός, η δε αρχαία ελληνική λέξη «ένδειξις» προέρχεται από το ρήμα «ενδείκνυμι», που σημαίνει κάνω κάτι φανερό, δείχνω.²³ Εκτός αυτού, όπως στη γλώσσα μας «ένδειξη» σημαίνει στοιχείο που φανερώνει με πιθανότητα την αλήθεια, σε αντίθεση με την «απόδειξη», η οποία την επιβεβαιώνει κατηγορηματικά, έτσι και η αγγλική λέξη "evidence" διαφέρει από τη λέξη "proof" (απόδειξη), κατά το ότι υποδηλώνει τη στήριξη μιας υπόθεσης, η οποία, όμως, μπορεί να αλλάξει αν προκύψει νέα "evidence". Η πιθανότητα με την οποία μια ένδειξη φανερώνει την αλήθεια μπορεί να είναι μεγαλύτερη ή μικρότερη, ανάλογα με το είδος της ένδειξης, γεγονός που επιτρέπει τη διάκριση των ενδείξεων σε ισχυρότερες και ασθενέστερες. Στην EBM, η εν λόγω ιδιότητα αναφέρεται ως "level of evidence", η οποία σε ελεύθερη μετάφραση σημαίνει «ισχύς ενδείξεων». Με παρόμοια, άλλωστε, έννοια ο όρος «ένδειξις» χρησιμοποιείται και από τους νομικούς στην κλίμακα της αποδεικτικής διαδικασίας. «Φράσεις, όπως "για να υπάρξει ενοχή απαιτούνται όχι απλές ενδείξεις, αλλά αποδείξεις" δείχνουν ότι όχι οι πιθανές μαρτυρίες, οι ενδείξεις, αλλά τα αναμφισβήτητα τεκμήρια, οι αποδείξεις, μπορούν να στηρίξουν την ενοχή ή μη κάποιου».²³ Ένα τελευταίο, αλλά όχι έσχατο επιχειρήμα υπέρ της χρήσεως του όρου «ένδειξις» στη θέση του "evidence" έχει τις ρίζες του στον Ιπποκράτη. Στις «Παραγγελίες» του, ο θεμελιωτής της ορθολογικής Ιατρικής γράφει τα εξής: «Μη βασίζεστε σε συμπεράσματα που προέρχονται μόνο από τη λογική, αλλά στις ενδείξεις που απορρέουν από την πράξη» («των δ' ως λόγου μόνου συμπεραινομένων μη εΐη επαύρασθαι, των δε ως έργου ενδείξιος»);²⁴ «Ένδειξις» λοιπόν και όχι «αποδείξεις» ή «τεκμήρια» και «ιατρική βασισμένη σε ενδείξεις» ή «ιατρική επί τη βάσει ενδείξεων» και όχι «αποδεικτική Ιατρική» ή «τεκμηριωμένη Ιατρική». Όσο για την αντίρρηση που έχει εκφράσει ένας χρήστης ιστολογίου (blogger) για το ότι η μετάφραση του "evidence" σε «ένδειξις» είναι λανθασμένη «μιας και ο όρος "ένδειξη" στην Ιατρική μεταφράζει το αγγλικό indication»;²⁵ η απάντηση είναι διττή: Πρώτον, σε όλες τις γλώσσες υπάρχουν λέξεις με διπλή σημασία (π.χ. ιδιώτης σημαίνει άτομο χωρίς δημόσια ιδιότητα, αλλά και άτομο νοητικά καθυστερημένο) και δεύτερον, στην αγγλική γλώσσα η λέξη "indication" («καμιά σχέση με το evidence», ισχυρίζεται ο blogger!) είναι συνώνυμο της λέξης "evidence".²⁶ Με σκωπτικό ύφος, ο συνάδελφος διατείνεται στο blog του ότι «όποιοι θέλουν να ασχοληθούν μαζί της (με την «τεκμηριωμένη Ιατρική», όπως την αποκαλεί, θεωρώντας ότι αυτή αποτελεί τη «σωστή μετάφραση») πρέπει να μάθουν Αγγλικά. Κατ' αρχάς, για να μεταφράσει κάποιος σωστά μια ξένη γλώσσα στη μητρική του δεν αρκεί να γνωρίζει καλά την ξένη γλώσσα. Εξ ίσου καλά ή ακόμη καλύτερα θα πρέπει να κατέχει τη μητρική του γλώσσα. Επί πλέον, προϋπόθεση για να ασχοληθεί κάποιος σοβαρά με την

EBM δεν είναι τόσο η γνώση της αγγλικής γλώσσας, όσο η κατανόηση του πραγματικού περιεχομένου της νέας αυτής προσέγγισης στη λήψη ιατρικών αποφάσεων.

3. ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ ΛΟΙΠΟΝ Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΩΝ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ ΣΤΗΝ EVIDENCE BASED MEDICINE;

Η κατανόηση του πραγματικού περιεχομένου της EBM αρχίζει από την κατανόηση της έννοιας «ένδειξη» ("evidence"), όπως την είχαν κατά νου οι ανάδοχοι του νέου όρου. Ο θεωρούμενος ως πατέρας της EBM David Lawrence Sackett –πέθανε στις 13 Μαΐου 2015 από χολαγγειοκαρκίνωμα, σε ηλικία 80 ετών– είχε εξηγήσει ότι στην EBM, όταν γίνεται αναφορά για "evidence" εννοείται «η άριστη διαθέσιμη εξωτερική ένδειξη από συστηματική έρευνα» ("the best available external evidence from systematic research"). «Άριστη» σημαίνει ότι δεν έχουν όλες οι ενδείξεις την ίδια βαρύτητα και, κατά συνέπεια, για κάθε ένδειξη θα πρέπει να ορίζεται η ισχύς της, ώστε να επιλέγεται η ισχυρότερη από αυτές (η «άριστη»). Ο χαρακτηρισμός «διαθέσιμη» υποδηλώνει ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις για όλα τα προβλήματα που συναντά ο ιατρός στην πράξη· στην EBM, η απουσία ενδείξεων αναφέρεται με τον όρο «γκρίζες ζώνες» (gray zones).²⁷ Το επίθετο «εξωτερική» χρησιμοποιείται εδώ για να αντιδιαστείλει την «εσωτερική», ατομική πείρα (προσωπική πείρα του ιατρού) από την έξωθεν προερχόμενη συλλογική πείρα, την πείρα που προκύπτει από έρευνα. Τέλος, ο όρος «συστηματική έρευνα» υποδηλώνει την έρευνα η οποία διεξάγεται με σύστημα, που ακολουθεί συγκεκριμένο σχέδιο, τη μεθοδική έρευνα.

Κοινό χαρακτηριστικό των μελετών από τις οποίες προέρχονται οι ενδείξεις στην EBM είναι η ύπαρξη καταληκτικών σημείων (end points), π.χ., θάνατος, νόσος, αναπηρία, εισαγωγή σε νοσοκομείο κ.λπ. Οι μελέτες αυτές διακρίνονται σε μελέτες παρατήρησης (observational) ή επιδημιολογικές μελέτες –δηλαδή, μελέτες χωρίς παρέμβαση– και σε μελέτες που διεξάγονται με παρέμβαση εκ μέρους του ερευνητή.²⁸ Οι μελέτες παρατήρησης είναι δύο ειδών: μελέτες κοόρτης (cohort, από τη λατινική λέξη cohors, που ήταν το όνομα μονάδας της ρωμαϊκής λεγεώνας και παραπέμπει σε πορεία προς τα εμπρός), γνωστές και ως προοπτικές μελέτες, κατά τις οποίες δύο ομάδες ατόμων με κοινά χαρακτηριστικά, αλλά διαφορετικούς παράγοντες έκθεσης (π.χ. καπνιστές και μη καπνιστές), παρακολουθούνται προοπτικά στο χρόνο για να διαπιστωθεί σε ποια από τις δύο θα παρατηρηθεί συχνότερα το καταληκτικό σημείο (π.χ. καρκίνος του πνεύμονα), και μελέτες ασθενών-μαρτύρων (case-control) ή αναδρομικές μελέτες, που ανατρέχουν στο παρελθόν για την αναζήτηση πληροφοριών σχετικών με παράγοντες έκθεσης (π.χ. κάπνισμα) για δύο ομάδες ατόμων, οι οποίες

διαφέρουν μόνο ως προς το ερευνούμενο καταληκτικό σημείο (π.χ. καρκίνος του πνεύμονα).

Η κυριότερη από τις μελέτες παρέμβασης («gold standard της EBM») χαρακτηρίζεται από ξένους συγγραφείς είναι η τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη (που περιλαμβάνει, δηλαδή, ομάδα ελέγχου, σύγκρισης) κλινική μελέτη (μερικοί τη μεταφράζουν «δοκιμή», θεωρώντας ότι η εν λόγω μετάφραση αποδίδει πιστότερα τη λέξη "trial") (randomized control trial, RCT). Η ύπαρξη ομάδας ελέγχου (control) εξασφαλίζει στη μέθοδο την απαραίτητη αντικειμενικότητα, την εξουδετέρωση, δηλαδή, της πιθανότητας προκατάληψης (bias), σε αντιδιαστολή με την προσωπική εμπειρία, η οποία δεν επιτρέπει μια τέτοια σύγκριση (ο ιατρός που ισχυρίζεται ότι χορηγεί αντιβιοτικά σε όλους τους ασθενείς του με αμυγδαλίτιδα και οι ασθενείς του «πάνε καλά», δεν είναι σε θέση να απαντήσει στο ερώτημα, πόσοι από τους ασθενείς του θα «πήγαιναν καλά» αν δεν τους είχε χορηγήσει αντιβιοτικά). Η τυχαίοποίηση (randomization), δηλαδή η κατανομή των συμμετεχόντων στην έρευνα σε ομάδες με τη βοήθεια στατιστικά παραγόμενων πινακίων τυχαίων αριθμών, εξασφαλίζει την ισότιμη κατανομή στις ομάδες ατόμων με διαφορετικά χαρακτηριστικά (ηλικία, φύλο, παράγοντες κινδύνου, συννοσηρότητα κ.λπ.). Τέλος, σε κάθε RCT έχουν προσδιοριστεί εκ των προτέρων τα κριτήρια επιλογής των ατόμων που θα συμμετάσχουν στην έρευνα και τα καταληκτικά σημεία. Στα αποτελέσματα μιας κλινικής μελέτης, το εύρος των πιθανών εκβάσεων, όπως εκφράζεται με το στατιστικό όρο «όρια αξιοπιστίας» (confidence interval), είναι τόσο μικρότερο, όσο μεγαλύτερο είναι το μέγεθος του στατιστικού δείγματος (sample size), δηλαδή ο αριθμός των ατόμων που περιλαμβάνει η μελέτη. Η αύξηση του στατιστικού δείγματος επιτυγχάνεται με τη διεξαγωγή της ίδιας μελέτης σε περισσότερα από ένα κέντρα (πολυκεντρική μελέτη) ή εκ των υστέρων, με τη μέθοδο της μετα-ανάλυσης. Η μετα-ανάλυση είναι η στατιστική μέθοδος, η οποία επιτρέπει την ελάττωση των ορίων αξιοπιστίας μέσω της αύξησης του στατιστικού δείγματος, που επιτυγχάνεται με τη συνολική επεξεργασία των αποτελεσμάτων ομοειδών κλινικών μελετών.

Η εφαρμογή της EBM περιλαμβάνει τέσσερα διαδοχικά στάδια, που από τα αρχικά τους στην αγγλική γλώσσα αναφέρονται ως τέσσερα A: "Asking", δηλαδή, διατύπωση ερώτησης (π.χ. πρέπει να χορηγήσω αντιπηκτικά σε ηλικιωμένο ασθενή με διαβήτη και κολπική μαρμαρυγή); "accessing", δηλαδή, πρόσβαση σε βάσεις δεδομένων για την αναζήτηση ενδείξεων· "appraising", δηλαδή, αξιολόγηση της ισχύος των ενδείξεων, και "applying", δηλαδή, εφαρμογή των ενδείξεων στο συγκεκριμένο ασθενή. Στην κλινική πράξη, το πρώτο και το τέταρτο στάδιο περιλαμβάνονται στο έργο κάθε ιατρού. Ο ιατρός είναι εκείνος ο

οποίος θα διατυπώσει τις ανάγκες του σε πληροφορίες σε ερωτήσεις, επιδεκτικές απαντήσεων και θα προσαρμόσει τις ενδείξεις που θα συλλέξει στις ανάγκες του κάθε ασθενούς. Η αναζήτηση, όμως, και κυρίως η αξιολόγηση των ενδείξεων προϋποθέτουν γνώσεις και δεξιότητες, που δεν διαθέτουν όλοι οι ιατροί. Το συγκεκριμένο έργο αναλαμβάνουν ειδικοί, οι οποίοι στη συνέχεια διατυπώνουν οδηγίες προς τους ασκούντες την Ιατρική στην πράξη. Αυτές είναι οι κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines). Οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες βαθμολογούν τις συστάσεις με βάση την ισχύ των ενδείξεων (level of evidence) πάνω στις οποίες βασίζονται. Ως ισχυρότερες ενδείξεις θεωρούνται οι προερχόμενες από μεγάλες, καλά σχεδιασμένες RCT ή από μετα-αναλύσεις πολλών RCT. Μικρότερη ισχύ διαθέτουν οι ενδείξεις από μελέτες παρατήρησης (κοόρτης και ασθενών-μαρτύρων) και κατά πολύ μικρότερη εκείνες που προέρχονται από κλινικές μελέτες χωρίς τυχαιοποίηση ή χωρίς ομάδα σύγκρισης, από σειρές ή περιγραφές περιπτώσεων ή από τη γνώμη ειδικών.

4. ΤΕΛΙΚΑ, ΤΙ ΕΙΝΑΙ Η EVIDENCE BASED MEDICINE;

Ο ορισμός τον οποίο οι εμπνευστές της μεθόδου είχαν δώσει αρχικά στην EBM είναι αρκετά σχολαστικός για να επιτρέψει την κατανόηση της νέας έννοιας από το μέσο κλινικό ιατρό. Κατά τους Sackett et al, «EBM είναι η εμπειριστατωμένη, σαφής και συντηή χρήση των τρεχουσών άριστων ενδείξεων για τη λήψη αποφάσεων σχετικών με τη φροντίδα συγκεκριμένων ασθενών» (“evidence based medicine is the conscientious, explicit, and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients”).² Περισσότερο κατανοητό καθίσταται το περιεχόμενο της EBM από την περιγραφή που βρίσκει κανείς στο άρθρο το οποίο εισήγαγε αυτόν τον όρο:¹ «Η EBM υποβαθμίζει τη σημασία της διαίσθησης, της μη συστηματικής κλινικής πείρας και της παθοφυσιολογικής λογικής ως επαρκών βάσεων για τη λήψη κλινικών αποφάσεων και δίνει έμφαση στην εξέταση των ενδείξεων που προέρχονται από κλινική έρευνα». Στο σημείο αυτό θα πρέπει να αναφερθεί ότι η ιδέα πίσω από την EBM δεν ήταν νέα. Είκοσι χρόνια πριν από την εισαγωγή του νέου όρου στο ιατρικό λεξιλόγιο, ο Σκωτσέζος επιδημιολόγος Archie Cochrane, σε σειρά διαλέξεων, είχε τονίσει ότι πολλές από τις συνήθεις θεραπείες εκείνης της εποχής ήταν άγνωστης ή αμφίβολης αποτελεσματικότητας και είχε προτείνει την αξιολόγηση των θεραπευτικών επιλογών με βάση μεθόδους απαλλαγμένες από προκατάληψη (bias), όπως είναι οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες²⁹ (η πρώτη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη σχεδιάστηκε και διεξήχθη από το βρετανικό Medical Research Council,

είχε ως στόχο τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της στρεπτομυκίνης στη θεραπεία της πνευμονικής φυματίωσης και τα αποτελέσματά της δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό *BMJ* της 30ής Οκτωβρίου του 1948³⁰).

Μια αναθεωρημένη εκδοχή, που προτάθηκε μεταγενέστερα από την αρχική ομάδα κλινικών επιδημιολόγων του Πανεπιστημίου MacMaster, ορίζει την EBM ως «συστηματική προσέγγιση στην επίλυση κλινικών προβλημάτων, που επιτρέπει το συγκερασμό των άριστων διαθέσιμων ενδείξεων από την έρευνα με την κλινική εμπειρία και τις αξίες του ασθενούς» (“a systematic approach to clinical problem solving which allows the integration of the best available research evidence with clinical expertise and patient values”).³¹ Σύμφωνα με τη σχηματική παράσταση του νέου ορισμού, ο οποίος προέκυψε ως απάντηση στην κατηγορία ότι η EBM «δένει τα χέρια των ιατρών και αποστερεί από τους ασθενείς τις προσωπικές τους επιλογές»,³² οι ενδείξεις που προέρχονται από κλινική έρευνα τοποθετούνται στον έναν από τους τρεις αλληλοεπικαλυπτόμενους κύκλους: οι άλλοι δύο αντιστοιχούν στην κλινική κατάσταση και τις συνθήκες κάτω από τις οποίες αυτή προκύπτει, ο ένας, και στις προτιμήσεις και τη συμπεριφορά του ασθενούς, ο άλλος. Η περιοχή στο κέντρο που είναι κοινή και για τους τρεις κύκλους αντιπροσωπεύει τις κλινικές ικανότητες-δεξιότητες του ιατρού (εικ. 1).³³ Έτσι, η EBM χάνει τον άκαμπτο χαρακτήρα του αυστηρού κανόνα και η σημασία των ενδείξεων αποκτά ισότιμο χαρακτήρα με τους υπόλοιπους παράγοντες από τους οποίους εξαρτώνται οι αποφάσεις στην καθημερινή ιατρική πράξη: τη συγκεκριμένη παθολογική κατάσταση,



Εικόνα 1. Η αναθεωρημένη εκδοχή για την άσκηση της evidence-based medicine.

όπως εκδηλώνεται στο συγκεκριμένο ασθενή, τις ικανότητες του κλινικού ιατρού, δηλαδή την εκπαίδευση, την πείρα του και τα νοητικά του προσόντα, και τις προτιμήσεις, τις αξίες και τη στάση ζωής του ασθενούς.

5. ΚΡΙΤΙΚΗ ΣΤΗΝ EVIDENCE BASED MEDICINE

Από την αρχική της πρόταση ως νέα αντίληψη μέχρι σήμερα, η EBM συνάντησε ένθερμους θιασώτες, αλλά και άσπονδους πολέμιους. Η κριτική των τελευταίων εστιάζεται είτε στην ίδια την ιδέα της EBM,³⁴ είτε (και κυρίως) στο βασικό εργαλείο της, που είναι η RCT και το κύριο προϊόν της, το οποίο είναι οι κατευθυντήριες οδηγίες. Εκτός από την κατηγορία ότι η EBM περιορίζει την ελευθερία του ιατρού και δεν λαμβάνει υπ' όψη τις προτιμήσεις του ασθενούς, η νέα μέθοδος έχει επικριθεί και για άλλους λόγους. Ένας από αυτούς είναι ότι ενώ έχουν παρέλθει >20 χρόνια από τότε που η EBM προτάθηκε ως μέθοδος λήψης κλινικών αποφάσεων, στην καθημερινή πράξη συναντώνται πάρα πολλές «γκρίζες ζώνες», δηλαδή θεραπευτικά ή προγνωστικά ερωτήματα τα οποία μένουν αναπάντητα, είτε επειδή, για λόγους πρακτικούς ή δεοντολογικούς, η διερεύνησή τους με RCT είναι ανέφικτη, είτε επειδή τα αποτελέσματα κλινικών μελετών που σχεδιάστηκαν για την απάντησή τους είναι αλληλοσυγκρουόμενα.³⁵ Μερικά παραδείγματα είναι η ορμονοθεραπεία υποκατάστασης για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης, η επιλογή ανάμεσα στη συντηρητική θεραπεία με εκλεκτικούς αναστολείς της κυκλοοξυγονάσης-2 και τη χειρουργική αντικατάσταση στις εκφυλιστικές αρθροπάθειες και η χειρουργική θεραπεία στην καλοήγη υπερπλασία του προστάτη ή την οσφυαλγία.³⁶ Στις περιπτώσεις αυτές, ο ιατρός είναι αναγκασμένος να καταφύγει στην προσωπική του πείρα ή τη γνώμη ειδικών, με άλλα λόγια, σε πηγές τις οποίες η EBM κατ' αρχήν απορρίπτει. Στην EBM καταλογίζεται, επίσης, ότι μέχρι σήμερα οι ενδείξεις για την αποτελεσματικότητά της στη βελτίωση της έκβασης των ασθενών είναι περιορισμένες.³⁷⁻³⁹ Αυτό εν πολλοίς οφείλεται στη δυσχέρεια εκτέλεσης μεγάλων, καλά σχεδιασμένων κλινικών μελετών, από τις οποίες θα μπορούσαν να προκύψουν ισχυρές ενδείξεις αποτελεσματικότητας. Επί πλέον, στην εποχή της EBM, η ένταξη ασθενών στην ομάδα ελέγχου μιας τέτοιας μελέτης, δηλαδή στην ομάδα ασθενών που θα υποβάλλονταν σε θεραπείες οι οποίες δεν υποστηρίζονται από ενδείξεις αποτελεσματικότητας, θα αντέβαινε στους κανόνες της ιατρικής ηθικής.³⁹ Τέλος, ο ισχυρισμός ότι η μέθοδος της EBM μπορεί να θεωρηθεί ως νοητικό κατασκεύασμα (ivory-tower concept) με το οποίο ασχολείται μόνο η ελίτ της επιστημονικής κοινότητας «καθισμένη αναπαυτικά στις πολυθρόνες της» έχει εκ των πραγμάτων ανασκευαστεί, μιας και υπάρχουν παραδείγματα

εφαρμογής της EBM στην πράξη από ομάδες ιατρών κάθε ειδικότητας.³⁹

Τα τελευταία χρόνια, μεγάλα ιατρικά περιοδικά, όπως το Lancet και το New England Journal of Medicine, δημοσιεύουν κατά προτεραιότητα κλινικές μελέτες ή μετα-ανάλυσεις κλινικών μελετών στις στήλες τους των πρωτότυπων άρθρων. Εξ άλλου, σήμερα υπάρχουν θιασώτες της EBM που υποστηρίζουν ότι απαραίτητη προϋπόθεση για την εφαρμογή μιας θεραπείας είναι η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς της με RCT. Στην απόλυτή του μορφή, το εν λόγω αξίωμα έχει δημιουργήσει εύλογες αντιδράσεις. Χαρακτηριστικό είναι ένα δηκτικό δημοσίευμα του *BMJ*, που προτείνει η αποτελεσματικότητα του αλεξίπτωτου στο να ελαττώνει τον κίνδυνο από την πτώση από μεγάλο ύψος να ελεγχθεί με κλινική μελέτη που θα περιλαμβάνει ομάδα μαρτύρων (δηλαδή, ατόμων που θα πέσουν από μεγάλο ύψος χωρίς αλεξίπτωτο), στην οποία οφείλουν να συμμετάσχουν οπαδοί της EBM!⁴⁰ Από παλιά, οι RCT έχουν κατηγορηθεί για το ότι ενώ τα αποτελέσματά τους προέρχονται από το συγκεκριμένο πληθυσμό που μελετά η κάθε μια (όπως ορίζεται από τα κριτήρια ένταξης ασθενών στη μελέτη), τα συμπεράσματά τους προεκτείνονται ώστε να ισχύουν και για το γενικό πληθυσμό. Επί πλέον, έχει υποστηριχθεί ότι οι ασθενείς που συμμετέχουν σε μια κλινική μελέτη υποβάλλονται σε στενότερη παρακολούθηση σε σύγκριση με αυτό που συμβαίνει στην καθημερινή κλινική πράξη ("usual sources of health care in the community") και, επομένως, δεν μπορούν να εξομοιώνονται με τους ασθενείς που παρακολουθούνται έξω από το προστατευτικό πλαίσιο της μελέτης.

Το μεγαλύτερο, όμως, πρόβλημα με τις RCT είναι ο τρόπος διεξαγωγής τους και κοινοποίησης των αποτελεσμάτων τους στο ευρύ ιατρικό κοινό. «Η χρησιμότητα αυτού του θαυμάσιου εργαλείου», γράφει ο Ioannidis του Πανεπιστημίου Stanford, αναφερόμενος στις RCT σε ένα άρθρο σύνταξης που έχει αποτελέσει αντικείμενο πλήθους αναφορών (citations), «είναι συνάρτηση του τρόπου με τον οποίο χρησιμοποιείται».⁴¹ Πολλές από αυτές (περίπου το ένα τρίτο), γράφει, «χάνονται» επειδή δεν δημοσιεύονται, ενώ υπάρχουν και RCT οι οποίες ούτε καν καταγράφονται. Αρκετές από αυτές που καταγράφονται, ουδέποτε περατώνονται, είτε επειδή οι ερευνητές δεν επιτυγχάνουν να εντάξουν σε αυτές επαρκή αριθμό ασθενών, είτε γιατί στη διάρκεια της διεξαγωγής τους προκύπτουν νέα δεδομένα σε σχέση με τις υπό έλεγχο θεραπείες. Από παλιά, εξ άλλου, έχει επισημανθεί το φαινόμενο της «προκατάληψης στη δημοσίευση» (publication bias), όπου η πιθανότητα να δημοσιευτεί μια μελέτη με αρνητικά αποτελέσματα είναι πολύ μικρότερη σε σύγκριση με την πιθανότητα της δημοσίευσης μιας μελέτης με αποτελέσματα ευνοϊκά.⁴²

Όσο για τις δημοσιευόμενες μελέτες, αρκετές από αυτές κατηγορούνται για το γεγονός ότι από τα αρχικά προβλεπόμενα καταληκτικά τους σημεία άλλα δεν ανακοινώνονται και άλλα «μαγειρεύονται», ώστε να προβάλλονται τα θετικά τους συμπεράσματα και να υποβαθμίζονται τα αρνητικά. Τέλος, όπως επισημαίνει ο Ioannidis, πολλές κλινικές μελέτες απευθύνονται σε ερωτήματα άσχετα με την κλινική πράξη και έτσι η διεξαγωγή τους συνεπάγεται απλά σπατάλη χρόνου.⁴¹

Οι κατευθυντήριες οδηγίες προέκυψαν ως απαραίτητη ανάγκη να βοηθηθεί ο ιατρός της καθημερινής πράξης στην αφομοίωση και την εφαρμογή του διαρκώς μεγεθυνόμενου και συχνά αντιφατικού πλήθους των ιατρικών γνώσεων.⁴³ Οι κατευθυντήριες οδηγίες προϋπήρξαν της EBM,⁴⁴ αλλά είναι η διάδοση της EBM που οδήγησε στην ιλιγγιώδη αύξηση του αριθμού τους, ώστε σήμερα να υπερβαίνει τις 2.500. Ενδεικτική είναι η οργάνωση ειδικής βάσης δεδομένων για τις δημοσιευόμενες κατευθυντήριες οδηγίες (National Guideline Clearinghouse) από το Υπουργείο Υγείας των ΗΠΑ (www.guideline.gov/). Το πλήθος των κατευθυντήριων οδηγιών, αλλά και το γεγονός ότι κάθε ομάδα ειδικών μπορεί να αυτοχαρακτηρίζεται επιτροπή σύνταξης κατευθυντήριων οδηγιών είχαν τις δυσμενείς τους επιπτώσεις. Έτσι, ενώ οι κατευθυντήριες οδηγίες βασίζονται εξ ορισμού σε ενδείξεις και όχι στη γνώμη αυθεντιών, πολλές κατευθυντήριες οδηγίες έχουν στην πραγματικότητα το χαρακτήρα συναινετικών κειμένων, που αποτελούν τη συνισταμένη της γνώμης ομάδας ειδικών («συναίνεση», κατά τον Ισραηλινό διπλωμάτη Abba Eban, «είναι ό,τι πολλοί άνθρωποι λένε από κοινού, αλλά δεν πιστεύουν χωριστά ο καθένας»). Ως αποτέλεσμα, διαφορετικές κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με το ίδιο αντικείμενο προτείνουν διαφορετικές λύσεις για την επίλυση καθημερινών θεραπευτικών προβλημάτων, προκαλώντας σύγχυση στο μέσο κλινικό ιατρό. Ένα άλλο εμπόδιο για την αξιοποίηση των κατευθυντήριων οδηγιών στην πράξη είναι η σύνταξή τους με τη δομή πολυσέλιδης, αναλυτικής παράθεσης της βιβλιογραφίας, αντί για τη διατύπωσή τους με τη μορφή περιληπτικών συστάσεων, η βαρύτητα των οποίων προσδιορίζεται με βάση την ισχύ των ενδείξεων στις οποίες βασίζονται.⁴⁵ Τέλος, οι κατευθυντήριες οδηγίες συχνά έχουν κατηγορηθεί ότι αποτελούν μέσο προώθησης προϊόντων φαρμακοβιομηχανιών που επιχορηγούν τη διεξαγωγή τους ή με τις οποίες οι συγγραφείς των κατευθυντήριων οδηγιών διατηρούν σχέσεις οικονομικής εξάρτησης.^{46,47}

6. ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗΝ ΚΡΙΤΙΚΗ

Απαντήσεις στην κριτική δόθηκαν από τα πρώτα κιόλας χρόνια της EBM. Αναφέρθηκε ήδη το πώς με την αναγνώ-

ριση των υπόλοιπων παραγόντων που επηρεάζουν τις κλινικές αποφάσεις, οι πρωτεργάτες της EBM απάντησαν στην κατηγορία ότι η νέα μέθοδος περιορίζει την ελευθερία του ιατρού και παραγνωρίζει τις προτιμήσεις του ασθενούς.³³ Όσο για τις «γκρίζες ζώνες», είναι προφανές ότι αυτές θα εξακολουθούν να υπάρχουν, η επισήμανσή τους, όμως, μπορεί να αποτελεί κίνητρο για τη διεξαγωγή νέων κλινικών μελετών. Μια αξιόπιστη πηγή για την αναζήτηση ενδείξεων σε συνήθη ερωτήματα που απαντούν στην πράξη –από τη σύγκριση των απλών αναλγητικών με τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη στη θεραπεία της θλάσης μαλακών μορίων μέχρι την αποτελεσματικότητα του συνενζύμου Q10 στην καρδιαγγειακή προστασία– είναι οι συστηματικές ανασκοπήσεις της Cochrane Library (<http://www.cochranelibrary.com/>).⁴⁸ Για την αντιμετώπιση των προβλημάτων τα οποία δημιουργούνται από τον τρόπο διεξαγωγής των RCT και κοινοποίησης των αποτελεσμάτων τους έχουν προταθεί λύσεις, όπως η υποχρεωτική καταγραφή των διεξαγόμενων κλινικών μελετών σε βάσεις δεδομένων, ώστε να αποτρέπεται η απόκρυψη κλινικών μελετών που δεν καταλήγουν στα επιδιωκόμενα αποτελέσματα (την τελευταία δεκαετία πολλά περιοδικά δεν δημοσιεύουν RCT που δεν έχουν καταγραφεί σε βάσεις δεδομένων^{43,49}) και η ελεύθερη πρόσβαση στα δεδομένα κλινικών μελετών μετά τη δημοσίευσή τους, ώστε να επιτρέπεται η εκ νέου ανάλυσή τους από διαφορετικούς ερευνητές.^{50,51}

Όσο για τις κατευθυντήριες οδηγίες, η αναγνώριση των προβλημάτων που συνδέονται με τη σύνταξη και την εφαρμογή τους έχει οδηγήσει στην πρόταση σειράς μεταρρυθμίσεων, όπως είναι η ενίσχυση των επιτροπών σύνταξης τους με τη συμμετοχή επιδημιολόγων, στατιστικολόγων και υπευθύνων χάραξης πολιτικών υγείας, η καταγραφή των ενδεχόμενων διαφωνιών μεταξύ των μελών των επιτροπών στο τελικό κείμενο, η υποβολή του κειμένου των οδηγιών σε κρίση πριν από τη δημοσίευσή τους με τη διαδικασία που ακολουθείται και για τα υπόλοιπα δημοσιεύματα των επιστημονικών περιοδικών, η λεπτομερής αναφορά των οικονομικών σχέσεων των μελών των επιτροπών με τη φαρμακοβιομηχανία κ.ά.^{52,53} Στο πλαίσιο της προσπάθειας για τη διόρθωση των ατελειών στη διαδικασία της συγγραφής των κατευθυντήριων οδηγιών εντάσσεται η έκδοση οδηγιών σύνταξης κατευθυντήριων οδηγιών από όργανα, όπως ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας και το Συμβούλιο της Ευρώπης.⁵⁴ Μια παρανόηση που έχει συντελέσει κατά πολύ στον υπερτονισμό των μειονεκτημάτων των κατευθυντήριων οδηγιών είναι η αντίληψη ότι οι κατευθυντήριες οδηγίες μπορούν να χρησιμοποιούνται από τον κλινικό ιατρό ως ένα είδος «τυφλοσύρτη» (βιβλίο μαγειρικής, cookbook). Όπως, όμως, ισχύει για κάθε εργαλείο, η χρήση των κατευθυντήριων οδηγιών όχι μόνο δεν αποβαίνει

χρήσιμη, αλλά μπορεί και να καταστεί επικίνδυνη στα χέρια εκείνων που δεν έχουν εκπαιδευτεί στο χειρισμό τους.⁵⁵ Παλαιότερη έρευνα μεταξύ Βρετανών γενικών ιατρών έδειξε ότι τα 2/3 περίπου από αυτούς δεν ήταν σε θέση να ερμηνεύσουν τεχνικούς όρους απαραίτητους για την κατανόηση της EBM, όπως «σχετικός» και «απόλυτος κίνδυνος», «όρια αξιοπιστίας», «πηλίκιο πιθανοτήτων», «μετα-ανάλυση» κ.λπ.⁵⁶ Χαρακτηριστική είναι η επισήμανση που περιέχεται στην εισαγωγή των κατευθυντήριων οδηγιών του 1993 της Καναδικής Εταιρείας Υπέρτασης (στους συντάκτες τους περιλαμβάνεται και ο γνωστός πρωτοπόρος της EBM R. Bryan Haynes) ότι «η δημοσίευσή τους (των κατευθυντήριων οδηγιών) είναι το επόμενο βήμα στην εκπαίδευση των ιατρών» (their publication is the next step in the education of the physicians).⁵⁷ Άλλωστε, οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν καταργούν την ιατρική κρίση. Αντίθετα, σύμφωνα με την εύστοχη παρατήρηση των συστάσεων του Συμβουλίου της Ευρώπης, «όποιος παρέχει φροντίδα υγείας (healthcare provider) οφείλει να γνωρίζει τις κατευθυντήριες οδηγίες που σχετίζονται με το επάγγελμά του και πρέπει να αποφασίζει (ο ίδιος) αν θα ακολουθήσει ή όχι τις συστάσεις μιας κατευθυντήριας οδηγίας σε μια συγκεκριμένη θεραπεία».⁵⁸

Τα προβλήματα που δημιουργεί η ανορθόλογη χρήση της EBM έχουν οδηγήσει ακόμη και υποστηρικτές της στο να διερωτώνται μήπως η νέα μέθοδος περνά κρίση ή βρίσκεται σε αδιέξοδο 20 και πλέον χρόνια από την πρώτη εμφάνισή της.⁵⁸ Αντιμετωπίζοντας ένα τέτοιο ερώτημα, η καθηγήτρια Trisha Greenhalgh και το Κέντρο για την EBM του Τμήματος Επιστημών Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας του Πανεπιστημίου της Οξφόρδης οργάνωσαν τη συνάντηση μιας ομάδας 16 επικριτών και υποστηρικτών της EBM, που ονομάστηκε Ομάδα Αναγέννησης της EBM (Evidence Based Medicine Renaissance Group). Η συνάντηση έλαβε χώρα το Σεπτέμβριο του 2013 και τα συμπεράσματα που εξήχθησαν από αυτή δημοσιεύτηκαν στο *BMJ*, τον Ιούνιο του επόμενου έτους.⁵⁹ Τα μέλη της ομάδας συμφώνησαν στην απόρριψη της ιδέας ότι η EBM αποτελεί ένα αποτυχημένο πρότυπο και στην ανάγκη επιστροφής στις ιδρυτικές αρχές του κινήματος με τη συνεργασία όλων των ενδιαφερομένων μερών – ασθενών, κλινικών ιατρών, εκπαιδευτών, παραγωγών και εκδοτών κειμένων ενδείξεων (producers and publishers of evidence), υπευθύνων χάραξης πολιτικής, χρηματοδοτών έρευνας και ερευνητών προερχόμενων από σειρά ακαδημαϊκών κλάδων. Ευαισθητοποιημένοι στον επικεντρωμένο στον ασθενή (patient centered) χαρακτήρα της Ιατρικής, οι συντάκτες του κειμένου που δημοσιεύτηκε στο *BMJ* τονίζουν ότι η «αληθινή EBM» ("real EBM", όπως τη χαρακτηρίζουν) έχει ως ύψιστη προτεραιότητα την ηθική φροντίδα του ασθενούς, επιδιώκει την αναζήτηση εξατομικευμένων ενδείξεων κατανοητών από τους ιατρούς

και τους ασθενείς, επιζητά την κρίση και όχι τη μηχανική εφαρμογή κανόνων, ευνοεί τη συμμετοχή των ασθενών στις αποφάσεις μετά από κατανοητή ενημέρωση, εδράζεται στη δυνατή σχέση ιατρού-ασθενούς και τις ανθρώπινες πλευρές της ιατρικής φροντίδας και εφαρμόζει τις ίδιες αρχές σε επίπεδο κοινότητας, με σκοπό την εξασφάλιση δημόσιας υγείας βασισμένης σε ενδείξεις. Για την επίτευξη των πιο πάνω στόχων, η ομάδα προτείνει η ιατρική εκπαίδευση να επεκτείνεται πέραν της αναζήτησης και της κριτικής αξιολόγησης των ενδείξεων στην όξυνση της κρίσης και τη δεξιότητα για από κοινού λήψη αποφάσεων, οι συντάκτες κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών και εργαλείων στήριξης αποφάσεων να λαμβάνουν υπ' όψη σε ποιους απευθύνονται, για ποιους σκοπούς και κάτω από ποιες προϋποθέσεις, οι εκδότες να απαιτούν οι μελέτες που δημοσιεύουν να πληρούν όχι μόνο μεθοδολογικά κριτήρια, αλλά και κριτήρια δυνατότητας εφαρμογής, οι υπεύθυνοι χάραξης πολιτικής να αντιστέκονται στις επιδιώξεις εκμετάλλευσης των «ενδείξεων» από ιδιοτελείς μεσολαβητές, οι ανεξάρτητοι χρηματοδότες να καταβάλλουν όλο και μεγαλύτερη προσπάθεια για την παραγωγή, τη σύνθεση και τη διάδοση κλινικών ενδείξεων υψηλής ποιότητας και ενδείξεων σχετιζόμενων με τη δημόσια υγεία, και το ερευνητικό πεδίο να γίνει ευρύτερο και διακλαδικό, ώστε να καλύπτει την εμπειρία του ασθενούς από τη νόσο του, την ψυχολογία της ερμηνείας των ενδείξεων, τη διαπραγμάτευση και τη μοιρασιά των ενδείξεων μεταξύ ιατρών και ασθενών, καθώς και την αποφυγή των δυσμενών συνεπειών της υπερδιάγνωσης.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

«Η δημοκρατία είναι το χειρότερο πολίτευμα, αν εξαιρέσει κανείς όλα τα άλλα που έχουν δοκιμαστεί», είχε πει ο Ουίνστον Τσόρτσιλ. Κάτι παρόμοιο ισχύει και για την EBM: είναι η χειρότερη μέθοδος λήψης ιατρικών αποφάσεων, αν εξαιρέσει κανείς όλες τις άλλες που έχουν δοκιμαστεί. Αρκεί να αναλογιστεί κανείς πόσα λάθη έχει διαπράξει η ιατρική κοινότητα στο παρελθόν με το να βασίζει τις αποφάσεις της στην προσωπική πείρα του κάθε ιατρού (έπρεπε να έρθει ο Pierre Louis για να αμφισβητηθεί η ευρέως διαδεδομένη μέθοδος της αφαιμάξης με βδέλλες το 19ο αιώνα⁶⁰) ή στη συμπερασματική λογική που απέρριψε από την εκάστοτε επικρατούσα αντίληψη για τους μηχανισμούς πρόκλησης παθολογικών καταστάσεων (τυπικό παράδειγμα η κομπορρημοσύνη με την οποία, τη δεκαετία του 1930, ο Άγγλος καθηγητής John Hay, ασπαζόμενος την αντίληψη της εποχής ότι η αύξηση της αρτηριακής πίεσης αποτελεί ρυθμιστικό παράγοντα με τον οποίο εξασφαλίζεται η αιμάτωση ζωτικών οργάνων, ισχυριζόταν ότι «ο μεγαλύ-

τερος κίνδυνος για έναν άνθρωπο με υψηλή αρτηριακή πίεση είναι η ανακάλυψή της, γιατί τότε κάποιος ανόητος είναι βέβαιο ότι θα προσπαθήσει να την ελαττώσει⁶¹). Την απουσία πειστικών μεθόδων λήψης ιατρικών αποφάσεων εναλλακτικών της EBM υπαινίσσεται, με χιούμορ πλην σαφώς, ένα άρθρο που δημοσιεύτηκε στο *BMJ* στα τέλη της δεκαετίας του 1990.⁶² Οι συγγραφείς του προτείνουν επτά εναλλακτικές λύσεις σε εκείνους που αρνούνται να εφαρμόσουν τη βασισμένη σε ενδείξεις Ιατρική (οι αγγλικές λέξεις έχουν επιλεγεί ώστε να ομοιοχούν με τη λέξη "evidence"): (α) *Eminence based medicine* (Ιατρική βασισμένη στη διασημότητα) – είναι η Ιατρική που ασκούν οι αρχαιότεροι ιατροί (οι ιατροί με τα άσπρα μαλλιά) επικαλούμενοι τη μακρόχρονη προσωπική τους πείρα. (β) *Vehemence based medicine* (Ιατρική βασισμένη στο ζήλο) – οι ιατροί αυτοί υποκαθιστούν τις ενδείξεις με το ζήλο με τον οποίο υπερασπίζονται τα επιχειρήματά τους. (γ) *Eloquence based medicine* (Ιατρική βασισμένη στην ευγλωττία) – εδώ, η κομψότητα και η ευγλωττία του ιατρού αποτελούν ισχυρό υποκατάστατο των ενδείξεων. (δ) *Providence based medicine* (Ιατρική βασισμένη στη θεία πρόνοια) – ο ιατρός που δεν έχει ιδέα για το τι πρέπει να πράξει, επαφίεται στην

εξ ύψους βοήθεια. (ε) *Diffidence based medicine* (Ιατρική βασισμένη στην ατολμία) – προκειμένου να μην κάνει λάθη ο αμήχανος ιατρός, επιλέγει ως τακτική την απραξία. (στ) *Nervousness based medicine* (Ιατρική βασισμένη στην ανησυχία) – ο φόβος της μήνυσης για αμέλεια οδηγεί σε κατάχρηση διαγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων, και (ζ) *Confidence based medicine* (Ιατρική βασισμένη στην αυτοπεποίθηση) – κατά τους συγγραφείς του άρθρου, η σχετική μέθοδος απαντά αποκλειστικά στους χειρουργούς!

Ωστόσο, ακόμη και οι ένθερμοι θιασώτες της παραδέχονται ότι, όπως κάθε μέθοδος, η EBM έχει και αυτή τα μειονεκτήματά της. Τα περισσότερα από αυτά οφείλονται στο λανθασμένο τρόπο εφαρμογής της. Απαραίτητο μέτρο για τη μέγιστη δυνατή διόρθωση των εν λόγω ατελειών είναι η τήρηση των κανόνων που πρέπει να διέπουν το σχεδιασμό και τη διεξαγωγή κλινικών μελετών, καθώς και τη σύνταξη κατευθυντήριων οδηγιών. Μια επί πλέον σημαντική προϋπόθεση είναι η κατάλληλη εκπαίδευση των κλινικών ιατρών, ώστε να μην πέφτουν στην παγίδα των παρανοήσεων που αναπόφευκτα δημιουργούν η αδόκιμη μετάφραση όρων και η δημοσίευση συγκεχυμένων κειμένων.

ABSTRACT

Clarifying the term "evidence based medicine"

T.D. MOUNTOKALAKIS

National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2015, 32(5):650–660

Although the term evidence based medicine (EBM) is part of the everyday medical vocabulary, there is often considerable confusion over its meaning. In Greece, an additional reason for misconceptions lies in the translation of the word "evidence" into Greek words meaning either "proof" or "documentation". Instead of personal experience and pathophysiological rationale, on which medical decisions were based in the past, EBM uses evidence from clinical research, which is mainly represented by randomized control trials (RCTs), in making decisions about the care of individual patients. An updated model for evidence based clinical decision making integrates research evidence with clinical expertise and the choice of patients. Criticism of EBM covers a wide variety of topics, including shortage of scientific evidence ("gray zones"), paucity of documentation that EBM improves patient outcome, early discontinuation or non-publication, non-registration and clinical irrelevance of completed RCTs, and various limitations of the guideline process, such as lack of established working rules and conflict of interest in guideline committees. To address the above concerns, many experts call for a return to the founding principles of EBM. Despite its flaws, EBM remains an indispensable aid to clinical decision making.

Key words: Evidence, Evidence based medicine, Guidelines, Randomized controlled trials

Βιβλιογραφία

1. EVIDENCE-BASED MEDICINE WORKING GROUP. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992, 268:2420–2425
2. SACKETT DL, ROSENBERG WM, GRAY JA, HAYNES RB, RICHARDSON WS. Evidence based medicine: What it is and what it isn't. *BMJ* 1996, 312:71–72

3. ΜΟΥΝΤΟΚΑΛΑΚΗΣ Θ. Ιατρική βασισμένη σε ενδείξεις και η ελευθερία του γιατρού. *Ιατρική* 1998, 73:11–13
4. ΠΑΠΑΓΟΡΑΣ Δ, ΚΑΝΑΡΑ Μ. Κριτική θεώρηση της ιατρικής βασισμένης σε αποδείξεις. *Ιατρική* 2008, 93:478–487
5. EUROPEAN CROHN'S AND COLITIS ORGANIZATION. *Ευρωπαϊκή ομοφωνία βασισμένη σε αποδείξεις για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της ελκώδους κολίτιδας* (μετάφραση: Οικονόμου Μ, Χρηστίδου Α, Κοιλιάκου Σ). Αθήνα, 2009:16
6. GUYATT G, RENNIE D, MEASE MO, COOK DJ. *Οδηγός στην ιατρική βιβλιογραφία. Ένα εγχειρίδιο για την κλινική πρακτική βασισμένη σε αποδείξεις*. Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα, 2008
7. RIFKIN E, BOUWER E. *The illusion of certainty. Health benefits and risks*. Springer, New York, 2007
8. www.pfy.gr/forum/index.php?topic=2592.10;wap2
9. ALEXANDER GC, GUERRERO C, PARK H, HUMENSKY J, LOEWENSTEIN G. Brief report: Physician narcissism, ego threats, and confidence in the face of uncertainty. *J Appl Soc Psychol* 2010, 40:947–955
10. http://www.eleto.gr/download/OtherEvents/2008-05-12_GA2008_GESY-Report.pdf
11. FRIEDLAND DJ, GO AS, DAVOREN JB, SHLIPAK MG, BENT SW, SUBAC LL ET AL. *Τεκμηριωμένη Ιατρική. Ένα πλαίσιο λειτουργίας για την κλινική πράξη* (μετάφραση). Εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα, 2009 (evidence-based medicine: A framework for clinical practice. Lange, 1998)
12. STRAUS SE, SCOTT RICHARDSON W, GLASZIOU P, BRIAN HAYNES R. *Τεκμηριωμένη Ιατρική: Πώς να ασκείτε και να διδάσκετε τεκμηριωμένη Ιατρική* (μετάφραση). Εκδόσεις Ροτόντα, Θεσσαλονίκη, 2010 (evidence-based medicine: How to practice and teach. 3rd ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, 2005)
13. ΤΡΙΧΟΠΟΥΛΟΣ Δ, ΛΑΓΙΟΥ ΠΔ. *Γενική και κλινική Επιδημιολογία*. Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα, 2002:171
14. ΠΕΠΠΑΣ Χ, ΚΟΡΑΚΗ Α. Ποιότητα υπηρεσιών υγείας και τεκμηριωμένη Ιατρική: Πρόκληση ή λαίλαπα; *Ιατρικά Χρονικά Βορειοδυτικής Ελλάδος* 2013, 9:25–31
15. ΜΙΧΑΗΛ-ΜΕΡΙΑΝΟΥ Β. *Τεκμηριωμένη Ιατρική. Επιθεώρηση Υγείας* 2001, 71:38–43
16. ΔΙΑΜΑΝΤΗ Ε, ΚΑΝΑΚΟΥΔΗ-ΤΣΑΚΑΛΙΔΟΥ Φ. *Τεκμηριωμένη Ιατρική. Παιδιατρική Βορείου Ελλάδος* 2007, 19:380–385
17. DUNN HM, McCOMB JM, KINNEY CD, CAMPBELL NP, SHANKS RG, McKENZIE G ET AL. Prophylactic lidocaine in the early phase of suspected myocardial infarction. *Am Heart J* 1985, 110:353–362
18. FOWLER PB. Evidence based medicine. *Lancet* 1995, 346:838
19. GRAHAME-SMITH D. Evidence based medicine: Socratic dissent. *BMJ* 1995, 310:1126–1127
20. ΑΝΕΥΛΑΒΗΣ Ε. Επί ενδείξεων βασιζόμενη Ιατρική. Μια πανοραμική άποψη και κριτική θεώρηση. Το αναδυόμενο νέο παράδειγμα της κλινικής Ιατρικής. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2005, 22:307–316
21. ΜΟΥΝΤΟΚΑΛΑΚΗΣ Θ. *Η νέα Ιατρική. Βασισμένη σε ενδείξεις, επικεντρωμένη στον άρρωστο*. Εκδόσεις Γ.Β. Παρισιάνος, Αθήνα, 2006:22
22. ΓΑΛΑΝΗΣ Π. Ιατρική βασιζόμενη σε ενδείξεις. Μπεϋζιανή λογική. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2010, 27:551–562
23. ΜΠΑΜΠΙΝΙΩΤΗΣ Γ. *Λεξικό της νέας ελληνικής γλώσσας*. Κέντρο Λεξικολογίας, Γ.Κ. Τσιβεριώτης, Αθήνα, 1998:242
24. Ιπποκράτους έργα. Τόμος Α΄. *Παραγγέλαι*. Εκδόσεις Γεωργιάδης, Αθήνα, 204
25. <http://lexilogia.gr/forum/showthread.php?5414-evidence-based-medicine>
26. KIPFER BA. *Roget's 21st century thesaurus in dictionary form*. Delta, New York, 1994
27. NAYLOR CD. Grey zones of clinical practice: Some limits to evidence-based medicine. *Lancet* 1995, 345:840–842
28. Epidemiology series. *Lancet* 2002, 359:145–149, 341–345, 431–434, 515–519
29. COCHRANE AL. *Effectiveness and efficiency. Random reflections on health services*. The Nuffield Provincial Hospitals Trust, London, 1972
30. ANONYMOUS. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *Br Med J* 1948, 2:769–782
31. SACKETT DL, STRAUSS SE, RICHARDSON WS, ROSENBERG W, HAYNES RB. *Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM*. Churchill-Livingstone, London, 2000
32. DaCRUZ D. You have a choice, dear patient. *BMJ* 2002, 324:674
33. HAYNES RB, DEVEREAUX PJ, GUYATT GH. Physicians' and patients' choices in evidence based practice. *BMJ* 2002, 324:1350
34. COHEN AM, HERSH WR. Criticisms of evidence-based medicine. *Evid Based Cardiovasc Med* 2004, 8:197–198
35. DEARLOVE O, SHARPIES A, O'BRIEN K, DUNKLEY C. Evidence based medicine. Many questions cannot be answered by evidence based medicine. *BMJ* 1995, 311:257–258
36. O'CONNOR AM. Using decision aids to help patients navigate the "grey zone" of medical decision-making. *CMAJ* 2007, 176:1597–1598
37. SCHIELE F, MENEVEAU N, SERONDE MF, CAULFIELD F, FOUCHE R, LASSABE G ET AL. Compliance with guidelines and 1-year mortality in patients with acute myocardial infarction: A prospective study. *Eur Heart J* 2005, 26:873–880
38. JERNBERG T, JOHANSON P, HELD C, SVENNBLAD B, LINDBÄCK J, WALLENTIN L ET AL. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2011, 305:1677–1684
39. STRAUS SE, McALISTER FA. Evidence-based medicine: A commentary on common criticisms. *CMAJ* 2000, 163:837–841
40. SMITH GC, PELL JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2003, 327:1459–1461
41. IOANNIDIS JP. Clinical trials: What a waste. *BMJ* 2014, 349:g7089
42. EASTERBROOK PJ, BERLIN JA, GOPALAN R, MATTHEWS DR. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991, 337:867–872
43. SNIDERMAN AD, FURBERG CD. Why guideline-making requires reform. *JAMA* 2009, 301:429–431
44. DeANGELIS CD, DRAZEN JM, FRIZELLE FA, HAUG C, HOEY J, HORTON R ET AL. Clinical trial registration: A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *JAMA* 2004, 292:1363–1364
45. ATKINS D, BEST D, BRISS PA, ECCLES M, FALCK-YTTER Y, FLOTTORP S ET AL. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004, 328:1490
46. CHOUDHRY NK, STELFOX HT, DETSKY AS. Relationship between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA* 2002, 287:612–617
47. LENZER J. Majority of panelists on controversial new cholest-

- terol guideline have current or recent ties to drug manufacturers. *BMJ* 2013, 347:f6989
48. LEVIN A. The Cochrane collaboration. *Ann Intern Med* 2001, 135:309–312
 49. WEBER WE, MERINO JG, LODER E. Trial registration 10 years on. *BMJ* 2015, 351:h3572
 50. KRUMHOLZ HM, PETERSON ED. Open access to clinical trials data. *JAMA* 2014, 312:1002–1003
 51. LO B. Sharing clinical trial data: Maximizing benefits, minimizing risk. *JAMA* 2015, 313:793–794
 52. SNIDERMAN AD, FURBERG CD. Why guideline-making requires reform. *JAMA* 2009, 301:429–431
 53. SHANEYFELT TM, CENTOR RM. Reassessment of clinical practice guidelines: Go gently into that good night. *JAMA* 2009, 301:868–869
 54. TURNER T, MISSO M, HARRIS C, GREEN S. Development of evidence-based clinical practice guidelines (CPGs): Comparing approaches. *Implement Sci* 2008, 3:45
 55. FELDMAN RD, CAMPBELL NR, WYARD K. Canadian Hypertension Education Program: The evolution of hypertension management guidelines in Canada. *Can J Cardiol* 2008, 24:477–481
 56. MCCOLL A, SMITH H, WHITE P, FIELD J. General practitioners' perceptions of the route to evidence based medicine: A questionnaire survey. *BMJ* 1998, 316:361–365
 57. CARRUTHERS SG, LAROCHELLE P, HAYNES RB, PETRASOVITS A, SCHIFFRIN EL. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Introduction. *CMAJ* 1993, 149:289–293
 58. COUNCIL OF EUROPE. Developing a methodology for drawing up guidelines on best medical practice. Recommendation Rec(2001)13 adopted by the Committee of Ministers of the Council of Europe on 10 October 2001 and explanatory memorandum. Council of Europe Publishing, Strasbourg, 2002
 59. GREENHALGH T, HOWICK J, MASKREY N; EVIDENCE BASED MEDICINE RENAISSANCE GROUP. Evidence based medicine: A movement in crisis? *BMJ* 2014, 348:g3725
 60. MORABIA A. Pierre-Charles-Alexandre Louis and the evaluation of bloodletting. *J R Soc Med* 2006, 99:158–160
 61. HAY J. A British Medical Association lecture on "the significance of a raised blood pressure". *Br Med J* 1931, 2:43–47
 62. ISAACS D, FITZGERALD D. Seven alternatives to evidence based medicine. *BMJ* 1999, 319:1618
- Corresponding author:*
- T.D. Mountokalakis, 50 Plapouta street, GR-114 73 Athens, Greece
e-mail: tmounto@med.uoa.gr