

## ***Motivi di complessità dell'applicazione alla clinica dei risultati delle ricerche biomediche***

Cesare Scandellari e Giuseppe Realdi

### ***L'esperienza precedente e la previsione di esiti futuri***

- Gli uomini operano e scelgono in base alla precedente esperienza ricavata dalla considerazione di eventi precedenti simili
- Ci si comporta in tal modo presumendo valido il principio - tuttavia non dimostrato - secondo cui ciò che è accaduto nel passato accadrà anche - in condizioni simili o analoghe - anche in futuro: *Se alcuni pazienti affetti dalla malattia M sono guariti con la terapia T, anche questo paziente, essendo anch'egli affetto da M, se trattato con T, guarirà.*
- L'esperienza è tuttavia basata su conoscenze disomogenee, simili ma non del tutto sovrapponibili
- In chi ragiona e decide, l'esperienza suscita un senso di fiducia proporzionale all'omogeneità delle precedenti conoscenze. Risultati uniformi ottenuti dallo stesso evento ripetuto più volte, conferiscono maggior fiducia nell'ottenimento del medesimo risultato quando l'evento si ripeta in futuro.
- Al contrario, risultati incostanti o risultati ottenuti da eventi simili ma non eguali, conferiscono un minor grado di fiducia, sulla possibilità di prevedere il risultato di un evento futuro. Quando l'evento futuro è *simile* ma non del tutto *eguale* agli eventi passati che hanno determinato l'esperienza, l'affidabilità delle previsioni sul risultato futuro, è ridotta pur disponendo di un'esperienza "forte" - ottenuta cioè in base a risultati omogenei da eventi ripetuti
- In sintesi: l'affidabilità con cui è possibile prevedere l'esito di una nostra decisione dipende da:
  - uniformità delle conoscenze sulle quali è fondata la nostra esperienza sugli eventi passati
  - grado di concordanza tra gli eventi passati che hanno determinato la precedente esperienza e l'evento di cui si vuole prevedere l'esito

Nel caso delle decisioni sui pazienti né l'uno né l'altro di questi due ultimi parametri sono ottimali, poiché

- i pazienti osservati nel passato spesso hanno in comune solo una caratteristica - la malattia di cui sono affetti - spesso pure essa variabile per intensità e decorso da caso a caso;
- in effetti, l'entità del processo morboso di cui è affetto il paziente al quale si vuole applicare la precedente esperienza, può essere considerata "*eguale*" a quella del processo morboso che ha colpito *solo una parte* dei pazienti osservati nel passato, e, soprattutto, il paziente stesso può differire per molteplici altre caratteristiche personali di rilievo (età, sesso, costituzione, stato nutrizionale, fattori di rischio ecc.)

La ricerca clinica applicata nasce appunto dall'esigenza di superare tali disomogeneità o di renderle il più possibile ininfluenti sui risultati della decisione del/dei medico/i.

Una modalità ritenuta risolutiva per raggiungere questo obiettivo, consiste

nell' aumentare il numero delle osservazioni ricavando da esse un indice di affidabilità delle conclusioni e successive previsioni. Lo strumento attualmente più utilizzato a questo fine è il cosiddetto Trial Clinico Randomizzato Controllato (TRC).

### ***Valore, utilità e limiti dei risultati della ricerca clinica applicata***

Tuttavia, se in effetti i TRC rappresentano uno strumento efficace per neutralizzare al massimo le interferenze dovute alla disomogeneità della casistica osservata in passato, non è altrettanto potente nell'ovviare agli inconvenienti causati dall'individualità del paziente al quale si vogliono trasferire i risultati del TRC (v. riquadro).

Negli anni 90, venne condotto un TRC indicato con la sigla GUSTO che aveva l'obiettivo di studiare se l'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) fosse più o meno efficace della streptochinasi nella terapia degli accidenti trombotici.

L'indagine dimostrò che il t-PA era notevolmente più efficace della streptochinasi, dato che riduceva il rischio relativo di morte del 15 per cento circa. Il nuovo farmaco era molto più costoso, ma i dati indicavano che i benefici giustificavano la spesa. Dopo il trial GUSTO, l'uso della streptochinasi si ridusse drasticamente.

Orbene: prendiamo per esempio due pazienti entrambi candidati ai trombolitici, che chiameremo Giacomo e Vittorio.

Giacomo ha 72 anni ed è diabetico. Quando arriva al pronto soccorso accusa un forte dolore al torace, ha il battito accelerato e la pressione bassa. Un elettrocardiogramma indica che è in corso un attacco ischemico che ha colpito un'area diffusa e vitale del muscolo cardiaco. Vittorio, 52 anni, presenta invece segni vitali stabili e non ha malattie croniche. È arrivato al pronto soccorso lamentando oppressione al torace. Il suo elettrocardiogramma indica che ha avuto un attacco ischemico cardiaco che ha interessato soltanto una piccola porzione del cuore.

Date le loro condizioni, il rischio di mortalità di Giacomo senza trombolitici è del 25 per cento circa, mentre quello di Vittorio è vicino al 2 per cento. Il rischio di Giacomo è quindi così elevato che i potenziali benefici del t-PA sono nettamente superiori a qualsiasi pericolo o costo, mentre non è chiaro se farebbe bene a Vittorio, che ha alte probabilità di sopravvivere a prescindere da quale agente trombolitico gli si somministri. Anzi, se Vittorio avesse la pressione alta o avesse sofferto in passato per un ictus, condizioni che aumenterebbero il suo rischio di emorragia intracranica, somministrargli il più potente t-PA potrebbe aumentare il suo rischio di morte, sia pure di poco.

*adattato da: David Kent & Rodney Hayward Le Scienze giugno 2007, pp. 80 -89*

Il fatto che il TRC sia condotto su casistiche a numerosità di centinaia o migliaia di soggetti fornisce l'apparente sicurezza che tra questi soggetti osservati e studiati siano compresi anche soggetti molto simili al prossimo paziente. Si dimentica tuttavia che il TRC fornisce - almeno nelle modalità con cui solitamente viene attuato - una conclusione applicabile ad *un solo ipotetico paziente risultante dalla media di tutti i pazienti studiati* e non invece a *ciascuno dei*

*pazienti studiati*. Quindi, solo se il nostro paziente assomiglia al paziente medio, il trasferimento del risultato del TRC al nostro paziente avrà l'effetto sperato: ma ciò non rappresenta la regola.

Per tale motivo - e come è illustrato dall'esempio riportato nel riquadro - è necessario considerare che i risultati dei TRC non possono essere ritenuti validi per ogni paziente e che il TRC nonostante tutti i suoi meriti, non risolve il problema di come trasferire i risultati della ricerca all'applicazione clinica: ossia che il trasferimento *tout court* dei risultati dei TRC all'applicazione clinica, non sempre avvengono nel "*rispetto del paziente*".

Poiché per il problema che stiamo discutendo, le caratteristiche di ogni soggetto, compreso il paziente che vogliamo trattare, possono essere riformulate in termini di *rischio*, una soluzione proposta consiste di formulare le conclusioni dei TRC non tanto in termini binari (curare/non curare) quanto suddividendole per sottopopolazioni individuate in base al rischio. Tale procedimento viene indicato come *analisi a stratificazione di rischio* che appare provvista di una buona approssimazione al problema, anche se non mancano problemi metodologici di ordine pratico da risolvere.

Ma alla diffusione di questo approccio esistono notevoli disincentivi: "*Ciò che noi chiamiamo terapia individualizzata – dicono i già citati Kent e Hayward – potrebbe essere definito segmentazione del mercato*" dalle società farmaceutiche che finanziano la maggior parte dei trial. *Se un'indagine si conclude con la raccomandazione di curare tutti i pazienti, perché proseguire oltre e magari scoprire che soltanto una parte ne trae veramente giovamento?"*

Quanto detto sembra condurci alla seguente conclusione: Nonostante sia riconosciuto e condiviso il valore euristico dei risultati ottenuti dalle ricerche dei TRC, essi, in definitiva costituiscono elementi di principio ma non regole valide di ordine applicativo. In altri termini, i TRC ci assicurano che *il rimedio A è superiore - più efficace - in media al rimedio B ma non che ogni paziente trattato con il rimedio A ne trarrà sicuro beneficio*. Pertanto, è corretto derivare da questa premessa, la regola: *Tutti i pazienti devono essere trattati con A?* La risposta è ovviamente negativa.

### ***L'interesse del paziente***

Si inserisce quindi a questo proposito il concetto di: *interesse del paziente*. Tra le molteplici definizioni che possono essere attribuite al concetto di interesse, sembra particolarmente adatta al caso in discussione, la seguente (tratta dal Vocabolario Treccani della Lingua italiana): "*Sollecitudine, premura per una persona che fa sì che si partecipi affettuosamente a tutto ciò che la riguarda, desiderando il suo bene ed anche adoperandosi per esso*". Appare del tutto ovvio che l'interesse del singolo non sempre è coincidente quello di una popolazione; pertanto, decidere rispettando l'interesse individuale richiede necessariamente che questo sia valutato di volta in volta: valutazione che non può attuarsi se non mediante un diretto confronto e dialogo tra decisore e individuo soggetto alla decisione.

Tutto ciò porta ad una seconda conclusione: Pur disponendo di strumenti così potenti come i TRC per la definizione e la valutazione dei risultati delle sperimentazioni cliniche, ancora una volta il rapporto medico-paziente rimane la premessa essenziale, insostituibile della decisione clinica per la quale, i risultati della ricerca non possono esprimere *regola universale* valida per tutte le occasioni.

L'affermazione appare a prima vista contraria ad alcuni atteggiamenti metodo logici ritenuti insuperati da molti - ad esempio da molti clinici affezionati alla Evidence Based Medicine (EBM). In effetti si fa sempre più diffusa l'opinione, anche in coloro che sostengono i principi dell'EBM, il principio che i risultati dei trial non possono non tener conto dell'individualità del paziente e non devono essere utilizzati indiscriminatamente ( v: riquadro a pagina seguente).

### ***Trial e implementazione di nuove metodiche diagnostico-terapeutiche***

I risultati dei trial non vengono utilizzati solo per prendere decisioni sul singolo paziente: spesso sono all'origine di scelte generali per suggerire linee guida, per introdurre nuove metodiche ed apparecchiature, per tentare di ridurre costi ecc.

In questi casi i risultati dei trial rappresentano il criterio più valido per modificare la pratica clinica secondo le più recenti evidenze. Tuttavia è necessario anche in questi casi considerare che il trasferimento dei risultati ottenuti rappresenta sempre un elemento rivolto al paziente medio: l'applicazione delle nuove linee guida non può essere accolta come definitiva dovendo invece superare una fase di "sperimentazione di terzi livello" analoga a quella comunemente effettuata per ogni nuovo farmaco.

### ***Temi di ulteriore discussione***

Si impone quindi la necessità di una riflessione sulle seguenti questioni:

- qual è l'effettivo valore dei risultati di un trial? (per stabilire regole diagnostico-terapeutiche generali, per decidere il trattamento del singolo paziente, come ipotesi di lavoro per un approfondimento futuro, primo passo per una metanalisi, altro)
- risultato dei trial e linea guida sono sostanzialmente equivalenti? e tra trial e metanalisi? [riflettendo su queste differenze, è probabile constatare l'intrinseca incertezza delle conclusioni ricavabili sia dal trial]
- i risultati dei trial costituiscono solo strumenti di conoscenza solo speculativa, privi o di scarsa affidabilità per le applicazioni cliniche?
- riconoscendo loro un'importanza non solo speculativa ma anche pratica, in qual modo tali risultati devono essere utilizzati dal clinico al fine di ottemperare al reale interesse del paziente?

## LA VANA RICERCA DELLA VERITÀ

*Marco Bobbio - Dialogo sui farmaci n.1 2007 -Editoriale*

Dopo secoli che la medicina era basata sull'autorità di Ippocrate e Galeno, dopo decenni che era basata sull'opinione dei luminari, dopo anni che era basata su speculazioni fisiopatologiche, tramutando alcune osservazioni sperimentali in una terapia, sono arrivati i trial clinici. Per molti di noi una rivoluzione. Buttiamo Galeno, i luminari e le speculazioni: ora abbiamo le prove. I più arditi le chiamano prove di efficacia. [...] I trattamenti sono standardizzati: tutti (magri e obesi, giovani e anziani, uomini e donne, ricchi e poveri, euforici e depressi, lavoratori e pensionati) assumono alla stessa ora la stessa pillola. Per mesi o per anni. L'uguaglianza di fronte alla guarigione. Ci aspettiamo un solo verdetto: serve o non serve (i più arditi dicono efficace o non efficace). Non siamo più artisti, ormai siamo scienziati che sanno come curare ogni paziente sulla base di dati oggettivi.

**Meta-analisi** - Tutto bene finché non si sono cercate le verifiche. Qualcuno si è reso conto che trial clinici simili forniscono talvolta risposte contraddittorie e non sempre soddisfacenti. Semplice: basta disegnare trial più grossi, con follow-up più lunghi, con casistiche più selezionate o indifferenziate a seconda del quesito che si vorrebbe risolvere. Aumentano i dati, ma paradossalmente anche la confusione. Gli scienziati alla ricerca della verità, non si arrendono ed escogitano un metodo statistico per combinare i dati delle singole analisi: la meta-analisi. Ecco la grande verità che sovrasta le piccole e incomplete verità dei singoli trial. Qualcuno si accorge però che talvolta una meta-analisi diventa un'escamotage per rendere statisticamente significativa una riduzione, solo perché si aumenta il numero delle osservazioni e quindi si riducono gli intervalli di confidenza che, a questo punto, non attraversano più la colonna d'Ercole che sovrasta il numero 1. Anche le meta-analisi ripetute non sempre confermano il risultato. Credo che sia maturo il tempo delle meta-meta-analisi.

**Linee guida** - Se la statistica non aiuta, proviamo a metterci d'accordo, per consenso. La verità si trasforma da un arido dato, in un giudizio basato (ecco che ritorna) sulle prove. Così nascono timidamente, ma iniziano a riprodursi in modo vertiginoso, le Linee guida. Decine, centinaia, migliaia. Sembra che metà del mondo scientifico sia impaziente di spiegare all'altra metà cosa deve fare. Per semplificare la vita a clinici che non hanno il tempo di scioparsi i risultati delle ricerche, vengono prodotti minuziosi documenti di centinaia di pagine che prevedono tutte le possibili combinazioni di caratteristiche cliniche dei pazienti. Tranne di quello che stai visitando. Qualcuno si accorge che i giudizi sono opinabili e spesso coincidono con quelli di coloro che vendono farmaci, dispositivi, test di laboratorio. [...]

**Per riflettere** - In questo numero della rivista trovate due stimolanti articoli nei quali ci viene spiegato cosa si sa oggi, documentati oggettivamente da decine di ricerche, meta-analisi e linee guida, sull'uso dei betabloccanti nel trattamento dell'ipertensione e sul trattamento dell'osteoporosi. Molto, ma non abbastanza per disporre di certezze assolute. Questi articoli ci aiutano a riflettere. I medici dovrebbero reimpadronirsi ad occuparsi del singolo paziente (magro o obeso, giovane o anziano, uomo o donna, ricco o povero, euforico o depresso, lavoratore o pensionato) per trovare con lui il miglior percorso diagnostico e terapeutico, utilizzando le informazioni che derivano dalle ricerche scientifiche, senza costringerlo ad assumere quello che è oggettivamente e mediamente meglio.

Mi viene in mente un quadro di Magritte. Su uno sfondo scuro è dipinta una pipa: di quelle classiche di radica, un po' ricurve, con il bocchino bianco. Sotto, l'artista scrive: questa non è una pipa. Ovvio, è la sua rappresentazione. E allora perché dobbiamo ostinarci a pensare che i trial, le meta-analisi e le Linee guida ci forniscano la verità. Sono rappresentazioni della complessità clinica dei nostri pazienti, migliori di quelle di Galeno, dei luminari e delle speculazioni. Il nostro compito rimane quello di interpretare e adattare le informazioni disponibili a ogni singolo paziente.

