

S p a z i

**Imogen Evans
Hazel Thornton
Iain Chalmers**

*Presentazione
e cura dell'edizione
italiana di
Alessandro Liberati*

*Traduzione di
Silvia Pregno*

COME SAPERE SE UNA CURA FUNZIONA

*Una migliore ricerca per
un'assistenza migliore*



Il Pensiero Scientifico Editore

Dedichiamo questo libro a William Silverman (1917-2004),
che ci ha ripetutamente incoraggiati a mettere in dubbio l'autorità.

Prima edizione: ottobre 2007

© 2006 in original English edition,

Imogen Evans, Hazel Thornton and Iain Chalmers

© 2007 in first Italian edition, Il Pensiero Scientifico Editore

in association with The British Library

Il Pensiero Scientifico Editore

Via Bradano, 37c – 00199 Roma

Tel. 06 862821 – fax 06 86282250

pensiero@pensiero.it

www.pensiero.it

www.vapensiero.info

Tutti i diritti sono riservati.

Stampato in Italia dalle Arti Grafiche Tris srl

Via delle Case Rosse 23, 00131 Roma

Progetto grafico di copertina: Studio Rosa Pantone, Roma

Composizione e impaginazione: www.ikona.it

Illustrazione di copertina: © Images.com/Dave Cutler,

Moon and star in scale

ISBN 978-88-490-0208-9

INDICE

NOTIZIE SUGLI AUTORI	VI
RINGRAZIAMENTI	VI
PRESENTAZIONE DELL'EDIZIONE ITALIANA Far partecipare i pazienti alle scelte di ricerca <i>Alessandro Liberati</i>	VII
PREMESSA ALL'EDIZIONE ITALIANA	XIII
PREFAZIONE Un libro che fa bene alla salute <i>Nick Ross</i>	XV
INTRODUZIONE	XIX
1 • NUOVO - MA NON NECESSARIAMENTE MIGLIORE O MAGARI ANCHE PEGGIORE	1
2 • UTILIZZATI SENZA ADEGUATA SPERIMENTAZIONE	17
3 • I CONCETTI CHIAVE PER SAPERE SE UNA CURA FUNZIONA	35
4 • AFFRONTARE L'INCERTEZZA SUGLI EFFETTI DEI TRATTAMENTI	55
5 • LA RICERCA CLINICA: LA BUONA, LA CATTIVA E L'INUTILE	77
6 • MENO RICERCA, METODOLOGIE RIGOROSE E QUESITI RILEVANTI	85
7 • MIGLIORARE QUALITÀ E RILEVANZA DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE È INTERESSE DI TUTTI	99
8 • IL MANIFESTO PER UNA RIVOLUZIONE	121
BIBLIOGRAFIA	129
RISORSE ADDIZIONALI	139
INDICE ANALITICO	143

NOTIZIE SUGLI AUTORI

Imogen Evans, prima di diventare giornalista scientifica per *The Lancet*, ha esercitato ed insegnato medicina in Canada ed in Gran Bretagna. Dal 1996 al 2005 ha lavorato per il *Medical Research Council* e ultimamente si occupa di etica della ricerca, rappresentando il governo inglese al Comitato Etico del Consiglio Europeo.

Hazel Thornton, dopo una mammografia di routine fu invitata a partecipare ad uno studio clinico, ma le inadeguate informazioni disponibili per i pazienti la indussero a rifiutare. Questo la incoraggiò a impegnarsi per coinvolgere il pubblico nella ricerca al fine di raggiungere risultati utili per i pazienti. Ha scritto e tenuto molte conferenze su questo argomento.

Iain Chalmers, ha esercitato la professione medica in Gran Bretagna ed in Palestina prima di diventare ricercatore nel campo dei servizi sanitari e dirigere l'Unità Nazionale di Epidemiologia Perinatale di Oxford. Ha avuto poi un ruolo fondamentale nella nascita della *Cochrane Collaboration* ed ha diretto per molti anni il Centro Cochrane inglese. Dal 2002 coordina la *James Lind Initiative*, che promuove il miglioramento delle sperimentazioni cliniche per migliorare l'assistenza sanitaria, puntando soprattutto al più ampio coinvolgimento del pubblico.

RINGRAZIAMENTI

Ringraziamo Tony Warshaw per averci incoraggiato a scrivere questo libro. Siamo debitori verso Richard Ashcroft, Patricia Atkinson, Hilda Bastian, Michael Baum, Joan Box, Noreen Caine, Harry Cayton, Jan Chalmers, Alison Chapple, Mike Clarke, John Critchlow, Ben Djulbegovic, Gorge Ebers, Robin Fox, Jo Garcia, Paul Glasziou, Bec Hanley, Elina Hemminki, Andrei Herxheimer, Tony Hope, Les Irwig, Debbie Kennet, Richard Lindley, Margaret McCartney, Wilson Ng, Ann Oakley, Michael Parker, Sophie Petit-Zeman, Uccio Querci della Rovere, Nick Ross, Eileen and David Ruxton, Harvey Schipper, Lara Speicer e Blinda Wilkinson per i loro utili commenti sulle precedenti versioni del lavoro e a Theo Chalmers per aver disegnato la copertina della edizione inglese del libro. Iain Chalmers ringrazia il Medical Research Council e il NHS Research and Development Programme per il sostegno dato all'iniziativa.

PRESENTAZIONE DELL'EDIZIONE ITALIANA

*Far partecipare i pazienti alle scelte di ricerca:
un passaggio necessario per sapere
se le cure funzionano davvero*

Nick Ross, nella sua Prefazione, scrive che *Testing Treatments* – che abbiamo deciso di presentare in italiano col titolo di *Come sapere se una cura funziona* – è un libro che “fa bene alla salute”. Condivido in pieno questo giudizio e, anzi, rilancio. Dicendo che abbiamo di fronte un libro non solo capace di indurre sane riflessioni, ma anche di indicare una via, non facile, per rendere operativo e fattibile il coinvolgimento degli utenti e dei pazienti nella ricerca.

Presentare questa edizione italiana che – in coerenza col proprio impegno editoriale per l’indipendenza della ricerca scientifica – Il Pensiero Scientifico Editore ha fortemente voluto, è per me anzitutto un grande onore. L’amicizia e l’ammirazione che mi lega ai tre autori, e soprattutto a Iain Chalmers, la cui conoscenza ha profondamente segnato il mio percorso personale e professionale, ha reso più difficile di quanto prevedessi mettere insieme, senza sentirsi eccessivamente banale, le brevi riflessioni che vorrei suggerire ai lettori di questo libro.

Pagine che sono la testimonianza, ed in qualche modo il programma operativo, di tre persone che con traiettorie e percorsi diversi hanno dedicato molte delle loro energie a trasformare la medicina e le conoscenze che la ricerca produce, in strumenti utili a migliorare l’assistenza ai pazienti.

Iain Chalmers, attraverso lo sforzo pionieristico che lo ha portato oltre dieci anni fa a fondare la *Cochrane Collaboration*, Hazel Thornton che ha sperimentato in prima persona l'angoscia di diventare paziente e trovarsi di fronte all'elusività delle informazioni anche quando ti si chiede di entrare in uno studio clinico, e Imogen Evans che dall'interno del mondo medico ha potuto conoscerne a fondo pregi e difetti, ci danno con questo libro una testimonianza preziosa.

Dobbiamo ringraziarli, credo, per aver messo insieme un testo che, pur nella sua essenzialità e semplicità di linguaggio, al tempo stesso, stimola riflessioni a tutto tondo sul rapporto tra medicina e potere nella sua espressione economica (quella che influenza le priorità dell'industria della salute) ed in quella ideologica (quella di chi usa il potere gerarchico e l'idea della superiorità dell'"esperto" per marginalizzare l'emergere dei bisogni assistenziali reali).

Una riflessione che in Inghilterra ha dato vita ad un progetto concreto, la *James Lind Alliance* (<http://www.lindalliance.org>), mirato a praticare l'obiettivo di far lavorare insieme operatori sanitari e pazienti per rendere più pregnante e rilevante la ricerca clinica, indirizzandola verso le aree di incertezza che davvero stanno a cuore a chi cura, ed a chi è curato.

La soddisfazione di presentare l'edizione italiana di questo libro ha molte motivazioni, e suscita altrettanti auspici. Vorrei richiamarne soprattutto tre.

Il primo deriva dalla consapevolezza della relativa unicità dei contenuti che questo libro propone nel panorama italiano. L'auspicio è che muoversi attraverso i capitoli di *Come sapere se una cura funziona* sia un salutare invito – per chi ha a cuore l'empowerment dei pazienti e la loro partecipazione – ad addentrarsi nei difficili meandri del fare concreto, sapendo che provocare cambiamenti è possibile.

Il secondo è che la lettura dei diversi capitoli induca, chi ha responsabilità decisionali nel mondo della ricerca e dell'assistenza nel nostro paese, ad un profondo esame di coscienza. Pensare alla ricerca, soprattutto quella epidemiologico-clinica, come terreno di esclusiva pertinenza degli "esperti" e dei ricercatori di professione non è più scientificamente, prima ancora che socialmente, sostenibile. La giusta e legittima richiesta che maggiori disponibilità finanziarie siano destinate alla ricerca non può non accompagnarsi a una grande operazione di trasparenza. Sul come le priorità vengono decise, su chi partecipa a queste decisioni, su come i finanziamenti vengono asse-

gnati in funzione della rilevanza e del merito scientifico, su quali sono i doveri verso i pazienti e la società di chi riceve risorse per produrre nuove conoscenze, su come la giusta enfasi verso una sana competizione scientifica basata sulla qualità dei progetti non si confonda con l'idea che la conoscenza è un bene privatizzabile, attraverso cui fare profitti.

Terzo auspicio è quello di saper mantenere l'abitudine a scandalizzarsi dello status quo. Chi oggi difende e si schiera a favore dell'integrità ed indipendenza della ricerca troverà in questo libro molte buone ragioni per continuare a farlo, ma soprattutto molti buoni argomenti per evitare che lo scandalizzarsi diventi l'anticamera di cinismo e rassegnazione.

Scorrendo le pagine di *Come sapere se una cura funziona* troviamo diverse cose che è bene che il pubblico sappia, per passare da un'infantile e aprioristica fiducia nel progresso scientifico ad un maturo atteggiamento di vigilanza critica. È bene, anzitutto, che il pubblico abbia una visione d'insieme sui temi della medicina e della scienza, e che possa farsi un'idea bilanciata ed il meno possibile solo emotiva. Il fatto che quasi ogni settimana si sia investiti di "cattive notizie" su effetti collaterali inattesi di trattamenti e farmaci, sull'insorgenza di infezioni gravi e poco aggredibili all'interno degli ospedali, su incidenti che avrebbero potuto essere prevenuti, non deve farci perdere di vista che la medicina moderna – come dicono Chalmers, Evans e Thornton nel Capitolo 1 – ha portato molti progressi. È proprio perché le metodologie di valutazione dei trattamenti sono tutt'altro che perfette, errori o effetti non previsti fanno parte del possibile e possono essere ridotti solo puntando ad una ricerca di migliore qualità e ad una maggiore capacità critica anche dei pazienti sui limiti della medicina e sulla necessità continua di monitorarne i possibili effetti avversi.

È bene anche che il pubblico sappia che l'incertezza è parte integrante del progresso scientifico ed è ineliminabile dalla pratica della medicina. Anche per molti interventi largamente diffusi nella pratica medica esistono poche prove scientifiche di efficacia e sicurezza. Se questo è in parte giustificabile per tanti interventi che sono entrati nella pratica della medicina prima che si affermasse la moderna metodologia della ricerca, assai meno lo è per le più recenti innovazioni (pensiamo ai nuovi e sempre più "invadenti" test diagnostici) la cui utilizzazione è determinata molto più da consumismo sanitario e interessi commerciali che non da affidabili prove di efficacia e sicu-

rezza. La lettura del Capitolo 4 dà molti utili indicazioni per farsi carico, in positivo, dell'incertezza e indica proprio nella ricerca di buona qualità la strada maestra per poter fornire ai pazienti la miglior assistenza possibile. Anche chi lavora nei Comitati Etici potrà trovare nei Capitoli 4 e 5 un'utile ispirazione per la propria attività di vigilanza e controllo.

È bene, anche, che il pubblico sappia che ritardi nella ricerca di cure migliori non sono una fatalità, e che una parte importante dello sbilanciamento nell'agenda di ricerca ha responsabilità che vengono anche dall'interno del mondo della ricerca. Sia per mancanza di un adeguato supporto alla ricerca pubblica e indipendente da parte dei sistemi sanitari, sia per un progressivo "scivolamento etico" che ha caratterizzato il comportamento della professione medica e delle sue rappresentanze scientifiche.

La ricerca intesa come "la caccia al quesito innovativo", "l'occasione per l'acquisizione di visibilità e ruolo sociale/mondano" se umanamente comprensibile, non è per questo meno grave e distorsiva. Partecipare alla ricerca, soprattutto quella commerciale, significa oggi, per molti ricercatori, essere à la page e ben dentro l'establishment. Pubblicare su riviste prestigiose, girare il mondo partecipando a congressi scientifici, avere spazio sulla stampa laica presentandosi come i grandi ricercatori, è una spinta troppo forte per sapergli resistere. E, infatti, molti non resistono. Partecipano alla ricerca così come viene loro proposta, hanno di fatto perso la speranza che debba essere la rilevanza del quesito (soprattutto per i pazienti) la stella polare da seguire. Non si spiegherebbe altrimenti la corsa per partecipare a tanti studi la cui non esecuzione non farebbe certo male a nessuno (tranne che magari agli interessi di marketing di chi li finanzia). Le informazioni e le riflessioni che troviamo nei Capitoli 5 e 6 danno buoni argomenti su necessità e urgenza di una responsabilità sociale collettiva per la ricerca.

È bene, infine, che la partecipazione dei pazienti non diventi un mito o un feticcio, immaginando che di per sé essa sia garanzia di ricerca migliore e più indipendente. Da questo punto di vista Chalmers, Thornton e Evans non si nascondono anche i possibili effetti collaterali di un partecipazione non informata e della sua possibile manipolazione.

Nel Capitolo 7 gli autori discutono anche dei rischi che una partecipazione non adeguatamente informata dei pazienti, e delle loro associazioni, può comportare. In termini, per esempio, di ostacolare

la ricerca che sarebbe necessario fare, o di portare a fare ricerca laddove essa non dovrebbe essere prioritariamente fatta. Senza andare a riaprire le ancora non completamente chiuse cicatrici della terapia Di Bella, *Come sapere se una cura funziona*, appunto nel Capitolo 7, discute il caso dell'interferone nel trattamento della sclerosi multipla e della fortissima pressione esercitata dalle associazioni di pazienti per rendere a tutti disponibile un trattamento la cui reale efficacia era molto dubbia a fronte di costi molto pesanti per il servizio sanitario nazionale. Altro caso che gli autori discutono è quello della ricerca sui farmaci anti HIV, un settore nel quale le associazioni dei pazienti hanno giocato un ruolo molto importante non sempre privo tuttavia di risvolti non unicamente positivi (si veda il Capitolo 7 per un maggiore approfondimento).

In conclusione di questa presentazione vorrei fare a *Come sapere se una cura funziona*, e a tutti noi che dei suoi contenuti vogliamo essere razionali e appassionati sostenitori, un ultimo augurio. Quello di raggiungere davvero i pazienti e le loro associazioni. Proprio qualche giorno fa, mentre stavo concludendo questo testo ho incontrato Iain Chalmers che mi chiedeva, con interesse e curiosità, sui tempi di comparsa di *Testing Treatments* nelle librerie italiane. A mia volta gli ho chiesto se si riteneva soddisfatto di come era stata accolta l'edizione inglese. "We could have done better" ("avremmo potuto fare di più") – ha detto sorridendo Iain – riferendosi al fatto che ci sarebbe voluto uno sforzo maggiore di diffusione, ...uno sforzo militante, verrebbe da dire, usando un termine di moda in un recente passato.

È proprio questo augurio mi sento di fare a questo libro al momento della sua apparizione italiana. Raggiungere davvero i pazienti, le loro associazioni, le rappresentanze nei Comitati Etici, oltre, naturalmente anche molti ricercatori clinici e molti responsabili delle politiche della ricerca nel nostro Paese.

Un esempio di come promuovere attivamente questo percorso di coinvolgimento lo si può trovare in *Partecipasalute* (www.partecipasalute.it) un progetto per molti versi "pilota" che, da circa tre anni, sta cercando di aprire canali sostanziali di comunicazione tra associazioni di pazienti e rappresentanti del mondo scientifico e professionale. Canali che dovrebbero portare a esperienze di collaborazione sin dall'inizio nell'identificazione delle priorità di ricerca e del modo migliore per realizzare gli studi necessari. È realistico pensare che, insieme alle molte altre esperienze che in Italia esistono, e che sono purtroppo molto frammentate e disperse, si possa arrivare a far diven-

tare la partecipazione dei pazienti una realtà riconosciuta, anche a livello istituzionale. La decisione assunta dalla Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) di aprire – nel proprio sito – uno spazio accessibile al pubblico per la formulazione di suggerimenti di società scientifiche ed anche di pazienti e cittadini prima della preparazione del proprio bando di ricerca è un primo piccolo ma significativo passo avanti nella realtà italiana. Più in generale oggi è necessario impegnarsi perché la ricerca sostenuta dal Servizio sanitario nazionale dia risposte utili e rilevanti per migliorare l'assistenza ai cittadini ed ai pazienti e la strada da fare in questo senso è molto lunga. Una ricerca in grado di produrre risposte rilevanti non può evidentemente prescindere da una crescente partecipazione, e la diffusione capillare dei principi e dei concetti contenuti in *Come sapere se una cura funziona* è una condizione necessaria per richiamare la comunità scientifica ai propri doveri.

Alessandro Liberati
Cochrane Collaboration
Vice Presidente Commissione Nazionale Ricerca Sanitaria

PREMESSA ALL'EDIZIONE ITALIANA

Quando lo stavamo scrivendo, il nostro editore inglese ci chiese quale sarebbe stato il pubblico di questo libro. Senza esitazioni, risponderemo che pazienti e cittadini erano i nostri interlocutori prioritari, sebbene sperassimo che le operatrici e gli operatori sanitari sarebbero anch'essi stati interessati. Il nostro scopo era incoraggiare la valutazione critica delle informazioni sugli effetti delle terapie e spingere il personale sanitario a dialogare per migliorare la ricerca in questo settore. Desideravamo mostrare che il coinvolgimento dei cittadini è una cosa realmente possibile e che può davvero fare la differenza: è il modo per garantire che la ricerca messa in atto sia finalizzata a rispondere ad interrogativi che riguardano i malati.

Per questo, siamo stati comunque molto contenti dei commenti assai positivi letti sulla stampa specialistica, ma ci hanno ancor più emozionato quelli ricevuti da cittadini, pazienti e loro familiari. Sapere che “è il libro da cui più ho imparato e che più mi ha dato forza tra quelli che ho letto” o che “incoraggia soprattutto leggere che la ricerca deve rispondere a priorità dettate da noi malati e non dai ricercatori o dall'industria, e che dobbiamo farci coinvolgere nel programma della ricerca medica” è stato veramente gratificante.

Speriamo che i lettori dell'edizione italiana ricevano stimoli analoghi e che possano lavorare insieme agli operatori della Sanità per migliorare i modi attraverso i quali sapere veramente se una cura funziona.

Imogen Evans, Hazel Thornton, Iain Chalmers

PREFAZIONE

Un libro che fa bene alla salute

Questo è un libro che fa bene alla salute. Cerca soprattutto di chiarire alcuni misteri su come vengano prese decisioni che riguardano la vita e la morte. Ci mostra come spesso queste decisioni si fondino su valutazioni gravemente errate e fornisce ai medici di tutto il mondo un'occasione per comportarsi meglio.

E lo fa senza inutili allarmismi, esprimendo ammirazione per i traguardi raggiunti dalla medicina moderna. Il suo scopo ultimo è quello di migliorare l'attività medica e non di screditarla.

Ebbi le mie prime esperienze della ormai consolidata trascuratezza medica negli anni '80, quando fui invitato a partecipare, come membro laico, ad una conferenza di consenso con il compito di giudicare quali fossero le migliori pratiche nella cura del cancro alla mammella. Rimasi scioccato (e potreste esserlo anche voi leggendo di più a questo proposito nel Capitolo 2). Raccogliemmo le prove dai più importanti ricercatori e clinici e scoprimmo che alcuni dei più eminenti medici lavoravano sulla base di impressioni o di veri e propri preconcetti, e che la possibilità di sopravvivenza di una donna, o il fatto di rimanere mutilata dalla chirurgia, dipendeva largamente da chi l'avrebbe curata e dalle sue convinzioni personali. Un chirurgo preferiva interventi molto demolitivi, un altro preferiva la rimozione del solo tumore, un terzo optava per l'aggiunta di una radioterapia aggressiva e così via. Sembrava che l'era della valutazione scientifica fosse scivolata loro addosso.

Questo è accaduto spesso e per molti medici è ancora vero. Sebbene le cose siano migliorate, molti medici talentuosi, sinceri e

competenti sono sorprendentemente ignoranti su ciò che è una buona prova scientifica. Esercitano la professione in un certo modo perché così è stato loro insegnato alla facoltà di medicina o perché lo fanno gli altri medici o perché nella loro esperienza funziona. Ma l'esperienza personale, benché seducente, è spesso terribilmente fuorviante – come questo libro mostra con una chiarezza brutale.

Alcuni medici dicono che sia ingenuo applicare il rigore scientifico alla cura di ogni singolo paziente. La medicina, asseriscono, è scienza ed arte. Ma per quanto ciò suoni bene, è una contraddizione in termini. Ovviamente la conoscenza medica è finita mentre la complessità di ciascun individuo è pressoché infinita, e da qui nasce l'incertezza. Una buona pratica medica richiede quotidianamente di fare delle ipotesi. Ma troppo spesso, nel passato, molti professionisti medici non hanno distinto fra ipotesi e buone prove di efficacia. Talvolta essi proclamano certezze anche laddove i dubbi sono considerevoli. Essi ignorano i dati affidabili perché non sanno come interpretarli.

Questo libro spiega qual è la differenza fra l'esperienza personale ed i più complessi, ma migliori, modi di distinguere ciò che funziona da ciò che non funziona, ciò che è sicuro da ciò che non lo è. Per quanto può, questo libro, evita i termini tecnici e promuove espressioni tipicamente inglesi come *'fair test'* (che in italiano abbiamo deciso di tradurre con *valutazione appropriata*, ndt). Ci ricorda che la scienza, così come tutto ciò che è umano, è incline ad errori e pregiudizi (a causa di errori, vanità o – specialmente pericoloso in medicina – interessi commerciali); ma ci ricorda anche che è l'approccio meticoloso della scienza ad aver favorito la maggior parte dei progressi nelle conoscenze umane. I medici (e gli operatori dei *media* come me) dovrebbero smettere di screditare la ricerca clinica bollandola come *'sperimentazione condotta su cavie umane'*. Al contrario per i medici dovrebbe essere un imperativo morale promuovere valutazioni appropriate nei loro pazienti e per i pazienti parteciparvi.

Questo è un libro importante per tutti coloro che hanno a cuore la propria salute o quella della propria famiglia o le politiche per la salute. I pazienti vengono spesso visti come destinatari dell'assistenza sanitaria piuttosto che come partecipanti. Abbiamo un compito arduo da affrontare, che dobbiamo svolgere per coloro nel cui nome si pratica la medicina e da cui gli stessi medici vengono pagati sia come clinici, sia come ricercatori. Restando consumatori passivi di farmaci non miglioreremo mai la situazione. Se preferiamo risposte semplici-

stiche, avremo una pseudoscienza. Se non promuoviamo una sperimentazione rigorosa dei trattamenti, insieme alle sostanze che realmente funzionano avremo trattamenti inutili e alcune volte dannosi.

Questo libro contiene un manifesto per migliorare le cose ed i pazienti ne sono al centro. Ma è un libro importante anche per i medici, gli studenti ed i ricercatori; tutti possono trarne beneficio. In un mondo ideale la lettura di questo libro sarebbe obbligatoria per ogni giornalista, ma dovrebbe anche essere reso disponibile ad ogni paziente, poiché, se i medici non sono in grado di soppesare le prove scientifiche, in generale noi staremo peggio. La nostra vita dipende da questo.

Una cosa vi assicuro: se il tema della sperimentazione dei trattamenti è per voi nuovo, quando avrete letto questo libro non giudicherete più allo stesso modo i consigli che vi darà il vostro medico.

Nick Ross

Giornalista e presentatore radio e TV

INTRODUZIONE

Non c'è modo di sapere se le nostre osservazioni sugli eventi complessi in natura siano complete. La nostra conoscenza è finita, come sottolineato da Karl Popper, ma la nostra ignoranza è infinita. In medicina, non possiamo mai essere certi delle conseguenze dei nostri interventi, possiamo solo ridurre l'area d'incertezza. Questa ammissione non è pessimistica come sembra: le affermazioni che resistono a sfide energiche e ripetute spesso risultano essere abbastanza affidabili. Queste "verità che si mantengono attive" costituiscono gli elementi fondamentali per la costruzione di strutture ragionevolmente solide, capaci di supportare ogni giorno le nostre azioni al letto del malato.

William A. Silverman. Where's the evidence? 1998'

Siamo stati colleghi per molti anni, condividendo non soltanto la vicinanza professionale, ma anche la profonda convinzione che le cure mediche, nuove o vecchie, dovessero fondarsi su buone prove di efficacia. La nostra esperienza condivisa suggerisce che spesso ciò non avviene. Ed è proprio questa consapevolezza che ci ha spinto a scrivere questo libro.

La curiosità di IE sulle prove di efficacia a sostegno dei trattamenti che prescriveva ai pazienti è cresciuta durante la sua carriera nella ricerca medica. Quando divenne giornalista scientifica di *The Lancet* venne a conoscenza di palesi tentativi da parte delle industrie farmaceutiche e dei ricercatori di fare profitti con la verità, distorcendo o abbellendo i risultati delle loro ricerche.

L'invito inaspettato che HT ricevette ad essere inclusa in uno studio clinico di dubbia qualità le fece capire che avrebbe dovuto partecipare attivamente ai progressi del trattamento della sua malattia e non più rimanere un recettore passivo delle cure. Intraprese quindi una vigorosa campagna per la collaborazione tra gli operatori sanitari ed i pazienti, per assicurare una ricerca valida accompagnata da un'informazione di buona qualità per i malati. L'ossessione di IC per la valutazione rigorosa degli effetti di ciò che i medici fanno ai loro pazienti iniziò quando lavorava in un campo profughi in Palestina: ebbe allora l'impressione che alcuni dei malati che aveva assistito fossero morti poiché lui praticava la medicina così come gli era stata insegnata all'Università. Da allora, ha strenuamente promosso l'idea che le decisioni nell'assistenza sanitaria debbano essere prese sulla base di prove non inficiate da errori sistematici, derivanti dalle ricerche rilevanti ed in particolare dai risultati di revisioni sistematiche di studi controllati.

Ogni anno le ricerche sugli effetti delle cure producono una montagna di risultati. Sfortunatamente, molte di esse non offrono informazioni rilevanti per i bisogni dei pazienti e anche quando ciò avviene le prove sono spesso inaffidabili. Speriamo che il nostro libro possa indicare il modo per giungere ad una comprensione più ampia di come le cure debbano essere sperimentate in modo appropriato. Questo libro non è un prontuario delle migliori terapie per specifiche malattie. Piuttosto, qui illustriamo gli elementi essenziali per assicurare che la ricerca sia solidamente fondata e disegnata per rispondere ai quesiti d'interesse per i pazienti e per gli operatori sanitari a cui essi chiedono aiuto.

Nel Capitolo 1 descriviamo come alcuni nuovi trattamenti abbiano avuto effetti avversi inattesi, come non si siano concretizzati gli effetti positivi sperati di altri e come alcune "profezie" su cure che non avrebbero funzionato si siano poi dimostrate errate. Infine, come alcuni risultati utili della ricerca non vengano applicati nella pratica clinica. Nel Capitolo 2 spieghiamo che molte delle cure e dei test di screening più comunemente utilizzati non sono stati sperimentati in modo adeguato. Il Capitolo 3 fornisce alcuni "dettagli tecnici" – dà le basi per una sperimentazione corretta delle terapie, enfatizzando l'importanza dell'essere attenti alla riduzione dei potenziali errori sistematici e di come tener conto del ruolo del caso; introduce, inoltre, le nozioni di studio clinico randomizzato e di placebo; sottolinea la necessità di condurre revisioni sistematiche delle prove di efficacia

rilevanti. Nel Capitolo 4 descriviamo alcune delle numerose incertezze che pervadono pressoché ogni aspetto dell'assistenza sanitaria e come affrontarle. Il Capitolo 5 mette a confronto le differenze fondamentali tra la buona ricerca, quella cattiva e quella inutile. Nel Capitolo 6 mettiamo in luce quanto la ricerca possa essere distorta da interessi commerciali ed accademici e sia spesso incapace di rivolgersi a quei quesiti che potrebbero fare una reale differenza per il benessere dei pazienti. Il Capitolo 7 offre una mappa delle azioni che i pazienti possono compiere per garantire che le terapie vengano meglio sperimentate. E nel Capitolo 8, infine, presentiamo il nostro manifesto per la rivoluzione nella sperimentazione delle cure – misure pratiche da intraprendere immediatamente per realizzarla.

Il volume è corredato da un'ampia bibliografia; altre fonti d'informazioni sono contenute nella sezione *Risorse aggiuntive* alla fine del libro. Per coloro che vogliono approfondire ulteriormente gli argomenti, un buon punto di partenza è la James Lind Library disponibile sul sito www.jameslindlibrary.org. Questo sito ospita altresì un contatto di posta elettronica per i lettori di questo libro – potete mandare i vostri commenti all'indirizzo testingtreatments@jameslindlibrary.org.

Nonostante la descrizione degli effetti negativi causati da trattamenti sperimentati in modo inadeguato, non è certamente nostra intenzione minare la fiducia dei pazienti nei loro medici e nel personale sanitario più in generale. Il nostro scopo è quello di migliorare la comunicazione e rinforzare la fiducia. Ma ciò si realizzerà se i pazienti potranno aiutare i loro medici a valutare criticamente le opzioni tra i trattamenti. Noi speriamo che tu, lettore, quando avrai finito di leggere questo libro, condividerai alcune delle nostre passioni e che continuerai a fare domande scomode sulle cure, che riuscirai a capire quali sono i vuoti della conoscenza medica e verrai coinvolto in ricerche che forniranno risposte utili al bene comune.

1 • NUOVO - MA NON NECESSARIAMENTE MIGLIORE O MAGARI ANCHE PEGGIORE

Praticamente ogni settimana c'è una notizia che getta luce sull'effetto collaterale imprevisto di un farmaco, su un errore chirurgico, su un'infezione dilagante o su una gravidanza non appropriatamente gestita. Alcuni critici vanno oltre: descrivono l'attuale medicina scientifica come disumanizzata, quasi che la macelleria che ha preceduto la chirurgia moderna o i veleni che in passato venivano usati come farmaci fossero qualcosa di più umano.²

La medicina moderna ha oggi raggiunto importanti traguardi.³ Lo sviluppo di farmaci efficaci ha rivoluzionato il trattamento dell'infarto e dell'ipertensione ed ha permesso a molte persone ammalate di schizofrenia di uscire dagli ospedali psichiatrici e di vivere a casa. L'efficacia dei farmaci per l'ulcera gastrica ha consentito di evitare molti interventi chirurgici destruenti e sono ormai passati alla storia trattamenti inutili come le diete a base di latte. Le vaccinazioni nell'infanzia hanno reso la poliomielite e la difterite un ricordo del passato. Oggi è facile dimenticarsi che la leucemia ed altri tipi di cancro erano un tempo malattie invariabilmente fatali e oggi anche con altri tumori la norma è la sopravvivenza piuttosto che la morte. Una volta una malattia molto diffusa in Africa occidentale ed equatoriale, nota come "cecità dei fiumi", causata dalla larva di un tipo di mosca, portava molte persone a questa condizione. Ora è stata praticamente eradicata dalla terapia farmacologica.

Anche le moderne tecniche di diagnostica per immagine hanno apportato miglioramenti significativi. L'ecografia, la tomografia computerizzata, la risonanza magnetica per immagini, sono state d'aiuto nell'assicurare una maggior accuratezza diagnostica e di conseguenza

un trattamento più appropriato. Ad esempio, la risonanza magnetica è in grado di rivelare il tipo di ictus da cui un paziente è stato colpito. Se l'ictus è causato da un sanguinamento cerebrale (ictus emorragico) l'aspirina, utile in altre varianti della malattia, potrebbe essere dannosa. Anche le tecniche chirurgiche e anestesologiche hanno fatto notevoli passi in avanti. Le protesi articolari ed il trapianto d'organo sono diventati di uso comune. Ovviamente molti miglioramenti nel campo della salute sono conseguenti a quelli raggiunti in ambito sociale e di sanità pubblica, come la distribuzione di acqua potabile, le procedure di disinfezione e le migliori condizioni abitative ed alimentari. Nonostante ciò alcuni scettici vorrebbero negare l'immenso impatto della medicina moderna. Buona parte dell'aumento della nostra aspettativa di vita può essere attribuita, dalla metà del secolo scorso, al miglioramento delle cure sanitarie e lo stesso si può dire del miglioramento della qualità della vita di chi soffre di malattie croniche.⁴

Ma, ancora adesso, troppe scelte fatte in medicina sono basate su prove di efficacia mediocri. Inoltre ci sono ancora troppe terapie mediche che provocano danni ai pazienti e trattamenti validi che invece non sono sufficientemente utilizzati (vedi dopo e Capitolo 5).

L'ideazione di nuovi trattamenti si accompagna quasi invariabilmente ad incertezze relative ai loro effetti e alla loro efficacia – è molto raro che gli effetti dei trattamenti siano chiaramente e indubitabilmente evidenti. Ne discende la necessità di utilizzare sperimentazioni corrette ed accurate per identificare quali risultati siano affidabili (vedi Capitolo 3). Senza una valutazione corretta – priva ossia di errori sistematici – si rischia di considerare utili trattamenti inutili o addirittura dannosi e, per converso, trattamenti utili rischiano di essere abbandonati come privi di efficacia. Non è sufficiente che una teoria sull'efficacia di un trattamento suoni convincente, deve essere provata. Infatti, alcune teorie che avevano predetto l'efficacia di un trattamento sono state smentite da prove successive, così com'è accaduto anche il contrario.

In tutto ciò non vi è nulla di nuovo: nel 18° secolo James Lind utilizzò un esperimento adeguato per confrontare i trattamenti utilizzati nel combattere lo scorbuto, malattia mortale per un gran numero di marinai durante i lunghi viaggi. Egli dimostrò che arance e limoni (poiché contengono vitamina C) costituivano la cura più efficace. In sostanza Lind condusse quel che oggi chiamiamo “studio controllato”.

Nel 1747, mentre prestava servizio in qualità di medico di bordo sul vascello *Salisbury* della IV flotta di Sua Maestà, James Lind reclutò 12 dei suoi pazienti, del tutto simili tra loro rispetto allo stadio della malattia, li alloggiò nella stessa parte della nave e assicurò loro la stessa dieta di base. Questo permise di realizzare una situazione fondamentale per assicurare la validità di qualsiasi studio, ossia la creazione di un gruppo con le stesse caratteristiche di base (vedi Capitolo 3 e Capitolo 4, riquadro a pagina 72). Poi Lind costituì sei gruppi di due marinai, assegnando ad ogni gruppo uno dei sei trattamenti che erano allora in uso per lo scorbuto – sidro, acido solforico diluito, aceto, acqua di mare, noce moscata oppure due arance ed un limone. Gli agrumi conseguirono una vittoria schiacciante e più tardi

LA MORTE DI RE CARLO II

Sir Raymond Crawford (1865-1938) ha scritto un vivido racconto della morte di Re Carlo II avvenuta nel 1685. Il Re era stato colpito da un ictus. I suoi medici avevano prontamente intrapreso delle terapie crudeli:

“Furono rimosse sedici once di sangue da una vena del braccio destro del Re con immediato beneficio. Seguendo la procedura terapeutica dell’epoca, il Re fu lasciato seduto sulla poltrona dove lo colpirono le convulsioni. I suoi denti vennero mantenuti forzatamente aperti per evitare che si mordesse la lingua. Questo regime terapeutico fu mantenuto dapprima per risvegliarlo e poi per impedirgli di addormentarsi, secondo quanto minuziosamente descritto da Roger North. Furono inviati dispacci urgenti ai numerosi medici personali del Re, che accorsero per prestare assistenza; furono convocati indipendentemente dal credo religioso o politico. Questi ordinarono che fossero applicate alle spalle del Re delle coppette di vetro e che gli fossero praticate delle scarificazioni profonde da cui rimuovere altre otto once di sangue. Gli fu somministrato un forte emetico antimoniale [un farmaco che causa il vomito], ma dal momento che il Re era in grado di deglutirne solo una minima parte, per essere doppiamente sicuri delle cure prestate, i medici gli somministrarono una dose piena di solfato di zinco. Gli furono somministrati dei forti purganti, completati poi da clisteri. Gli furono rasati i capelli e gli furono conficcati aghi su tutta la testa. E dal momento che tutto ciò non sembrava sufficiente, gli fu anche imposto un cauterio incandescente. Il Re fu grato di essere stato incosciente fino alla morte”.

l'Ammiragliato ordinò che fosse fornito succo di limone a tutte le navi, con il risultato che, verso la fine del 18° secolo, la malattia mortale fu debellata tra le fila della Reale Marina Britannica. Tra i trattamenti che Lind aveva messo a confronto, il *Royal College of Physicians* preferiva l'acido solforico, mentre l'Ammiragliato preferiva l'aceto – Lind con una sperimentazione adeguata mostrò che entrambe le autorità si sbagliavano. E non di rado le autorità mediche si sbagliano (vedi dopo e Capitoli 2, 5 e 6).

Incertezze simili sugli effetti dei trattamenti vengono oggi spesso messe in luce quando medici diversi scelgono differenti approcci terapeutici per una stessa malattia (vedi Capitolo 4). Nel chiarire tali incertezze sia i pazienti sia i medici giocano un ruolo importante. È indubitabile che sia nell'interesse tanto dei pazienti, quanto dei medici, che la ricerca nel campo dei trattamenti venga condotta in modo rigoroso. Tanto i medici quanto i pazienti dovrebbero assicurarsi che le raccomandazioni di trattamento si basino su prove di efficacia. Solo se si creerà questa alleanza, il pubblico potrà avere fiducia in tutto ciò che la medicina moderna può offrirgli (vedi Capitolo 7).

EFFETTI INDESIDERATI INATTESI

C'è stata un'epoca in cui i medici erano incerti sull'utilità di somministrare a donne gravide, con storia di precedenti aborti o di bambini nati morti, un estrogeno di sintesi (non naturale), il dietilstilbestrolo (DES). Alcuni medici lo prescrivevano, altri no. Il DES divenne popolare agli inizi degli anni '50 del secolo scorso e venne utilizzato per il trattamento delle disfunzioni placentari, allora considerate all'origine dei suddetti esiti negativi della gravidanza. Tale utilizzo fu incoraggiato dalle storie di donne che, avendo avuto precedenti aborti o nati morti, avevano condotto a termine felicemente la gravidanza dopo il trattamento con DES.

Ad esempio, un ostetrico inglese prescrisse il DES fin dall'inizio di una nuova gravidanza ad una donna che nelle due precedenti aveva partorito bambini nati morti. Questa nuova gestazione terminò con la nascita di un figlio vivo. Durante la quarta gravidanza l'ostetrico non prescrisse il DES, pensando che nel periodo intercorso fossero migliorate le "naturali" capacità della donna di portare a termine la gravidanza con successo; il bambino morì in utero per

“insufficienza placentare”. Quindi durante la quinta e la sesta gravidanza né l’ostetrico, né la donna ebbero dubbi sull’utilità di assumere il DES ed entrambe le gravidanze terminarono con la nascita di due bambini vivi. Sia il medico che la donna giunsero alla conclusione che il farmaco era utile.

Sfortunatamente questa conclusione non fu mai suffragata da prove di efficacia derivate dagli studi privi di errori sistematici che, invero, furono condotti e descritti negli anni in cui alle donne è stato somministrato il DES.⁵

Ma ciò che è ancor peggio, circa vent’anni dopo, la madre di una giovane donna colpita da una rara forma di neoplasia vaginale suggerì che il cancro della figlia potesse essere attribuibile al DES, che le era stato prescritto durante la gravidanza da cui la ragazza era venuta alla luce.⁶ Da allora numerosi studi hanno evidenziato un’ampia gamma di effetti collaterali del DES, anche gravi, sia in uomini sia in donne esposti in utero al farmaco e che includono non solo un aumento della frequenza di forme rare di neoplasia, ma anche anomalie del sistema riproduttivo. Durante il periodo di tempo occorso per dichiarare ufficialmente che il DES non avrebbe dovuto essere somministrato in gravidanza, diversi milioni di uomini e di donne sono stati esposti a questo farmaco durante la vita intrauterina. Alla luce delle attuali conoscenze, se i medici avessero saputo identificare gli studi più affidabili sul DES, già disponibili negli anni ’50, lo avrebbero prescritto molto meno. Inoltre non è mai stato dimostrato che il DES fosse effettivamente efficace nelle condizioni per cui inizialmente veniva prescritto. Tragicamente, questa scarsità di prove sui benefici è stata ampiamente trascurata.⁷

Un altro esempio agghiacciante di terapia medica che ha prodotto più danni che benefici è quello della talidomide.⁸ Questa pillola per dormire fu introdotta negli ultimi anni ’50 come un’alternativa sicura ai barbiturici, all’epoca prescritti regolarmente; al contrario dei barbiturici un’overdose di talidomide non induceva il coma. La prescrizione della talidomide venne raccomandata nelle donne gravide e fu anche utilizzata per alleviare le nausee mattutine.

Poi, nei primi anni ’60, gli ostetrici cominciarono a rilevare nei neonati numerosi casi di malformazioni degli arti. Questa condizione, considerata prima rara, si manifestava con arti talmente corti che le mani e i piedi sembravano nascere direttamente dal corpo. Alcuni medici, in Germania e in Australia, associarono questa malformazione

UNA TRAGICA EPIDEMIA DI CECITÀ NEI BAMBINI

Subito dopo la Seconda Guerra Mondiale furono introdotti numerosi nuovi trattamenti per migliorare le prospettive di vita dei bambini nati prematuri. Pochi anni dopo divenne dolorosamente chiaro che un certo numero di innovazioni terapeutiche avevano prodotto effetti dannosi totalmente inattesi. La più evidente di queste tragiche esperienze di cura fu un'epidemia di cecità, causata dalla fibrodisplasia retrolenticolare, negli anni compresi tra il 1942 e il 1954. Si scoprì che la malattia era associata al modo in cui veniva somministrato l'ossigeno necessario alla cura dei neonati non completamente sviluppati. I dodici anni impiegati nella lotta per fermare l'epidemia dimostrarono chiaramente la necessità di pianificare la valutazione di ogni innovazione medica prima di accettarla nella pratica generale.

Silverman WA. Human experimentation: a guided step into the unknown.
Oxford: Oxford University Press, 1985: vii-viii

dei bambini con l'assunzione materna della talidomide nelle prime fasi della gravidanza. La mamma di uno dei bimbi tedeschi malati ebbe un ruolo cruciale in questa scoperta – raccontò di aver provato un senso di debolezza associato a parestesie delle mani e dei piedi quando assumeva il farmaco – inducendo così i medici a riflettere.

Alla fine del 1961, l'industria farmaceutica ritirò la talidomide dal commercio. Molti anni più tardi, dopo campagne pubbliche e azioni legali, le vittime cominciarono a ricevere risarcimenti. L'impatto di queste devastanti anomalie fu immenso – in oltre 46 paesi dove la talidomide fu prescritta (ed in alcuni paesi venduta anche senza prescrizione medica), migliaia di bambini si ammalarono. La tragedia della talidomide scioccò i medici, l'industria farmaceutica ed i pazienti e portò ad una revisione del processo di sviluppo e di registrazione dei farmaci a livello mondiale.⁹

Il caso del practololo non è famoso come quello della talidomide, ma ha provocato dei danni immensi. Il practololo appartiene ad un gruppo di farmaci detti betabloccanti, usati sia nel trattamento delle patologie cardiache causate da un insufficiente afflusso di sangue al cuore, sia nel controllo delle irregolarità del ritmo cardiaco. Quando il primo betabloccante venne introdotto in commercio, furono numerose le avvertenze affinché non venisse usato in pazienti asmatici perché peggiorava le difficoltà respiratorie. I betabloccanti possono inoltre indurre depressione nei pazienti – “depressione da betabloccanti”.

Quando il practololo venne commercializzato, fu prescritto dopo sperimentazioni su animali e brevi studi clinici su pazienti e venne pubblicizzato come dotato di una maggior specificità d'azione sul cuore rispetto ai farmaci precedenti e insieme di maggior sicurezza nei pazienti asmatici. Inoltre, causava meno depressione. Alla luce di tutto ciò sembrava essere estremamente promettente.

Ma dopo quattro anni venne alla luce una costellazione di effetti collaterali, noti come sindrome da practololo, in alcuni dei pazienti che avevano ricevuto il farmaco.¹⁰ Questi comprendevano complicanze oculari, come secchezza oculare per riduzione della secrezione lacrimale, congiuntiviti e danni corneali che portavano ad una diminuzione della capacità visiva. Furono descritte anche reazioni cutanee, sordità e una condizione molto grave nota come peritonite sclerotizzante, in cui la membrana peritoneale (quella sottile membrana che riveste la cavità interna dell'addome) si organizza in masse di tessuto fibroso che strozzano l'intestino e gli altri organi addominali.

Con il senno di poi, ci si avvide che fin dal primo utilizzo clinico del practololo, i pazienti avevano riferito sintomi oculari ai loro medici di medicina generale, ma questi non li associarono al farmaco.

IL PROGETTO YELLOW CARD

Il progetto Yellow Card fu lanciato in Gran Bretagna nel 1964, dopo che le malformazioni prodotte dalla talidomide nei neonati dimostrarono quanto fosse importante monitorare i danni indotti da un farmaco, anche dopo la sua registrazione. Da allora, 400.000 segnalazioni sono state registrate dal Comitato per la Sicurezza dei Medicinali (*Committee on Safety of Medicine*), un'unità del Ministero della Salute che riceve ed analizza i risultati. Inizialmente, solo i medici pratici potevano redigere i rapporti, ma in seguito anche infermieri, farmacisti, medici legali, dentisti, radiologi e oculisti sono stati incoraggiati a registrare e spedire i moduli. E, in seguito ad una revisione del progetto avvenuta lo scorso anno, anche i pazienti e chi presta loro assistenza sono ora invitati a registrare le reazioni avverse sospette nell'ambito di un progetto pilota che ha preso il via il mese scorso sul sito www.yellowcard.gov.uk. Non solo è possibile compilare *online* il modulo, ma è anche possibile visionare quelli stilati da altre persone. Ciò fornisce la possibilità di avere un quadro generale di quel che accade con l'utilizzo di un particolare farmaco, pur ricordando che gli eventi registrati sono solo sospetti.

Questo ritardo nel riconoscimento fu pagato a caro prezzo – quando l'industria ritirò il farmaco nel 1975, aveva fatto almeno 7 mila vittime nella sola Gran Bretagna.

Trent'anni dopo, le regole per la sperimentazione farmacologica sono diventate considerevolmente più restrittive, quindi com'è possibile che questo accada ancora? Le probabilità sono sicuramente inferiori, ma anche applicando le migliori procedure per le sperimentazioni sui farmaci non ci possono essere garanzie assolute sulla sicurezza. La storia del practololo ci fornisce un esempio che rimane valido anche oggi – le osservazioni dei pazienti e gli avvisi dei clinici rimangono di vitale importanza nell'identificazione delle reazioni avverse sui farmaci.¹¹

EFFETTI SPERATI, CHE POI NON SI REALIZZANO

Non pensiate che solo i farmaci possano provocare danni – anche i consigli possono essere letali. Molte persone hanno sentito parlare del pediatra statunitense Benjamin Spock – il suo libro campione di vendite, *Baby and Child Care*, divenne una bibbia sia per i professionisti sia per le famiglie. Nell'offrire una delle sue pillole di saggezza il dottor Spock fece un grosso errore. Con una logica apparentemente irrefutabile – e certamente associata ad un certo grado di autorevolezza – nel suo libro, a partire dall'edizione del 1956 in poi, arguiva: “Ci sono due svantaggi nel far dormire il bambino sulla schiena. In caso di vomito è più probabile che ne venga soffocato. Inoltre il bambino tende a tenere il capo girato sempre dallo stesso lato ... e ciò potrebbe schiacciare quel lato della testa... io penso che sia preferibile porre il bambino a dormire sulla pancia fin dall'inizio.”

Divenne pratica comune in tutti gli ospedali mettere i bambini a dormire sulla pancia e questo consiglio fu rispettosamente seguito anche a casa da milioni di genitori. Ma sappiamo che tale pratica – mai valutata in modo rigoroso – è stata la causa di migliaia di morti in culla che potevano essere evitate.¹² Benché non tutte queste morti siano da attribuirsi a quello sfortunato consiglio, quando tale pratica fu abbandonata e fu promosso il suggerimento contrario, ci fu un radicale declino della mortalità per questa causa. Quando negli anni '80 emersero delle prove chiare sugli effetti dannosi del far dormire il bimbo sulla pancia, i medici ed i media iniziarono a mettere in

guardia i genitori su tale pericolo ed il numero delle morti cominciò a calare drasticamente. Il messaggio venne poi rinforzato attraverso la campagna “Dormire sulla schiena” mirata a rimuovere una volta per tutte la cattiva influenza esercitata dal deplorabile suggerimento del dottor Spock.

Il consiglio del dottor Spock poteva sembrare logico, ma era basato su una teoria non sperimentata. Non è difficile trovare altri esempi dei pericoli cui espone un simile modo di pensare. Dopo aver avuto un infarto cardiaco alcune persone possono sviluppare alterazioni del ritmo cardiaco – aritmie. Alcune di queste possono portare rapidamente a morte, mentre altre no. Poiché ci sono farmaci capaci di fermare queste aritmie, sembrerebbe logico supporre che essi siano anche in grado di ridurre la mortalità precoce in seguito ad infarto cardiaco. In realtà tali farmaci hanno l'effetto opposto. Questi farmaci furono sperimentati in studi clinici controllati, ma solo per verificare la capacità di ridurre le aritmie. Quando le prove accumulate attraverso diversi studi furono riviste in modo sistematico nel 1983, non emersero prove che tali farmaci riducessero la mortalità.¹³ Nonostante ciò essi continuarono ad essere utilizzati – e ad uccidere persone – per circa un decennio. Al momento del picco del loro utilizzo, alla fine degli anni '80, si stima che avessero causato decine di migliaia di morti premature ogni anno negli USA. Questi farmaci avevano ucciso ogni anno più Americani di quanti ne fossero stati uccisi in azione durante la guerra del Vietnam.¹⁴ Più tardi emerse che, per motivi commerciali, non erano mai stati resi noti i risultati di alcuni studi che suggerivano la letalità del farmaco.¹⁵

Se esistesse la possibilità di limitare l'entità del danno cerebrale nei pazienti colpiti da ictus, si potrebbe ridurre la disabilità che ne consegue. Negli anni '80, un farmaco chiamato nimodipina, appartenente ai cosiddetti calcioantagonisti, fu sperimentato per questo fine in pazienti colpiti da ictus; alcuni esperimenti sugli animali avevano dato risultati incoraggianti. Quando uno studio clinico, pubblicato nel 1988, suggerì degli effetti positivi sembrò prospettarsi un futuro fulgido per la nimodipina. Altri studi clinici fornivano tuttavia risultati in contrasto fra loro. Una possibile spiegazione poteva essere legata al maggior beneficio tratto dalla somministrazione precoce del farmaco dopo l'avvenuto ictus e una revisione degli studi sembrò confermare tale ipotesi. Ma quando le prove derivate dalle ricerche giunsero a coinvolgere circa 8.000 pazienti, non furono rilevati effetti posi-

tivi del farmaco, anche se somministrato precocemente.¹⁶ Com'è potuto accadere che l'uso della nimodipina si sia basato su prove solide solo in apparenza? Quando, alla luce degli studi condotti sui pazienti, sono stati rivisti per la prima volta sistematicamente i risultati di quelli condotti su animali¹⁷ divenne chiaro che essi erano dubbi fin dall'inizio. Quindi già da allora non ci sarebbero state buone ragioni per intraprendere studi su pazienti affetti da ictus (vedi Capitolo 5).

Nelle donne che stanno per entrare in menopausa, la terapia ormonale sostitutiva (TOS) è molto efficace nel ridurre lo stress dovuto alle vampate, esperienza comune a molte donne, e ci sono prove che potrebbe essere efficace nel prevenire l'osteoporosi. Gradualmente sono stati annunciati sempre più numerosi effetti positivi della TOS, inclusa la protezione dall'infarto cardiaco e dall'ictus. E milioni di donne, consigliate dai loro medici, hanno cominciato ad utilizzare la

UNA RACCOMANDAZIONE BASATA SU UNA TEORIA NON VALIDATA PUÒ UCCIDERE

La raccomandazione di mettere a dormire i bambini sull'addome prese slancio negli USA con l'edizione del 1956 di *A Baby's First Year* del dottor Spock. Una raccomandazione simile fu formulata in Europa ed in Australasia circa dieci anni più tardi e fu seguito da un costante incremento nell'incidenza di SIDS [*Sudden Infant Death Syndrome*; morte improvvisa in culla] durante gli anni '70 e '80, proporzionale al numero di bambini posizionati sulla pancia. Nel 1970 le prove di efficacia furono riviste in maniera sistematica, dimostrando un rischio di SIDS tre volte più elevato nei bambini messi a dormire sulla pancia rispetto a quelli in qualunque altra posizione. Per altro, pochi ricercatori sarebbero potuti venire a conoscenza di questi risultati perché un primo resoconto fu reso disponibile solo nel 1988. Ma soltanto dai primi anni '90 fu lanciata la campagna "Dormire sulla schiena", dopo che l'incidenza della SIDS diminuì di circa il 70% nelle aree in cui i ricercatori avevano fornito il consiglio opposto a quello del dottor Spock. In Gran Bretagna questo avveniva 21 anni dopo la prima prova chiara di danno, al costo di almeno 11 mila morti evitabili tra i bambini. Negli USA, dove dormire sulla pancia è stato comune per più lungo tempo, le morti potrebbero essere state molte di più.

Adattato da Gilbert R, Salanti G, Harden M, See S.
Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome:
systematic review of observational studies and historical review
of clinicians' recommendations from 1940-2000.

TOS per periodi prolungati proprio per i benefici che si diceva potesse offrire. Tuttavia le basi di queste affermazioni erano davvero precarie.

Consideriamo anche solo l'infarto miocardico. Per più di 20 anni è stato detto alle donne che la TOS avrebbe ridotto il rischio di questa malattia – però questa raccomandazione era basata sui risultati di studi viziati da errori (vedi sopra e il Capitolo 3, box a pagina 36). Poi nel 1997 fu lanciato un allarme sulla possibilità che questo parere potesse essere sbagliato: ricercatori finlandesi ed inglesi rividero sistematicamente i risultati degli studi di buona qualità. Essi trovarono che, invece di ridurre la malattia cardiaca, la TOS avrebbe potuto aumentarla. Alcuni commentatori importanti contestarono queste conclusioni, ma quei risultati, allora preliminari, sono stati ora confermati da due studi privi di errori sistematici e di grandi dimensioni. Se gli effetti della TOS fossero stati valutati in modo appropriato quando venne introdotta la prima volta, le donne non sarebbero state malinformate e molte di esse non sarebbero morte prematuramente. A peggiorare le cose, le prove di buona qualità mostrano ora che la TOS aumenta il rischio di ictus e di sviluppo di cancro della mammella.¹⁹

In generale, la TOS continua ad essere un trattamento utile per i sintomi della menopausa. Tuttavia, è tragico che sia stata intensamente pubblicizzata per il fine specifico di ridurre infarto e ictus. Nonostante che il rischio del verificarsi di queste condizioni pericolose sia modesto, il numero totale di donne affette è veramente molto grande, in quanto la TOS è stata prescritta diffusamente.

Anche quando le terapie non adeguatamente sperimentate non uccidono o non provocano danni, possono far sprecare denaro. L'eczema è un problema della pelle fastidioso che colpisce sia i bambini sia gli adulti. Le lesioni della pelle sono sgradevoli alla vista e molto pruriginose. Benché l'uso delle creme a base di steroidi sia efficace in questa condizione, il loro uso non è scevro di preoccupazioni sugli effetti collaterali. Nei primi anni '80, un olio naturale estratto da una pianta – olio di enotera (*evening primrose oil*) – emerse come possibile alternativa gravata da minori effetti collaterali.²⁰ L'olio di enotera contiene un acido grasso, detto acido gamma linolenico (AGL), che potrebbe costituire una ragionevole base per il suo utilizzo. Un'ipotesi sulle cause della malattia era che nell'eczema la via di metabolizzazione dell'AGL fosse alterata.

NON C'È DA STUPIRSI CHE FOSSE CONFUSA

Nel Gennaio 2004 una paziente che era stata sottoposta ad isterectomia scrisse questa lettera al *Lancet*:

‘Nel 1986 ho subito un intervento di isterectomia a causa di un fibroma. Il chirurgo mi tolse anche le ovaie e mi diagnosticò l’endometriosi. Poiché avevo solo 45 anni e la menopausa avrebbe avuto inizio immediatamente, mi fu prescritta la terapia ormonale sostitutiva (TOS). Per il primo anno assunsi estrogeni coniugati (Premarin), ma dal 1988 fino al 2001 mi furono applicati impianti contenenti estrogeni ogni 6 mesi, da parte del chirurgo che mi aveva operato. Ero sempre un po’ in dubbio su questo trattamento, perchè sentivo di non aver controllo su quello che mi sarebbe successo una volta che mi fosse stato fatto l’impianto e anche molti anni dopo soffrii di diversi episodi di cefalea. A parte questo mi sentivo bene.

Tuttavia, il mio chirurgo mi assicurò che la TOS aveva così tanti vantaggi e che mi faceva così bene, che accettai. Con il passar del tempo, la TOS veniva descritta come capace di dare sempre più benefici e non era solo il farmaco ad uso sintomatico così come era stato prescritto nei primi anni di utilizzo. Faceva bene al cuore, per l’osteoporosi e difendeva dagli ictus. Ogni volta che mi recavo dal mio chirurgo, sembrava avesse sempre più prove sui vantaggi della TOS.

Il mio chirurgo andò in pensione nel 2001 e andai dal mio medico del Servizio Sanitario Nazionale. Che shock! Mi disse l’esatto opposto del mio medico privato – che era una buona idea sospendere la TOS: poteva aumentare il rischio di malattia cardiaca, di ictus e cancro della mammella ed essere la causa della cefalea. Avevo ancora un impianto e poi passai al Premarin per un breve periodo, ma dopo ciò non ho assunto la TOS per circa 8 mesi. Il mio medico mi disse che era una mia decisione se assumerla o meno. Ero così confusa...

Non riesco a capire come la TOS e tutti i suoi fantastici vantaggi possano essere stati capovolti in così poco tempo. Come può un profano come me essere in grado di fare una scelta pienamente consapevole? Ho passato molto tempo a discutere e a chiedermi se avrei dovuto continuare ad assumere la TOS, sebbene sinora non abbia sofferto di molti effetti negativi. Sono molto confusa da tutto ciò e sono sicura che altre donne stiano provando la stessa sensazione.’

Huntingford CA. Confusion over benefits
of hormone replacement therapy. *Lancet* 2004; 363: 332

Così, in teoria, sarebbe stato utile fornire un supplemento di AGL. L'olio di borragine, conosciuto anche come *starflower oil*, contiene AGL in quantità anche maggiori e anche questo era raccomandato per l'eczema.

L'AGL era sicuro, ma era efficace? Furono condotti numerosi studi per scoprirlo, ottenendo risultati contrastanti. Le prove pubblicate furono fortemente influenzate dagli studi sponsorizzati dalle aziende produttrici degli integratori. Nel 1995 il Ministero della Salute inglese chiese a ricercatori non legati ai produttori dell'olio di enotera di rivedere 20 studi pubblicati e non pubblicati. Non fu trovata alcuna prova di benefici. Il Ministero non rese mai pubblico il rapporto in quanto i produttori si opposero. Ma, cinque anni dopo, un'altra revisione sia dell'olio di enotera, sia dell'olio di borragine, condotta dagli stessi autori e questa volta pubblicata, mostrò che negli studi più ampi e più completi non c'erano prove convincenti del funzionamento di questo trattamento.²¹

C'era ancora un problema da rimuovere – forse l'AGL funzionava solo in dosi molto alte. Nel 2003, anche questi risultati furono risolti da uno studio attentamente condotto.²² Ironicamente, in contemporanea alla pubblicazione dei risultati, l'Agenzia inglese per il Controllo dei Medicinali (*Medicines Control Agency*) ritirò nell'ottobre 2002 la autorizzazione al commercio dell'olio di enotera – un farmaco costoso – in quanto non c'erano prove sulla sua utilità.

È altrettanto importante non venire accecati dai clamori legati al successo per l'ultimo ritrovato tecnologico per una malattia potenzialmente letale. Le gravi infezioni causate da certi batteri possono portare a complicanze molto gravi note come shock settico. Questo generalmente accade in persone con una malattia sottostante o in coloro il cui sistema immunitario non funziona correttamente. Nei pazienti con shock settico la pressione del sangue si abbassa a livelli molto pericolosi e gli organi più importanti ne risentono. Nonostante i trattamenti intensivi per l'infezione, quattro pazienti su cinque possono morire.²³

Sebbene non sia ancora noto quale batterio causi lo shock settico, lavori scientifici iniziati negli anni '80 condussero ad una teoria che lo associava al malfunzionamento del sistema immunitario. Le infezioni batteriche più gravi sono causate da batteri gram-negativi (secondo il metodo standard di classificazione dei batteri). I batteri gram-negativi sono più frequentemente causa di shock settico, ma a

volte lo sono anche quelli gram-positivi. I batteri gram-negativi causano lo shock settico attraverso il rilascio nel sangue di sostanze tossiche chiamate endotossine e queste stimolano altre cellule a rilasciare a loro volta delle sostanze chiamate citochine. Queste danneggiano le pareti dei capillari, i piccoli vasi sanguigni che formano un reticolo in tutto il corpo, causando in essi una falla, giungendo così allo shock e al calo della pressione.

Sulla base del fatto che l'effetto dello shock settico sarebbe diminuito, liberando il sangue dalle dannose endotossine e citochine, gli scienziati usarono gli ultimi ritrovati biotecnologici per creare gli anticorpi specifici al fine di neutralizzare in modo specifico gli effetti delle endotossine. Questi anticorpi furono prima testati negli animali, con risultati incoraggianti: si sarebbe potuto prevenire lo shock da gram-negativi fornendo molto precocemente gli anticorpi nel corso dell'infezione. Tuttavia, i medici di fronte ad un paziente con shock settico si trovano nell'impossibilità di stabilire immediatamente se siano coinvolti batteri gram-negativi o gram-positivi. Possono essere infatti necessarie anche 72 ore per avere i risultati dei test.

FACCIAMO LE COSE PERCHÉ...

Noi [medici] facciamo le cose, perché gli altri medici le fanno e non vogliamo essere diversi, così le facciamo; o perché ci hanno insegnato a fare così [insegnanti, assistenti e giovani medici (*residents*)*]; o perché siamo stati costretti a farlo [da insegnanti, amministratori, regolatori, sviluppatori di linee guida] e pensiamo di doverlo fare; o perché i pazienti lo vogliono e noi pensiamo che dovremmo farlo; o a causa di ulteriori incentivi [test inutili (in particolare per le procedure spinte dai medici) e visite] e noi pensiamo che dovremmo farlo; o per paura [del sistema legale, degli audit] e noi pensiamo che dovremmo farlo [il cosiddetto cautelarsi]; o perché abbiamo bisogno di tempo [per lasciare che la natura faccia il suo corso] e così lo facciamo; infine, e più comunemente, non applicando il buon senso, facciamo le cose perché qualcosa dobbiamo fare [giustificazione] e così lo facciamo.

*Questo pezzo si riferisce al Nord America, dove un 'resident' è equivalente ad un giovane medico ospedaliero britannico.

Tuttavia, i risultati del primo studio privo di errori sistematici e ben condotto su pazienti fu descritto come un successo.²⁴

Ma ben presto cominciarono ad emergere dei dubbi. Ad un'analisi più approfondita fu chiaro che i risultati non erano stati interpretati correttamente. Studi clinici successivi su anticorpi specifici non mostrarono alcun beneficio ed anzi alcune volte misero in luce anche un lieve effetto dannoso. Questi risultati negativi che andavano tutti nella stessa direzione in studi ben condotti misero in dubbio la teoria scientifica sul sistema immunitario nello shock settico, mostrando che la relazione fra endotossine, citochine e shock settico era molto più complessa rispetto a quanto originariamente immaginato. Non stupisce quindi che svanì l'entusiasmo iniziale per l'uso degli anticorpi.

MESSAGGI CHIAVE

- Gli studi affetti da errori sistematici (scorretti) possono provocare malattie evitabili e morti premature
- Né la teoria, né l'opinione professionale da sole costituiscono una guida affidabile per trattamenti sicuri ed efficaci
- Le revisioni sistematiche degli studi sono essenziali per disegnare e comprendere le sperimentazioni sia umane che animali
- I pazienti possono attirare l'attenzione sugli effetti inaspettati dei trattamenti.

2 • UTILIZZATI SENZA ADEGUATA SPERIMENTAZIONE

Nel Capitolo 1 abbiamo visto come alcune nuove terapie abbiano presentato inattesi effetti avversi; come in altre gli effetti sperati non si siano verificati e come fossero errate le previsioni sull'inefficacia di altri trattamenti. Questo capitolo descrive come i trattamenti comunemente usati possono non essere stati adeguatamente sperimentati. Come può accadere questo? Le cure per il tumore alla mammella – di cui parlano i media – ci danno alcune importanti lezioni.

QUANDO DI PIÙ NON SIGNIFICA NECESSARIAMENTE MEGLIO

Per tutto il 20° secolo e anche nel 21°, le donne con il tumore alla mammella hanno dovuto sopportare terapie estremamente brutali e dolorose. Queste terapie – sia chirurgiche sia mediche – andavano ben al di là di quanto fosse necessario per combattere la malattia. Ma erano anche indiscutibilmente popolari fra alcune pazienti e fra alcuni loro medici. Le pazienti erano convinte che quanto più la terapia fosse stata radicale o tossica, tanto più probabilmente la malattia sarebbe stata sconfitta. Dopo molti anni spettò a medici coraggiosi e a rappresentanti dei pazienti dare inizio ad un mutamento di corso in questa falsa convinzione. Loro dovettero non solo produrre prove attendibili per bandire il mito che “di più è meglio”, ma dovettero anche sopportare, oltre alla resistenza di eminenti colleghi, anche l'essere ridicolizzati dai loro pari. Ancora oggi sono la paura e la convinzione che fare di più corrisponda ad ottenere migliori risultati a

guidare la scelta dei trattamenti. Questo spinge alcune pazienti ed i loro medici ad adottare trattamenti “tradizionali” mutilanti e dolorosi, per i quali non ci sono prove di benefici maggiori rispetto ad approcci più semplici. Come può succedere tutto ciò?

Fino alla metà del 20° secolo, la chirurgia costituì il trattamento principale per il tumore alla mammella. Questa si basava sull’assunto che il tumore progredisse in modo lento e ordinato, partendo dal sito all’interno della mammella verso i linfonodi locali ascellari. Di conseguenza si pensò che, tanto più radicale e tempestiva fosse stata la chirurgia, tanto maggiori sarebbero state le probabilità di fermare la diffusione del tumore. Il trattamento era basato essenzialmente su di una chirurgia “locale” estensiva – ossia della mammella o delle aree vicino ad essa. Anche se era stata chiamata locale, la mastectomia radicale era tutt’altra cosa – infatti comportava la rimozione di ampie aree del muscolo pettorale e di molti dei linfonodi ascellari.

Alcuni specialisti del cancro alla mammella attenti e scrupolosi notarono che questi interventi sempre più mutilanti non sembravano avere un impatto sulla mortalità per questa malattia. Nacque così una teoria diversa – che il cancro alla mammella, più che propagarsi ordinatamente attraverso i linfonodi più vicini, fosse sin dall’inizio una malattia sistemica. In altre parole, essi pensarono che le cellule tumorali, nel momento in cui la massa veniva scoperta, dovevano essere già presenti anche in altre parti nel corpo. Sugerirono che la rimozione del tumore con l’asportazione di un adeguato margine di tessuto sano, associato ad un ciclo di radioterapia, avrebbe avuto la stessa efficacia del trattamento radicale e sarebbe stata meno aggressiva per la donna. A quel

IL TRATTAMENTO PIÙ AGGRESSIVO NON SEMPRE È IL MIGLIORE

È molto facile, per chi di noi cura il cancro, immaginare che i migliori risultati siano conseguenti alle terapie più drastiche. Gli studi randomizzati che confrontano i trattamenti più aggressivi con quelli che lo sono meno, sono vitali al fine di proteggere i pazienti da inutili rischi e dagli effetti collaterali, sia iniziali sia tardivi, di inutili terapie aggressive. Il confronto è etico in quanto coloro cui vengono negati i possibili benefici, sono anche protetti dai possibili inutili danni – e alla fine nessuno sa quale di questi si verificherà.

Rees G, ed. *The friendly professional: selected writings of Thurstan Brewin.*
Bognor Regis: Eurocommunica, 1996

tempo l'introduzione delle "terapie sistemiche" – ossia terapie per combattere lo sviluppo delle cellule tumorali in un'altra parte nel corpo – fu basata anche su questa nuova teoria della diffusione della malattia.

Come diretto risultato di questo nuovo modo di pensare, i medici sostennero una chirurgia più limitata detta mastectomia parziale – ossia la rimozione del tumore e di un margine circostante di tessuto sano – seguita da radioterapia e in alcune donne da chemioterapia. Ma incontrarono un'enorme resistenza per confrontare il nuovo approccio con la chirurgia radicale.

Alcuni medici credevano fermamente nell'uno o nell'altro approccio e i pazienti reclamavano l'uno o l'altro trattamento. Il risultato fu un forte ritardo nella produzione della prova decisiva sui vantaggi e svantaggi del nuovo trattamento proposto rispetto a quello vecchio.

LA MASTECTOMIA RADICALE CLASSICA (HALSTED)

La mastectomia radicale, inventata nel tardo 19° secolo da Sir William Halsted, fu il più comune intervento per il cancro della mammella fino a metà degli anni '70. Insieme alla rimozione di tutta la mammella, il chirurgo toglieva anche il muscolo grande pettorale che copre la gabbia toracica. I più piccoli fra i muscoli pettorali minori venivano anch'essi rimossi per permettere al chirurgo un più facile accesso all'ascella al fine di svuotarla dei linfonodi e del grasso circostante.

MASTECTOMIA RADICALE ESTESA

In quel periodo, l'idea che 'di più è meglio' portò i chirurghi più estremi ad effettuare interventi ancora più estesi, nei quali venivano rimosse anche le catene dei linfonodi al di sotto della clavicola e i linfonodi della catena mammaria interna sotto lo sterno. Per arrivare ai linfonodi mammari interni venivano rimosse diverse costole e lo sterno veniva spaccato con uno scalpello. Non soddisfatti, alcuni arrivarono ad eliminare il braccio della parte affetta e rimossero diverse ghiandole nel corpo (le surrenali, l'ipofisi e le ovaie) al fine di sopprimere la produzione di ormoni che si pensava alimentassero la diffusione del tumore.

Se una donna sopravviveva a questi interventi rimaneva con la gabbia toracica gravemente mutilata, difficilmente occultabile sotto qualunque tipo di vestito. Se l'intervento veniva fatto sul lato sinistro a coprire il cuore rimaneva solo un piccolo lembo di pelle.

Adattato da Lerner BH, *The breast cancer wars: hope, fear and the pursuit of a cure in twentieth-century America*. New York: Oxford University Press, 2003

Tuttavia, nonostante queste difficoltà, questi eccessi della chirurgia sarebbero stati comunque messi in dubbio sia dai medici, che non volevano continuare con questi interventi dai benefici dubbi per le loro pazienti, sia dalle donne che non erano più disponibili a sottoporsi a queste mutilazioni.

A metà degli anni '50, George Crile, un chirurgo statunitense, aprì questa via rendendo pubblici i suoi dubbi sull'approccio "di più è meglio". Credendo che non ci fosse un'altra via per spingere i medici a pensare criticamente, Crile fece loro appello in un articolo sulla rivista *Life*.²⁵ Ebbe ragione: il dibattito interno alla professione medica si aprì all'opinione pubblica. Poi un altro chirurgo statunitense, Bernard Fisher, lavorando insieme a colleghi di altre specialità, disegnò una serie di rigorosi esperimenti per studiare la biologia del cancro. I loro risultati suggerirono che le cellule tumorali potevano anche liberamente viaggiare attraverso il flusso plasmatico, molto prima della scoperta del cancro primario. Così, aveva poco senso far ricorso ad una chirurgia sempre più aggressiva se il cancro era già presente altrove nel corpo.

Mentre Crile usò il suo giudizio clinico per sostenere e adottare una terapia locale meno radicale, Fisher insieme ad un gruppo di ricercatori sempre più nutrito collaborò alla formulazione di un approccio più formale e rigoroso. Cercarono di provare o di negare il valore della chirurgia radicale attraverso il più noto metodo privo di errori sistematici (corretto) – gli studi clinici randomizzati e controllati (vedi il Capitolo 3). Pensarono che conducendo questo tipo di studi la comunità scientifica e il pubblico si sarebbero convinti per l'uno o l'altro approccio. Nel 1971, Fisher dichiarò che i medici avevano una responsabilità morale ed etica nel sperimentare le loro teorie attraverso questi studi. E certamente a distanza di 20 anni il *follow-up* degli studi di Fisher mostrò, in termini di rischio di mortalità prematura, come il cancro alla mammella potesse essere trattato con la mastectomia parziale seguita dalla terapia radiante con la stessa efficacia della mastectomia radicale.²⁶

Nel frattempo in Gran Bretagna, all'inizio degli anni '60, venne condotto da Hedley Atkins e dai suoi colleghi del Guy's Hospital il primo studio controllato e randomizzato (vedi il Capitolo 3 e il Capitolo 4, box a pagina 72) che confrontava la terapia che conservava la mammella con la mastectomia radicale classica. In modo simile agli americani, questo studio, nei 20 anni successivi alla diagnosi,

mostrò che c'erano solo piccole differenze negli esiti fra i due trattamenti. Altri studi randomizzati furono condotti in Svezia e in Italia, come in Gran Bretagna e Stati Uniti, per confrontare molte altre forme di trattamento – per esempio, la terapia radiante dopo la chirurgia rispetto alla sola chirurgia e la chemioterapia di breve periodo rispetto a quella di lungo periodo.

Dal 1985, l'enorme mole di studi sul cancro alla mammella rese difficile per i medici rimanere aggiornati su tutti i risultati raggiunti. Per risolvere questo problema, Richard Peto e i suoi colleghi a Oxford condussero la prima revisione sistematica (vedi Capitolo 3) analizzando gli esiti di tutte le donne che avevano partecipato agli studi fino ad allora condotti.²⁷ Tutti gli specialisti che curano il cancro ed i cittadini hanno così la possibilità di accedere alla sintesi più recente delle prove prodotte a livello mondiale. Le revisioni sistematiche del trattamento per il cancro alla mammella vengono ora aggiornate e pubblicate regolarmente.

Tuttavia, la fine di questa chirurgia mutilante non comportò la fine del pensiero “di più è meglio”. Negli ultimi due decenni del 20° secolo, ebbe un considerevole impatto un tipo di trattamento costituito da chemioterapia ad alte dosi seguita dal trapianto del midollo osseo o ‘terapia di salvataggio con cellule staminali’. Un rapporto speciale apparso sul *New York Times* nel 1999 riassume le ragioni alla base di questo approccio:

‘I medici tolgono al paziente un po’ di midollo osseo o dei globuli rossi, poi li sottopongono a forti quantità di farmaci tossici, che distruggono il midollo. La speranza è che le alte dosi di farmaco eliminino il cancro e che il midollo salvato, una volta reimpresso nel corpo, si ricostituirà abbastanza velocemente da impedire che il paziente muoia per le infezioni. Una versione di questa procedura, attraverso le donazioni di midollo osseo, si è dimostrata da tempo efficace nei tumori del sangue, ma solo perché il cancro era nel midollo che veniva sostituito. L’uso di questo trattamento per il cancro alla mammella comporta un ragionamento completamente diverso e non provato.’²⁸

In particolare negli Stati Uniti, migliaia di donne disperate fanno richiesta di questa terapia molto sgradevole a medici e ospedali che non aspettano altro che questo. Cinque pazienti su 100 muoiono in seguito a questo trattamento. Vengono spesi migliaia di dollari e parte

di questi soldi arrivano direttamente dalle tasche delle pazienti. Nonostante l'assenza di prove, alla fine alcune malate vengono rimborsate dalle compagnie assicurative, che cedono alle loro pressioni. Molti ospedali e cliniche hanno fatto fortuna con questi soldi. Nel 1998, un ente ospedaliero ricavò 128 milioni di dollari, in gran parte derivanti dai suoi centri per la cura del cancro che facevano trapianti del midollo osseo. Per i medici statunitensi questa era una proficua fonte di reddito e prestigio e forniva anche un terreno molto ricco per le pubblicazioni scientifiche. La domanda insistente dei pazienti alimentò il mercato. La competizione fra gli ospedali privati per fornire questo trattamento fu intensa, anche attraverso la pubblicità di offerte di trattamento a basso prezzo. Negli anni '90, perfino i centri accademici statunitensi, che cercavano di reclutare i pazienti per le sperimentazioni cliniche, offrivano questi trattamenti. Questi discutibili programmi divennero prodotti ad alta redditività per i centri per la cura del cancro.

L'accesso indiscriminato a queste terapie non supportate da prove comportò un altro serio problema: non vi erano abbastanza pazienti disponibili a partecipare alle sperimentazioni per il confronto di questi trattamenti con le terapie standard. Ne risultò che per avere risposte affidabili fu necessario aspettare più a lungo.

LA DIFFICILE LOTTA PER OTTENERE PROVE DI EFFICACIA AFFIDABILI

I ricercatori si aspettavano che si sarebbero impiegati circa tre anni per arruolare 1.000 donne nei due studi. Invece ci impiegarono sette anni... Questa non fu una sorpresa... Le pazienti arruolate negli studi clinici devono firmare un modulo di consenso in cui viene descritto che sono portatrici di una malattia con prognosi infausta e in cui si dice che non ci sono prove che i trapianti di midollo osseo diano risultati migliori rispetto alle terapie standard. Per entrare nello studio bisogna affrontare questa realtà che non è mai facile. Ma se la paziente è sottoposta al trapianto al di fuori di uno studio con un gruppo di controllo, noto come studio randomizzato, medici entusiasti potrebbero dirle che il trapianto è in grado di salvarle la vita. Benché queste pazienti abbiano il diritto a sapere la verità, è comprensibile che non vadano dai medici che tolgono loro questa speranza.

Adattato da Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind. New York Time Special Report, 2 Ottobre 1999

Nonostante la difficoltà nell'ottenere prove prive di errori sistematici in mezzo a simili pressioni, furono condotti alcuni studi clinici e altre prove furono riviste criticamente. Nel 2004, una revisione sistematica dei risultati sino ad allora accumulati sulla chemioterapia ad alte dosi, seguita dal trapianto del midollo osseo, utilizzata come trattamento generale del cancro alla mammella, rilevò che non c'erano prove convincenti della sua utilità.^{29, 30}

FARE UNO SCREENING PER SCOPRIRE UNA MALATTIA IN FASE INIZIALE IN PERSONE EVIDENTEMENTE SANE

Lo screening rivolto a persone evidentemente sane per individuare i primi segni di una malattia sembra essere una cosa sensata – cosa potrebbe esserci di meglio per evitare le gravi conseguenze di una malattia e rimanere così in salute? Già molte patologie, specialmente i tumori, sono l'obiettivo di programmi di screening nazionali e numerose cliniche private promuovono controlli sulla salute – generalmente una batteria di test di screening – sostenendo che questi aiuteranno i loro clienti a stare bene. Così come alcuni screening sono utili – ad esempio, misurare la pressione del sangue – altri possono essere dannosi.

Così, prima di buttarsi a capofitto in screening ad ampio raggio, è utile fermarsi un momento a considerare qual è il loro obiettivo. Il principale obiettivo degli screening individuali o di popolazione è quello di ridurre il rischio di morte o di serie disabilità legate ad una patologia, attraverso l'offerta di un test teso a identificare le persone che potranno beneficiare di un trattamento.³¹ I criteri basilari per valutare il valore di un test di screening furono delineati nel 1968 in un documento della Organizzazione Mondiale della Sanità che è utile ricordare:

- La malattia ricercata dovrebbe essere legata ad un problema di salute importante
- Dovrebbe essere disponibile un trattamento efficace ed accettabile
- Ci dovrebbero essere adeguate possibilità per la diagnosi e il trattamento delle anomalie identificate
- Dovrebbe esserci uno stadio iniziale identificabile della malattia

- Ci dovrebbe essere un test valido
- Il test dovrebbe essere accettabile per la popolazione
- La storia naturale della malattia dovrebbe essere adeguatamente conosciuta
- La probabilità di danni fisici o psicologici per i pazienti sottoposti allo screening dovrebbe essere inferiore alla probabilità dei benefici che ne derivano
- Lo screening dovrebbe essere un processo continuo e disegnato in modo specifico per ogni progetto
- Il programma di screening dovrebbe essere costo-efficace.³²

Oggi, con il senno di poi si possono identificare tre importanti questioni contenute in questi principi. Primo, gli effetti negativi dello screening non vengono sufficientemente enfatizzati. Pochi test, se non nessuno, sono privi di rischi – nel senso che sono imperfetti nella loro capacità di identificare con certezza la malattia in esame. Per esempio, possono non identificare tutte o la maggior parte delle persone con la malattia e allora non sono abbastanza sensibili. O possono sovra-diagnosticare la malattia e allora non sono abbastanza specifici. E quando una persona viene etichettata come portatrice di una certa malattia si trova spesso travolta in un vortice di altre indagini, ansie e a volte discriminazioni non giustificate, ad esempio da parte delle assicurazioni. Secondo, questi criteri sottolineano che dovrebbe essere disponibile un trattamento efficace e accettabile per la malattia – ancora molti trattamenti che sono accettati sono di valore non

DA PERSONA A PAZIENTE

Lo screening inevitabilmente trasformerà le persone positive al test in pazienti – una cosa da non prendere alla leggera. “Se un paziente chiede aiuto ad un medico, egli deve fare il massimo possibile e non sarà responsabile per i difetti nella conoscenza medica. Se, tuttavia, il medico avvia delle procedure di screening, si pone in una situazione molto diversa. Il medico, secondo noi, dovrebbe avere prove conclusive che lo screening può modificare la storia naturale della malattia in una quota significativa dei pazienti ad esso sottoposti”.

Cochrane AL, Holland WW. Validation of screening procedures.
British Medical Bulletin 1971; 27: 3-8

provato. I trattamenti raccomandati che si basano sui risultati di questi screening imperfetti, inevitabilmente espongono a dei rischi. Terzo, questi criteri non enfatizzano il fatto che la decisione di introdurre un programma di screening dovrebbe essere basata su prove di buona qualità.³³

Quali lezioni si possono trarre dagli attuali programmi di screening? L'esperienza dello screening per il neuroblastoma è istruttiva – un raro tumore maligno che colpisce prevalentemente i bambini. Questa malattia fu un allettante bersaglio per lo screening per quattro ragioni: (1) i bambini cui viene fatta diagnosi prima di un anno di vita hanno migliori prospettive di quelli diagnosticati più tardi; (2) i bambini con malattia avanzata stanno molto peggio rispetto a quelli con la malattia iniziale; (3) esiste un test di screening semplice e poco costoso che può essere effettuato misurando una sostanza nelle urine ricavata dai pannolini dei bambini e (4) il test identifica 9 bambini su 10 con il neuroblastoma.³⁴

Lo screening di massa per il neuroblastoma venne introdotto per la prima volta in Giappone negli anni '80, ma 20 anni più tardi non c'erano prove che esso riducesse la probabilità di morire per questo tumore. In Giappone lo screening venne iniziato senza il supporto di prove derivanti da studi clinici ben condotti e privi di errori. Al contrario, studi clinici condotti in Canada e in Germania, che hanno coinvolto in tutto circa tre milioni di bambini, suggerirono che gli screening non offrivano benefici certi, mentre procuravano sicuramente dei danni.³⁵ I danni includevano trattamenti chirurgici e che-

IL VERDETTO DELLA RIVISTA *WHICH?* SUGLI SCREENING

Gli screening sanitari privati sono un affare enorme: spendiamo circa 65 milioni di sterline ogni anno per test che promettono di scoprire malattie nascoste. Molti di noi non capiscono esattamente cosa fa il test ma si fidano comunque. “È come portare la tua auto per un controllo periodico”, spiega il Dr Muir Gray, Direttore del Comitato Screening del Servizio Sanitario britannico (NHS). “Potresti non aver ben chiara l'utilità di tutti questi controlli, ma sai che ti potranno aiutare ad evitare un incidente”. Ma, in questo caso, così come per le cliniche private che ti farebbero credere che pagare per una montagna di controlli sanitari sia la chiave per mantenerti in salute, ci sono poche prove che ciò sia vero.

Consumers' Association. Health screens fail our tests. *Which?* Agosto 2004, pag. 10-12

mioterapia ingiustificati, entrambi gravati da importanti effetti avversi non desiderati. Uno specialista, commentando i risultati canadesi e tedeschi, disse chiaramente:

“Lo screening per il neuroblastoma mostra quanto facilmente si possa cadere nella trappola di pensare che, poiché una malattia può essere identificata precocemente, lo screening debba necessariamente essere utile ... I due studi dimostrano quanto lo screening per il neuroblastoma non solo fosse privo di valore, ma come portasse alla “sovra-diagnosi”, andando a identificare tumori che sarebbero spontaneamente regrediti. Entrambi gli studi hanno mostrato come i bambini del gruppo sottoposto allo screening hanno sofferto di importanti complicanze legate al trattamento ... La speranza è che questa esperienza sia di lezione, quando si considererà l’implementazione di altri programmi di screening, come per esempio lo screening del cancro alla prostata.”³⁶

Il cancro della prostata è molto diverso dal neuroblastoma – è un cancro comune che colpisce gli uomini adulti (in Inghilterra e in Galles è il secondo cancro più comune fra gli uomini).³⁷ Anche qui dovrebbero essere applicati gli stessi principi dello screening. Così che valore ha lo screening per il cancro alla prostata? Un aumento nel sangue del livello di una sostanza detta antigene prostatico specifico (PSA) è associato ad un aumento del rischio di morte per questo tumore. Ma non ci sono studi pubblicati privi di errore e ben condotti che mostrino che l’identificazione precoce migliori gli esiti.³⁸ Tuttavia, è chiaro che il test del PSA può causare dei danni. Alcuni uomini saranno sottoposti a cure inutili, quando i loro tumori sono troppo avanzati; altri saranno trattati inutilmente, in caso di cancro della prostata che non avrebbe rappresentato per loro un pericolo per la salute o per la vita. In entrambi i casi, la terapia effettuata come risultato di un aumento del PSA può causare dolorosi effetti collaterali come incontinenza e impotenza.

Negli Stati Uniti e in Italia, ad esempio, è stato misurato il PSA ad almeno un terzo degli uomini sani con più di 50 anni. Negli Stati Uniti la *lobby* a favore del PSA – che include il pubblico, i pazienti ed i medici – è particolarmente potente. Nel 2001, il *San Francisco Chronicle* pubblicò un articolo sul manager della squadra locale di baseball. Era stato da poco sottoposto al trattamento chirurgico per il cancro della prostata dopo che i risultati del test PSA erano risultati

COME LE PERSONE VALUTANO I BENEFICI E I DANNI DEGLI SCREENING

Le persone valuteranno in modo diverso i benefici e i danni degli screening. Ad esempio, una donna incinta che sta considerando lo screening per la sindrome di Down, può fare scelte diverse sulla base del valore che dà al rischio di avere un bambino con sindrome di Down rispetto al rischio di avere un aborto iatrogeno (causato inavvertitamente dal medico) in seguito all'amniocentesi.

Gli individui che scelgono di partecipare ai programmi di screening traggono beneficio (secondo il loro punto di vista) dal parteciparvi, mentre altri individui traggono beneficio (secondo il loro punto di vista) dal non parteciparvi. Gli individui possono fare la scelta giusta solo se hanno accesso ad una informazione di qualità elevata sui rischi e sui danni dello screening e se sono in grado di valutare questa informazione.

Barratt A, Irwig L, Glasziou P, et al. Users' guides to the medical literature. XVII. How to use guidelines and recommendations about screening. *Journal of the American Medical Association* 1999; 281: 2029-33

‘positivi’. L’articolo presentava lo screening per il PSA sotto una luce molto positiva, mentre gli svantaggi non venivano citati. Cercando di correggere l’opinione eccessivamente ottimistica di questo screening che i lettori avrebbero potuto farsi dalla lettura dell’articolo, due medici contattarono la rivista sostenendo che esso non rifletteva la forte controversia intorno a questo screening. Così furono invitati a scrivere un articolo che discutesse le ragioni per cui gli uomini non dovevano sottoporsi allo screening.

Questo articolo provocò una levata di studi. In poche ore dalla pubblicazione risposero in massa le associazioni per il cancro della prostata, i gruppi di supporto ai pazienti e gli urologi. I medici che avevano scritto l’articolo furono sommersi da messaggi di posta elettronica ingiuriosi, che li comparavano al medico nazista Mengele, accusandoli della responsabilità della morte di centinaia di migliaia di uomini. Si stupirono per aver provocato questa feroce reazione e scrissero: ‘Un motivo è che i gruppi a sostegno del PSA sono fermamente convinti che il test di routine sia positivo per la salute degli uomini. Vorrebbero pensare che lo screening faccia realmente molta differenza. Abbiamo irritato questo gruppo perché abbiamo messo in dubbio la loro convinzione. Abbiamo pestato i piedi ad una ricca e potente *lobby* a favore degli screening, che fa soldi invitando gli

uomini a sottoporsi al test. Anche alcuni dei gruppi di supporto dei pazienti hanno un conflitto di interesse, poiché contano sul supporto dell'industria farmaceutica.³⁹

LA MEDICINA BASATA SULLE PROVE SOTTO ACCUSA

Nel 1999, uno specializzando in medicina generale negli USA sottopose un 53enne ad un esame obiettivo. Discusse con lui, come documentò nella sua cartella clinica, l'importanza dello screening per il cancro del colon retto, dell'uso delle cinture di sicurezza, delle cure dentarie, dell'esercizio fisico, della dieta e dell'uso degli occhiali da sole. Descrisse anche i rischi e i benefici dello screening del cancro alla prostata. Poi non lo rivide mai più.

Il paziente andò da un secondo medico, che gli ordinò il test per il PSA senza discutere con lui i possibili benefici e rischi dello screening. Il livello di PSA risultò molto elevato e all'uomo fu riscontrato successivamente un cancro avanzato della prostata non curabile. Sebbene non ci siano prove che la scoperta precoce avrebbe cambiato l'esito di questo paziente, egli citò in giudizio il primo medico e tutto il programma di formazione dei medici in medicina generale.

Le parole del medico ci raccontano il resto della storia: "Sebbene disponessimo di raccomandazioni da parte di diversi gruppi a livello nazionale che supportano il mio approccio, e la letteratura fosse chiara sulle controversie rispetto allo screening della prostata, l'avvocato di parte civile la pensò diversamente... Il problema posto dal querelante era che non avevo applicato gli standard assistenziali praticati nello Stato della Virginia. Quattro medici testimoniarono che quando visitano un paziente con più di 50 anni, non discutono con lui sullo screening della prostata: semplicemente prescrivono il test. Questa fu un'argomentazione convincente, in quanto con tutta probabilità più del 50% dei medici si comporta in questo modo. Si sarebbe potuto sostenere che essi stavano operando al di sotto gli standard assistenziali, ma non c'erano precedenti legali per tale argomentazione... sette giorni dopo l'inizio del processo, fui prosciolto. Il programma di formazione fu indicato responsabile per 1 milione di dollari... Per come la vedo io, l'unica via per praticare la medicina è utilizzare le migliori prove disponibili e fornirle ai miei pazienti. Per come la vedo io, l'unica via per rapportarsi ai pazienti è attraverso l'uso del modello decisionale condiviso. Per come la vedo io, l'unica via per stare dentro uno studio medico è quello di vedere il paziente nella sua interezza e non come ad un potenziale querelante. Per come la vedo io, non sono sicuro di voler fare ancora il medico in futuro."

Merenstein D. Winners and losers.

Journal of the American Medical Association 2004; 291: 15-16

Cosa dire dello screening per la fibrosi cistica dei neonati? Questa malattia che mette a rischio la vita generalmente produce sintomi dalla prima infanzia. Fra le altre complicanze, porta a infezioni polmonari croniche e debilitanti con possibili danni permanenti ai polmoni, incapacità di assorbire il cibo, arresto della crescita e insufficienza epatica. La fibrosi cistica è una malattia genetica, che si manifesta generalmente quando il bambino ha due mutazioni geniche che codificano per la malattia. Chi ha una sola mutazione è detto portatore ma non ha sintomi. In realtà non è così semplice – quanto più si scopre sulle basi genetiche della fibrosi cistica, tanto più se ne rivela la complessità. Attualmente si conoscono numerosi varianti ‘atipiche’ di fibrosi cistica.⁴⁰

Negli anni, l’aspettativa di vita delle persone affette da fibrosi cistica è indubbiamente aumentata in modo sostanziale, grazie

LO SCREENING DELLA FIBROSI CISTICA NEI NEONATI

Benefici

- Fornire ad ogni famiglia con un bambino affetto da fibrosi cistica l’opportunità di un’assistenza specialistica
- Ridurre le preoccupazioni associate alla diagnosi ritardata
- Offrire la possibilità a tutti i casi di fibrosi cistica di essere inclusi in un registro nazionale
- Offrire l’opportunità di condurre studi clinici randomizzati e controllati di ampie dimensioni sui trattamenti

Rischi

- Non esiste uno screening perfetto per la fibrosi cistica nei neonati – i casi possono essere non identificati e i medici dovranno porre attenzione alle possibili diagnosi negli adulti
- L’identificazione di uno status di portatore può causare preoccupazione
- I famigliari possono essere ancora più turbati se i risultati dello screening non vengono comunicati in un modo premuroso ed empatico
- I parenti di bambini clinicamente ‘sani’ con fibrosi cistica troveranno la situazione stressante (in un certo modo è più difficile vivere sapendo che in futuro la malattia peggiorerà)

Southern KW. Newborn screening for cystic fibrosis: the practical implications.
Journal of the Royal Society of Medicine 2004; 97 (suppl 44): 57-9

all'uso più intenso della fisioterapia, degli antibiotici e dei supplementi nutrizionali. In teoria, la diagnosi precoce attraverso lo screening dovrebbe avere molto da offrire, specialmente prima che i polmoni siano seriamente danneggiati. Sebbene non ci sia un consenso universale sulla migliore combinazione dei test di screening, parecchie nazioni lo hanno già introdotto per i neonati.

Dal punto di vista dei benefici, i bambini diagnosticati precocemente dallo screening hanno più possibilità di raggiungere un'altezza e un peso normali rispetto a quelli diagnosticati tardi quando presentano già i sintomi.⁴¹ Tuttavia, l'effetto sulla prevenzione del danno polmonare sono molto meno certi. E non devono essere sottostimati i problemi derivanti nell'identificazione dei bambini portatori di fibrosi cistica. Ci saranno implicazioni nel corso della loro vita se questi portatori decideranno di avere figli propri e più immediatamente ci sono implicazioni per i parenti che possono essere anche loro affetti. Così come due ricercatori hanno detto: 'Lo screening fornisce un'opportunità per raggiungere buoni risultati, ma non fornisce automaticamente la garanzia di buoni esiti'.⁴²

I LIMITI CHE SI INCONTRANO QUANDO SI CERCA DI IDENTIFICARE I PORTATORI DEI GENI DELLA FIBROSI CISTICA

La famiglia può essere sollevata nell'apprendere che il bambino non è affetto da fibrosi cistica; tuttavia la diagnosi di essere un portatore può indurre reazioni ansiose e angosciate che espongono la famiglia a rischio di sviluppare un inadeguato legame genitore-bambino, problemi di personalità, relazioni spezzate o alcune varianti della sindrome del bambino vulnerabile. Altri potenziali problemi dell'identificazione dello status di portatore sono il riconoscimento della non-paternità (e la conseguente disgregazione della famiglia), lo stigma del bambino, la difficoltà di stipulare assicurazioni sulla salute o sulla vita e le discriminazioni sul lavoro (dovute ad un fraintendimento dei potenziali danni dello stato di portatore) e la svalutazione del bambino rispetto all'essere un potenziale partner matrimoniale. Infine, se la mutazione genetica della fibrosi cistica non è inclusa nello screening standard per la fibrosi cistica, esiste il rischio che un risultato negativo possa essere falsamente rassicurante.

David TJ. Newborn screening for cystic fibrosis.
Journal of the Royal Society of Medicine 2004; 97: 209-10

È SAGGIO FARE LO SCREENING PER IL DENTE DEL GIUDIZIO OCCLUSO?

Uno dei programmi di screening più diffusi è la visita di routine dal dentista. Già da diversi anni c'erano prove che esso poteva causare più danni che benefici. Questo screening procura danni quando porta alla rimozione del dente del giudizio. Questi sono gli ultimi denti permanenti ad apparire, generalmente fra i 18 e i 24 anni. Alcune volte, tuttavia, essi rimangono occlusi, ossia per diverse ragioni non emergono dalle gengive. In molti casi i denti del giudizio ritenuti non causano alcun problema, mentre in alcune persone provocano complicanze come l'infiammazione della gengiva circostante e la distruzione dei denti e dell'osso circostante. Benché non ci siano dubbi sulla rimozione di questi denti quando causano problemi, altra cosa è rimuoverli quando sono sani. E la loro rimozione è dolorosa e costosa – solo in Inghilterra e Galles, il NHS ha speso milioni di sterline per questo tipo di chirurgia dentale. Così, è stato chiesto al National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), che è incaricato di valutare imparzialmente le prove di efficacia, di studiare il problema e fornire un parere al NHS. Dopo la revisione delle prove, le conclusioni pubblicate nel 2000 furono categoriche: i denti del giudizio occlusi che sono sani non devono essere rimossi. Il NICE fornì due ragioni a sostegno delle proprie conclusioni: (a) non ci sono ricerche affidabili che suggeriscano che questa pratica sia di beneficio per i pazienti; (b) i pazienti ai quali vengono rimossi i denti del giudizio sani sono esposti ai rischi dell'intervento. Questi possono includere danni ai nervi e agli altri denti, infezioni, sanguinamenti e, raramente, la morte. Inoltre, a questa chirurgia potrebbe far seguito edema, dolore ed incapacità di aprire completamente la bocca.⁴³

E ADESSO A LETTO

Abbiamo visto come eccedere nell'uso di terapie o di screening può causare più danni che benefici, ma anche il raccomandare qualcosa di apparentemente innocuo come il restare a letto può essere controproducente. Si suppone che il rimanere a letto faccia bene nella maggior parte delle malattie. Tuttavia, se è prescritto come un trattamento per accelerare la guarigione – ed è stato così per un ampio numero di malattie e dopo gli interventi chirurgici – i benefici e i danni dovrebbero essere valutati come per qualunque altra terapia. I dubbi sul valore del restare a letto emersero la prima volta negli anni '40, quando studi condotti in pazienti sottoposti a interventi chirurgici non mostrarono che un assoluto riposo a letto portasse vantaggi, suggerendo invece potenziali danni come la formazione di trombi negli arti inferiori e piaghe da decubito.

Così quali sono le prove prive di errori, se esistono, che mostrano i benefici e i danni del restare a letto inteso come trattamento? Nel 1999, alcuni ricercatori australiani decisero di rivedere sistematicamente le valutazioni prive di errori (corrette) al riguardo.⁴⁴ Trovarono un totale di 39 studi clinici condotti in 15 diverse condizioni, che coinvolgevano in tutto circa 6.000 pazienti e cercarono i possibili effetti del trattamento – positivi e negativi.

Il riposo a letto era inteso come trattamento secondo due modalità principali. Nella prima come misura preventiva dopo una procedura medica o chirurgica e nella seconda come trattamento di prima linea. In 24 studi controllati in cui il riposo a letto seguiva un trattamento non fu identificato alcun chiaro beneficio. In nove studi il

I PERICOLI DELL'ANDARE A LETTO

Insegnaci a vivere con la paura di trascorrere del tempo inutile a letto.

Fai alzare la persone, così potremo salvare i nostri pazienti da una fine prematura.

Asher R. The dangers of going to bed. *British Medical Journal* 1947; 14 Dec.

Riprodotta in: Jones FA. Ed. Richard Asher talking sense.

London: Pitman Medical, 1972

restare a letto mostrò risultati peggiori dopo alcune procedure, anche dopo la puntura lombare e l'anestesia spinale. In 15 studi in cui veniva usato come terapia di prima linea per varie patologie, ancora una volta non si evidenziavano chiari benefici. E in nove studi sono emerse prove di effetti avversi soprattutto in chi era affetto da mal di schiena, nel parto e nell'attacco di cuore. Complessivamente, le prove sugli effetti del restare a letto, nelle condizioni in cui è stato studiato, suggeriscono che questo intervento potrebbe effettivamente ritardare la guarigione e anche essere dannoso.

MESSAGGI CHIAVE

- I trattamenti più intensivi non presentano necessariamente più benefici
- Cercare le malattie nelle persone apparentemente sane può provocare più danni che benefici.

3 • I CONCETTI CHIAVE PER SAPERE SE UNA CURA FUNZIONA

Nei primi due capitoli abbiamo visto come non sperimentare correttamente i trattamenti possa provocare seri danni. È ovviamente vitale che la sperimentazione sia rigorosa per poter decidere se una cura possa essere offerta ai pazienti.

Dal momento che le affermazioni ingannevoli sui trattamenti sono frequenti, è necessario per tutti noi avere le competenze per decidere se tali affermazioni siano valide. Senza queste conoscenze, rischiamo di pensare che trattamenti inutili sono invece utili e viceversa. Per valutare correttamente gli interventi sanitari e per ottenere la reale informazione sulla loro efficacia devono essere presi degli accorgimenti. Fra i più importanti, l'assoluta necessità di ridurre gli errori sistematici e l'effetto del caso. Come ottenerlo?

RIMUOVERE LE SCIOCCHESSE DALLA STRADA DELLA CONOSCENZA

Quando James Lind (vedi il Capitolo 1) iniziò a leggere la letteratura sullo scorbuto, si rese conto che l'unica descrizione esistente della malattia era stata data da marinai non competenti in medicina e da medici che non erano mai stati per mare. 'Nessun medico che si fosse impraticato in mare su questa malattia ha fatto chiarezza su di essa'. Lind pensò che questa fosse una delle ragioni di tanta confusione su diagnosi, prevenzione e cura della malattia. Come scrisse in modo chiaro, 'Ancora prima di porre questo problema in una luce chiara e appropriata, è necessario rimuovere una gran quantità di sciocchezze.'

Lind J. A treatise of the scurvy. In three parts. Containing an inquiry into the nature, causes and cure of that disease. Together with a critical and chronological view of what has been published on the subject.
Edinburgo: Printed by Sands, Murray and Cochran
for A Kincald and A Donaldson, 1753. p. viii.

COMPRENDERE LA NATURA DEGLI ERRORI SISTEMATICI

Gli errori sistematici nella sperimentazione dei trattamenti sono quelle influenze e quei fattori che possono indurre a trarre conclusioni sistematicamente errate sugli effetti di una cura e non soltanto per l'effetto del caso. Benché siano molti i tipi di errore che possono distorcere i risultati della ricerca medica, quelli che devono essere assolutamente minimizzati per valutare correttamente i trattamenti sono:

- errori sistematici legati alle differenze nelle popolazioni confrontate
- errori sistematici dovuti a differenti modalità di valutazione dell'efficacia
- descrizioni errate delle prove di efficacia disponibili
- selezioni errate dalle evidenze disponibili

I temi di cui ora ci occuperemo alla maggior parte di voi non sono familiari e alcuni lettori troveranno questo capitolo il più interessante di tutto il libro. Le informazioni complete e le illustrazioni relative ai punti chiave sono contenute nella *James Lind Library* (www.jameslindlibrary.org) e ci auguriamo troverete utile questo materiale integrativo.

LE SPERIMENTAZIONI CORRETTE DEI TRATTAMENTI MEDICI

I confronti sono la chiave di ogni corretta sperimentazione terapeutica e sono essenziali per verificare se un trattamento causi o meno un certo effetto. A volte sono confrontate due o più terapie, oppure un trattamento viene confrontato con un altro non attivo. Qualunque sia il confronto, esso dovrebbe rispondere ad una reale incertezza sull'efficacia del trattamento, ossia affrontare un problema che fino a quel momento la ricerca non è stata in grado di risolvere con prove convincenti (abbiamo introdotto il concetto di incertezza sull'effetto di un trattamento nel Capitolo 1 e nel Capitolo 4 discuteremo di come affrontarla). Perché i confronti siano corretti essi devono essere il più possibile privi di errori sistematici.

Perché i confronti sono essenziali

Se ci si sofferma a pensare per un momento diventa facile capire perché è necessario confrontare fra loro i trattamenti. Il vecchio detto che la Natura è una grande guaritrice è vero a volte – le persone spesso guariscono dalle malattie senza terapie specifiche. Così, quando si valutano i trattamenti si dovrebbero sempre tenere in considerazione sia il progresso 'naturale' sia il modo in cui evolve una malattia senza cure specifiche. Il trattamento potrebbe migliorare, o peggiorare, l'esito che si avrebbe avuto naturalmente; ma potrebbe anche non avere alcun effetto.

NIENTE A CHE VEDERE CON ME

L'eccellente risultato ottenuto non ha naturalmente niente a che fare con la terapia ricevuta o con le mie capacità cliniche. Semplicemente dimostra molto chiaramente la relativa irrilevanza della terapia rispetto alla autonoma capacità di recupero del corpo umano.

Cochrane A. *Sickness in Salonica: my first, worst, and most successful clinical trial.*
British Medical Journal 1984; 289: 1726-7

Le persone, sia medici sia pazienti, a volte confrontano mentalmente gli effetti di un trattamento. Si fanno l'idea che loro o altri stiano rispondendo diversamente ad una nuova terapia rispetto alle precedenti. A queste impressioni devono far seguito indagini formali, ad esempio inizialmente attraverso l'esame dei dati clinici. Da queste analisi possono poi scaturire accurati confronti fra nuovi e vecchi trattamenti.

Il pericolo sta nell'utilizzo delle sole impressioni per guidare le raccomandazioni al trattamento (vedi Capitolo 1, pag. 4). I confronti dei trattamenti basati su impressioni o analisi parziali sono raramente affidabili. Potrebbero esserlo solo se gli effetti del trattamento fossero davvero marcati – come ad esempio nell'uso dei farmaci oppiacei per il controllo del dolore, dell'insulina nel diabete o la sostituzione dell'anca nell'osteoartrite (vedi Capitolo 4). Nella maggior parte dei casi, tuttavia, gli effetti del trattamento sono più modesti e bisogna quindi essere molto prudenti per evitare confronti errati e conclusioni sbagliate.

Paragonare somministrazioni avvenute oggi rispetto a quelle avvenute nel passato è spesso inaffidabile perché nel frattempo possono essere mutati altri fattori rilevanti. Uno degli esempi che abbiamo citato nel Capitolo 1 – l'uso dell'ormone dietilstilbestrolo (DES) per la prevenzione della natimortalità ricorrente – illustra bene questo punto. La ricorrenza di natimortalità è più frequente nelle prime gravidanze rispetto a quelle successive. Così il confronto dei tassi di natimortalità nella seconda e nelle successive gravidanze in cui era stato prescritto il DES, con i tassi di natimortalità nelle prime gravidanze in cui il farmaco non era stato prescritto, fornì risultati fortemente confondenti, che suggerivano come il DES riducesse il rischio di natimortalità. E in questo caso le conseguenze per alcuni dei bambini alle cui madri era stato dato il farmaco furono gravi. Quando possibile, quindi, il confronto dovrebbe essere fra diversi trattamenti somministrati all'incirca nello stesso momento.

Quali sono i motivi per cui i confronti devono rispondere ad una vera incertezza

Prima di imbarcarsi in nuove sperimentazioni di un trattamento è essenziale stabilire quanto si sa già. Sebbene sembri ovvio, molte incertezze sull'effetto di una cura derivano dal fatto che si è ignoran-

ti su quali siano le conoscenze già disponibili. Per essere sicuri che la nuova valutazione proposta del trattamento risponda ad una attuale e reale incertezza, è necessario che le prove di efficacia vengano riviste in modo sistematico e critico. Se vengono saltati questi primi passaggi chiave, le conseguenze possono essere gravi – i pazienti soffriranno inutilmente e verranno dissipate preziose risorse per la cura e per la ricerca. Come mai questo accade?

Nei primi anni '90, un gruppo di ricercatori statunitensi cercò le raccomandazioni riguardo il trattamento dell'infarto cardiaco espresse in un periodo di 30 anni sui testi di medicina e sulle riviste scientifiche.⁴⁵ Poi confrontarono queste raccomandazioni con le prove che avrebbero potuto essere disponibili se fossero state condotte revisioni sistematiche di sperimentazioni ben condotte. I ricercatori osservarono conseguenze gravi per i pazienti; erano dovute al fatto che gli autori dei testi non si erano preoccupati, nel rivedere la letteratura, di ridurre l'effetto confondente degli errori sistematici e dell'effetto del caso. In alcuni casi ai pazienti è stato negato l'accesso alle informazioni su farmaci salva vita (per esempio, i farmaci fibrinolitici per l'infarto miocardico), alcune volte per più di un decennio; in altri casi, i medici hanno continuato a raccomandare trattamenti anche dopo che valutazioni corrette ne avevano mostrato la nocività (ad esempio, i farmaci antiaritmici nell'infarto cardiaco – vedi Capitolo 1).

I ricercatori che non effettuano una revisione critica dei precedenti studi su di un trattamento prima di iniziare quelli nuovi, possono non rendersi conto che esistono già risposte convincenti alle incertezze sugli effetti di una cura. Questo significa che alcuni pazienti stanno prendendo parte a ricerche inutili e che a loro vengono negati trattamenti che potrebbero aiutarli. Ad esempio, i ricercatori continuarono a condurre sperimentazioni di confronto, negando gli antibiotici a metà dei pazienti partecipanti allo studio, anche dopo la dimostrazione affidabile che gli antibiotici somministrati ai pazienti sottoposti a chirurgia intestinale riducevano la mortalità per le complicanze dell'intervento (vedi Capitolo 5). Al contrario, nuovi studi sono indubbiamente necessari quando la revisione degli studi esistenti mostra chiaramente che mancano ancora prove affidabili.

I pazienti possono subire conseguenze negative anche quando i ricercatori non intraprendono una revisione sistematica delle prove derivanti dalla ricerca animale prima di avviare una sperimentazione di un trattamento sull'uomo (vedi Capitolo 1 – pag. 9). Nell'esempio

della nimodipina, se i risultati della sperimentazione animale fossero stati passati in rassegna, gli studi clinici nei pazienti con ictus non sarebbero mai stati neppure iniziati.

L'idea di rivedere le prove disponibili in modo sistematico è ben lungi dall'essere nuova. Il sottotitolo mostra che nel *Treatise of the scurvy* di James Lind del 1753, in cui riportò la sua corretta sperimentazione dei rimedi allora in uso (vedi Capitolo 1), il testo contiene 'Una critica e cronologica visione di quanto era stato pubblicato sull'argomento.'

EVITARE I CONFRONTI ERRATI

Per assicurarsi che i confronti siano corretti, devono essere identificate e minimizzate le diverse fonti di errori sistematici; se non lo si fa, il nuovo trattamento potrebbe apparire migliore rispetto a quello esistente, anche quando nella realtà non lo è.

Nel giudicare i singoli studi questo errore di valutazione potrebbe derivare dal:

- confrontare il decorso di pazienti in condizioni di salute relativamente buone a cui viene somministrato un nuovo trattamento, con il decorso di pazienti che stanno peggio e ai quali viene somministrato il trattamento standard;
- valutare in modo errato i risultati dei trattamenti – ad esempio confrontando le opinioni di pazienti e medici che sanno di aver fatto uso un nuovo costoso trattamento, e che pensano sia migliore, con le opinioni di quelli che sanno di aver invece ricevuto un trattamento standard già esistente.

E nel fare una revisione di numerosi studi simili fra loro, il suddetto errore potrebbe derivare da:

- considerare solo gli studi che mettono in luce positiva il nuovo trattamento, senza includerne altri 'negativi', che non mostrano i benefici o che ne suggeriscono la potenziale nocività (gli studi 'negativi' spesso non vengono riportati);
- una errata selezione e interpretazione delle prove disponibili.

Spesso, nel decidere quali trattamenti usare, non si riconosce che questi errori possono portare a distorte sperimentazioni dei trattamenti.

Sfortunatamente, tuttavia, le persone con degli interessi in gioco alcune volte sfruttano questi errori per dare l'impressione che certe terapie siano migliori di quello che sono in realtà. Questo succede quando i ricercatori, spesso ma non sempre per ragioni commerciali, ignorano deliberatamente le prove esistenti. Disegnano, analizzano e pubblicano gli studi per mostrare sotto una luce positiva i risultati di un trattamento.

SFRUTTARE GLI ERRORI SISTEMATICI

È più probabile che la ricerca sponsorizzata dall'industria farmaceutica dia risultati favorevoli al farmaco dell'azienda che la sponsorizza, rispetto agli studi finanziati da altre fonti. Ciò è avvenuto per più di vent'anni in un ampio range di malattie, farmaci e classi di farmaci, indipendentemente dal tipo di ricerca valutata.

Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *British Medical Journal* 2003; 326: 1167-70

Quando gli errori sono dovuti alle differenze tra i pazienti messi a confronto

Il confronto di due trattamenti non è corretto se pazienti in condizioni di salute relativamente buone hanno ricevuto uno dei trattamenti e i pazienti in condizioni di salute peggiori hanno ricevuto l'altro trattamento. Talvolta si può far fronte a questo problema confrontando nello stesso paziente trattamenti diversi, somministrati in tempi differenti – uno studio *cross-over*. Ma ci sono molte circostanze in cui questo disegno di studio non è applicabile. È, ad esempio, quasi sempre impossibile confrontare in questo modo trattamenti chirurgici differenti.

Le cure sono generalmente sperimentate confrontando gruppi di pazienti che ricevono trattamenti diversi. Affinché questi siano corretti, i gruppi dei pazienti devono essere simili, in modo da fare confronti alla pari. Se i pazienti che ricevono il trattamento hanno più probabilità di avere un esito positivo o negativo rispetto a coloro che ricevono l'altra terapia, allora questo impedisce di poter attribuire le differenze nei risultati ad un reale effetto del trattamento, piuttosto che a qualcosa che comunque sarebbe successo. Il chirurgo del 18°

secolo William Chelseden era conscio di questo problema. A quel tempo, i chirurghi confrontavano i tassi di mortalità nei loro pazienti a seguito dell'intervento di rimozione di calcoli vescicali. Chelseden notò che i pazienti più anziani avevano più probabilità di morire. È quindi importante tener conto delle età dei pazienti nel confrontare la mortalità tra gruppi di persone sottoposte da chirurghi differenti a interventi di vario genere.

Per valutare l'effetto del trattamento ancora oggi si usa confrontare esperienze ed esiti di pazienti che hanno ricevuto nel passato trattamenti diversi (cosiddetti controlli storici, *ndt*). In questo caso il problema è sapere se i gruppi di confronto fossero sufficientemente simili prima di ricevere i trattamenti. Ad esempio, i tentativi di valutare gli effetti della terapia ormonale sostitutiva (TOS) confrontando le frequenze di incidenza di specifiche patologie delle donne che ne facevano uso, con quelle che non la assumevano, mostra quanto questo approccio possa essere pericolosamente ingannevole. Mentre questi confronti suggerivano che la TOS potesse ridurre il rischio di infarto miocardico e di ictus, i successivi studi controllati e randomizzati mostrarono che essa aveva esattamente l'effetto opposto (vedi Capitolo 1). Questo dimostra come la ricerca può non solo essere inutile ma anche dannosa.

Il miglior approccio è quello di definire i confronti prima di cominciare a trattare. Prima di intraprendere il confronto dei sei trattamenti per lo scorbuto a bordo del *HMS Salisbury*, nel 1747, James Lind selezionò attentamente i pazienti allo stesso stadio di questa malattia spesso letale (vedi Capitolo 1). Egli si assicurò anche che essi seguissero la stessa dieta e che fossero alloggiati nelle stesse condizioni. Lind riconobbe chiaramente che fattori diversi dalla terapia potevano influenzare la probabilità di guarigione dei marinai.

La stessa attenzione dovrebbe essere oggi essere adottata per assicurare che i gruppi di malati assegnati ai diversi trattamenti siano composti da soggetti con caratteristiche simili. E vi è un solo modo per ottenerlo: per formare i gruppi bisogna utilizzare dei metodi di assegnazione basati sul caso. Questa 'assegnazione casuale' è l'unica caratteristica, di importanza cruciale, delle corrette sperimentazioni note come 'randomizzate' (vedi Capitolo 4, box a pagina 72).

La tecnica del tirare a sorte, usando per esempio i dadi, assicurerà che i gruppi siano composti da pazienti simili, non solo in termini di fattori importanti e misurabili come l'età, ma anche di fattori non

misurabili che possono influenzare la guarigione dalla malattia, come la dieta, l'occupazione, altri fattori sociali, lo stato d'ansia provocato dalla malattia e il trattamento proposto. Il miglior modo per evitare errori nell'allocazione dei pazienti per il confronto tra gruppi è quello di assicurare che né i pazienti, né i loro medici sappiano a quali gruppi i primi saranno assegnati.

Dopo aver evitato il rischio di costituire gruppi di confronto dissimili fra loro, è importante evitare di introdurre un altro errore sistematico non tenendo conto del decorso di tutti i pazienti che sono stati originariamente inclusi nello studio. Questo significa che, per quanto possibile, tutti i pazienti inclusi in un gruppo dovrebbero essere seguiti e conteggiati nell'analisi principale del gruppo a cui erano stati assegnati, indipendentemente da quale trattamento abbiano poi realmente ricevuto – è questa la cosiddetta analisi *'intention to treat'* (che si basa sul principio di analizzare il trattamento che si era deciso di utilizzare, piuttosto che quello effettivamente utilizzato, ndt).

Questo approccio potrebbe sembrare illogico, ma è stato dimostrato che ignorarlo può portare a gravi errori. Prendete l'esempio dei pazienti a rischio di ictus dovuto all'ostruzione di un vaso sanguigno che irrori il cervello. I ricercatori conducono una sperimentazione per sapere se un intervento chirurgico destinato a sbloccare il vaso sanguigno può ridurre gli ictus nei pazienti con attacchi di vertigine causati dall'occlusione – confrontano le persone candidate ad avere l'intervento con quelle non allocate ad averlo. Se registrassero la frequenza di ictus solo fra i pazienti sopravvissuti agli effetti immediati dell'operazione, la valutazione non permetterebbe di capire se sia la stessa chirurgia causa di ictus e morte. Di conseguenza questa sarebbe una sperimentazione scorretta degli effetti dell'operazione.

PERCHÉ RANDOMIZZARE

Un medico che contribuisce alla randomizzazione negli studi clinici non dovrebbe essere considerato un ricercatore, ma semplicemente come un clinico che assolve ad un dovere etico verso i suoi pazienti nel non somministrare loro terapie senza aver fatto il possibile per valutarne il vero valore.

Rees G, a cura di. *The friendly professional. Selected writings of Thurstan Brewin.*
Bognor Regis: Eurocomunica, 1996

Quando gli errori sono dovuti alla valutazione degli esiti dei trattamenti

La maggior parte dei pazienti e dei medici spera che i trattamenti medici saranno utili. Questo ottimismo può avere un effetto molto positivo sulla soddisfazione di tutti rispetto all'assistenza sanitaria, come il medico britannico Richard Asher notò in uno dei suoi saggi:

*'Se riesci a credere ardentemente nella terapia che prescrivi, anche se dei test controllati mostrano che è del tutto inutile, i tuoi risultati saranno di gran lunga migliori, i tuoi pazienti staranno molto meglio e anche il tuo reddito aumenterà parecchio. Credo che questo spieghi il notevole successo di alcuni colleghi di minor talento e più convinti e spieghi anche la forte antipatia nei confronti della statistica e degli studi controllati spesso mostrata dai medici più alla moda e di successo.'*⁴⁶

Anche quando i medici sanno di prescrivere una terapia che non ha una specifica efficacia, lo fanno nella speranza che sarà di beneficio ai pazienti attraverso l'effetto psicologico. In altre parole i pazienti che pensano che la terapia li aiuterà a migliorare i loro sintomi, anche quando si tratta di un farmaco finto (un placebo), potrebbero registrare dei miglioramenti nella loro malattia.

Così, nella corretta sperimentazione dei trattamenti è essenziale ridurre gli errori che si possono verificare quando i medici e i pazienti stessi valutano i risultati. La tecnica generalmente usata a questo scopo, conosciuta come 'mascheramento', ha una storia interessante. Nel 18° secolo, Luigi XVI di Francia propose una valutazione sulle dichiarazioni di Anton Mesmer circa i benefici effetti del cosiddetto magnetismo animale (mesmerismo). Il Re voleva sapere se l'effetto era dovuto ad una qualche forza 'reale' o ad una 'illusione della mente'. Ad alcune persone bendate fu detto che stavano ricevendo o meno il mesmerismo, quando nello stesso tempo veniva fatto il contrario. Le persone rispondevano di sentire degli effetti solo quando veniva detto loro che stavano ricevendo il trattamento.

Per alcuni esiti, come ad esempio la morte, le valutazioni errate sono molto improbabili in quanto non c'è molto margine di dubbio riguardo la morte di una persona. Tuttavia nella valutazione della maggior parte degli esiti, come per i sintomi del paziente, è corretto tener conto della soggettività. Ad esempio, le persone possono preferire

rire un trattamento rispetto ad un altro: possono prestare più attenzione ai segni di possibili effetti positivi quando credono che un trattamento faccia loro bene e sono anche più pronti ad ascrivergli possibili effetti dannosi se ritengono di assumere una terapia di cui sono preoccupati.

Poiché queste situazioni sono frequenti, per condurre sperimentazioni corrette è desiderabile mantenere una condizione di cecità. Ciò significa che i due trattamenti messi a confronto devono apparire identici. A volte uno di questi è il cosiddetto placebo – un trattamento farmacologicamente inattivo (finto). Ad esempio, quando il *Medical Research Council* testò negli anni '40 e '50 per la prima volta le terapie per il raffreddore, sarebbe stato in grande difficoltà nell'interpretare i risultati delle sperimentazioni se non fossero stati usati dei placebo, perfettamente simili ai farmaci del trattamento attivo, per evitare che sia i medici sia i pazienti, fossero a conoscenza di chi stesse ricevendo il nuovo farmaco o il placebo. Questo tipo di studio è conosciuto come 'doppiociego'.

Il doppiociego è così importante che vale la pena di considerare un altro esempio. I ricercatori hanno proprio voluto valutare l'impatto degli effetti del mascheramento sui medici (il tenerli all'oscuro su quali pazienti ricevevano il farmaco o il placebo) sui risultati di uno studio clinico per il trattamento della sclerosi multipla. Durante lo studio tutti i pazienti venivano visitati ad ogni valutazione sia da un medico in cieco, sia da un collega non sottoposto a cecità: ognuno di essi riportava i risultati. Solo i risultati del medico non cieco mostravano dei benefici per uno dei due trattamenti. Fu l'uso dei dati del medico sottoposto a cecità ad evitare di trarre conclusioni sbagliate dallo studio.⁴⁷ In generale, tanto maggiore è il livello di soggettività nella valutazione degli esiti, tanto maggiore sarà la necessità di valutare in cieco per avere sperimentazioni corrette.

Alcune volte, tuttavia, è semplicemente impossibile mascherare i pazienti e i medici rispetto alla natura dei trattamenti da confrontare: ad esempio, è difficile mascherare la differenza fra un trattamento chirurgico e una terapia farmacologica. Alcuni esiti poco ambigui, come la morte, lasciano poco spazio a valutazioni errate. E tuttavia, anche la valutazione delle cause di morte, che è passibile di errori, in uno studio ben condotto dovrebbe essere fatta da persone ignare di quale trattamento ciascun paziente abbia ricevuto.

COME INTERPRETARE CONFRONTI CORRETTAMENTE ESEGUITI

Tener conto delle differenze fra i trattamenti designati e i trattamenti ricevuti

Avrete visto, per tutti i motivi che prima vi abbiamo spiegato, che le sperimentazioni corrette necessitano di una pianificazione accurata. I documenti che presentano questi esperimenti programmati sono detti protocolli. Fra le altre cose, i protocolli specificano i dettagli dei trattamenti da porre a confronto. Tuttavia, anche i migliori piani possono non funzionare bene come desiderato: alcune volte, ad esempio, le terapie somministrate al paziente sono diverse da quelle che avrebbe dovuto ricevere. Ad esempio, i pazienti possono non assumere le terapie così come è stato pianificato o uno dei trattamenti potrebbe diventare non disponibile. Se discrepanze simili vengono scoperte è necessario capirne le implicazioni e porre attenzione all'analisi e interpretazione dei risultati.

Tener conto del ruolo del caso

Quando si confrontano due trattamenti ogni differenza nei risultati può essere semplicemente dovuta al caso. Supponiamo che cinque persone migliorino con il nuovo trattamento e sette migliorino con il trattamento standard. Nessuno può essere certo che il nuovo trattamento fosse peggiore rispetto a quello standard. Se il test venisse ripetuto, il numero di pazienti che migliora potrebbe essere il contrario (sette contro cinque), o essere lo stesso (sei contro sei) o in altri modi.

Tuttavia, se 50 persone migliorano con il nuovo trattamento e 70 migliorano con quello standard, è meno probabile che le differenze siano spiegate dal caso. Se 500 persone migliorano con il nuovo trattamento e 700 con quello standard, il nuovo trattamento è chiaramente peggiore dell'altro (di circa la metà rispetto a quello nuovo).

Nelle sperimentazioni corrette dei trattamenti il modo per rendere meno probabile che i risultati siano dovuti al caso è quello di basare le conclusioni su un numero sufficientemente ampio di pazienti che migliorino, peggiorino o né l'uno, né l'altro.

Per valutare il ruolo del caso nei risultati delle sperimentazioni ben condotte i ricercatori usano il ‘test di significatività statistica’. Questo aiuta ad evitare di trarre conclusioni sbagliate, ossia di vedere differenze nei trattamenti quando non ci sono e, pericolo più comune, che non ci siano differenze fra i trattamenti quando nella realtà esse esistono. Quando ricercatori e statistici parlano di differenze significative fra i trattamenti, si riferiscono alla significatività statistica. È importante ricordare che quest’ultima non è necessariamente ‘significativa’ nell’uso comune del termine. Una differenza nei trattamenti che è molto probabilmente non dovuta al caso – una differenza statisticamente significativa – potrebbe non avere nessun significato pratico. Ad esempio una revisione sistematica degli studi randomizzati che confrontavano le esperienze di decine di migliaia di uomini sani che assumevano giornalmente l’aspirina con quelle di decine di migliaia di uomini che non assumevano il farmaco, trovò un tasso di infarto cardiaco più basso nel primo gruppo. Questa differenza era statisticamente significativa, ossia, difficilmente spiegabile dal caso. Tuttavia questi risultati possono non avere significato pratico. Se il rischio di un uomo sano di avere un infarto del miocardio è già molto basso, potrebbe non apparire giustificato prendere un farmaco per abbassare ulteriormente questo valore, tenendo conto degli effetti collaterali dell’aspirina.⁴⁸

Un modo per ridurre la probabilità di essere ingannati per effetto del caso è stimare quello che viene chiamato intervallo di confidenza. Esso fornisce l’intervallo all’interno del quale si pone il valore vero dell’effetto del trattamento (che non è mai noto con esattezza) con un certo livello di certezza (generalmente 95% o 99%). Questo è simile a fare la domanda ‘Quanto ci impieghi per andare al lavoro?’ ed avere la risposta ‘da 20 minuti a un’ora, dipende dal traffico’.

Così, i test statistici ci aiutano a tener conto del ruolo del caso e ad evitare di concludere che si vedano differenze fra i trattamenti quando non ci sono o viceversa.

SCOPRIRE E RICERCARE EFFETTI NON PREVISTI DEI TRATTAMENTI

Gli studi preliminari di un trattamento, come ad esempio quelli richiesti per la registrazione di nuovi farmaci, includono al massimo

poche centinaia o poche migliaia di persone trattate per periodi di tempo rapidi. Solo gli effetti che compaiono in tempi rapidi e quelli non previsti ma frequenti, possono essere identificati in quel lasso di tempo, mentre gli effetti rari e quelli che necessitano di tempo per manifestarsi, non saranno scoperti fintanto che il trattamento non sarà stato ampiamente utilizzato. Quando i medici prescrivono un farmaco in modo routinario, i loro pazienti possono essere diversi da quelli inclusi negli studi clinici: possono essere più vecchi o più giovani, di sesso diverso, più o meno malati o soffrire di altri problemi di salute oltre a quelli della malattia cui la terapia è mirata. I primi a sospettare gli effetti non previsti di una terapia, positivi o negativi, sono spesso operatori sanitari o i pazienti. Ma quali di queste intuizioni riflette il mondo reale?

Medici e pazienti hanno l'immediata percezione che qualcosa non funziona quando dopo l'utilizzo della terapia l'effetto imprevisto è molto insolito e frequente. Questo è ciò che accadde con la talidomide (vedi Capitolo 1), in quanto non si era verificata prima la nascita di bambini senza arti. Effetti positivi imprevisti vennero scoperti in modo simile, per esempio quando si scoprì che un farmaco usato per la schizofrenia abbassava anche il colesterolo. Quando vengono notate delle relazioni così sorprendenti, vengono poi spesso confermate come effetti non previsti del trattamento.

Tuttavia, la maggior parte delle impressioni sugli effetti imprevisti dei trattamenti è basata su prove poco convincenti. Così, come negli studi disegnati per trovare gli effetti attesi dei trattamenti, la pianificazione delle sperimentazioni di conferma o meno del sospetto di effetti inattesi meno evidenti, implica evitare i confronti inficiati da errori sistematici. Anche queste valutazioni devono osservare il principio del confrontare 'simile con simile'.

Talvolta i ricercatori possono condurre analisi successive (follow-up) su soggetti che parteciparono ai primi studi in cui gruppi simili erano stati generati attraverso una allocazione casuale (vedi sopra). Ma di solito questo è molto difficile da fare. Mettere insieme nuovi gruppi di confronto non distorti è molto più che una sfida. Il fatto che questi effetti fossero realmente inattesi, in realtà aiuta a identificarli. Questo effetto inatteso è generalmente rappresentato da una diversa condizione o patologia rispetto a quella per cui il trattamento era stato prescritto. Ad esempio, quando la terapia ormonale sostitutiva (TOS) venne prescritta per la prima volta per ridurre i sintomi della

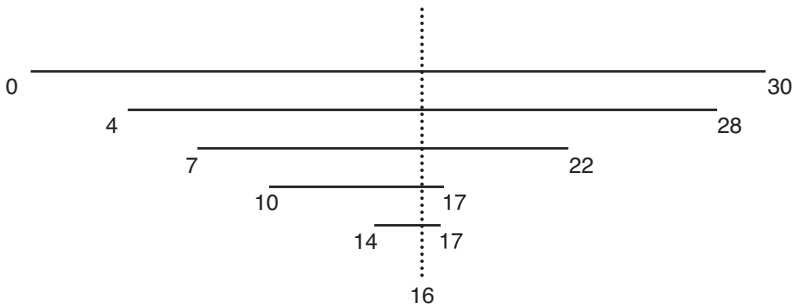
INTERVALLI DI CONFIDENZA

Supponete di avere una borsa (in cui non potete guardare) contenente 30 caramelle che potrebbero essere sia arancioni che bianche e quindi il numero di caramelle arancioni nella borsa all'inizio potrebbe essere compreso fra zero e 30. L'intervallo di confidenza (IC) per il numero di caramelle arancioni è 0-30.

Se tirate fuori dalla borsa una manciata di caramelle ed in mano ne avete quattro arancioni e due bianche, sapete che all'inizio, di arancioni ce n'erano almeno quattro e non più di 28, ossia che all'inizio c'erano 30 caramelle e ora voi sapete che almeno due di quelle erano bianche. Così l'IC per il numero di caramelle arancioni che erano presenti all'inizio, è ora diventato 4-28.

Se prendete un'altra manciata di caramelle (senza reintrodurre la prima manciata) e ne tirate fuori tre arancioni e sei bianche, allora l'IC per le caramelle arancioni nella borsa all'inizio è 7-22. La manciata successiva contiene 3 caramelle arancioni e cinque caramelle bianche, dando luogo ad un IC di 10-17 per il numero di caramelle arancioni iniziali. La manciata successiva contiene solo 4 caramelle arancioni, con un IC di 14-17. Quando le ultime tre caramelle vengono tirate fuori, due sono arancioni e una bianca. Potete così concludere che all'inizio c'erano 16 caramelle arancioni. Tanto più è ampio il numero di caramelle estratte, tanto più l'IC diventa piccolo. Questo esempio calcola gli IC assoluti e ad ogni passaggio si può essere assolutamente certi che il numero di caramelle arancioni si collochi all'interno dei due estremi degli intervalli di confidenza.

Il diagramma illustra questo esempio mostrando come gli IC si restringano ad ogni successivo passaggio.



menopausa, non era stato considerato che vi potesse essere un aumento di rischio di cancro alla mammella. In altre parole, non c'erano ovvie ragioni per attendersi che le donne che ricevevano la TOS avessero un rischio maggiore di sviluppare il cancro alla mammella rispetto a quelle che non l'assumevano. Questo costituì la base per disegnare sperimentazioni ben condotte che hanno poi dimostrato come la TOS aumentasse il rischio di cancro alla mammella.⁴⁹

Quando l'effetto inatteso con un nuovo trattamento per una condizione frequente come l'infarto non si verifica spesso, esso sarà identificabile soltanto indagando un grande numero di persone a cui il nuovo trattamento venga somministrato. Ad esempio, sebbene alcuni ricercatori pensassero che l'aspirina potesse ridurre il rischio di infarto cardiaco e a fine anni '60 avessero cominciato a sperimentare in modo corretto la loro teoria sui pazienti, la maggior parte dei medici pensava che questo fosse altamente improbabile. Questi ultimi cominciarono a cambiare idea quando uno studio disegnato per trovare gli effetti avversi dei farmaci mostrò che nei pazienti ricoverati con infarto era meno frequente l'assunzione recente di aspirina rispetto a pazienti con le loro stesse caratteristiche che non avevano assunto la medicina.

Le regole di fondo per individuare e indagare gli effetti inattesi dei trattamenti medici furono definite in modo chiaro alla fine degli anni '70 sulla scia del disastro della talidomide. Con i moltissimi trattamenti efficaci introdotti da allora, la necessità di sperimentazioni affidabili sui trattamenti sanitari rimane ancora oggi una sfida importante.

TENER IN CONSIDERAZIONE TUTTE LE PROVE RILEVANTI

Uno dei pionieri della buona sperimentazione, lo statistico Austin Bradford Hill, disse che chi legge i rapporti di ricerca cerca risposte a quattro domande:

- Perché hai cominciato?
- Che cosa hai fatto?
- Che cosa hai trovato?
- Cosa significa?

La risposta all'ultima domanda è particolarmente importante poiché questo è quello che influenza le scelte reali, le decisioni sulla cura e sulla futura ricerca. Una singola sperimentazione ben condotta molto raramente produce da sola una prova sufficientemente forte da poter essere considerata una risposta sicura. Un singolo studio rigoroso è soltanto uno dei tanti modi che sono necessari per dare una risposta convincente ad un quesito. Quindi, per rispondere alla domanda 'cosa significa?', i risultati di un singolo studio devono essere interpretati alla luce delle prove degli altri buoni studi disegnati per rispondere alla stessa o a domande simili.

Più di un secolo fa, il presidente dell'Associazione Britannica per il Progresso della Scienza, Lord Rayleigh, si espresse sulla necessità di osservare questo principio:

'Se, come a volte si suppone, la scienza consistesse in nient'altro che l'accumulo laborioso dei fatti, andrebbe rapidamente in stallo e si schianterebbe sotto il suo stesso peso. Due processi vanno di pari passo, l'accettazione del nuovo materiale e la digestione e l'assimilazione del vecchio; poiché entrambi sono essenziali ci possiamo risparmiare la discussione sulla loro relativa importanza. Un appunto va tuttavia fatto. Il lavoro che merita la maggior parte del credito, e che purtroppo non sempre lo riceve, è quello in cui le scoperte e le spiegazioni passano di mano in mano, in cui non solo sono presentati nuovi fatti, ma in cui viene sottolineata la relazione con quelli vecchi.'⁵⁰

Ancora oggi, tuttavia, il saggio consiglio di Rayleigh è normalmente ignorato. Di conseguenza, è spesso impossibile per i lettori di una nuova ricerca ottenere una risposta affidabile alla domanda 'che significa?'. Riportare i risultati di nuove sperimentazioni di trattamento senza che esse vengano interpretate alla luce delle prove rilevanti, riviste in modo sistematico, può ritardare l'identificazione sia dei trattamenti utili che di quelli nocivi. Ad esempio, fra gli anni '60 e i primi anni '90, i ricercatori condussero più di 50 sperimentazioni corrette su farmaci destinati a ridurre le anomalie del ritmo cardiaco in pazienti che avevano avuto un infarto prima di riuscire a capire che questi farmaci aumentavano la mortalità (vedi Capitolo 1). Se fossero stati valutati i risultati dei nuovi rapporti alla luce delle prove precedenti, si sarebbero potuti identificare gli effetti fatali di questi farmaci una decina di anni prima.

Come comportarsi quando le prove non sono descritte correttamente

È facile sostenere che i risultati delle nuove ricerche dovrebbero essere interpretati alla luce di una revisione sistematica di tutte le altre prove attinenti e attendibili, ma in realtà questo è tutt'altro che semplice, non ultimo in quanto alcuni studi non vengono pubblicati. Gli studi con risultati 'deludenti' o 'negativi' hanno meno probabilità di essere pubblicati rispetto agli altri. Questo errore sistematico di pubblicazione è imputabile principalmente ai ricercatori che non scrivono o non sottomettono i risultati delle loro ricerche per la pubblicazione quando giudicano i loro risultati "poco interessanti". A volte sono le riviste che sbagliano perché non accettano gli articoli che vengono loro inviati (solo perché i risultati sono ritenuti poco interessanti perché negativi, n.d.t.). C'è poi anche un altro problema quando i ricercatori selettivamente eliminano i risultati che vanno contro la loro convinzione sugli effetti dei trattamenti.

Al fine di ridurre questi errori, tutte le sperimentazioni dei trattamenti ben condotte devono essere registrate al loro inizio (vedi www.controlled-trials.com). Inoltre, tutti gli studi clinici dovrebbero essere pubblicati, anche se risultano 'deludenti' per lo sponsor della ricerca o per gli stessi ricercatori. L'errore sistematico del non rendere pubblici e disponibili i risultati della ricerca è non scientifico e non etico. Casi recenti di eliminazione di prove sgradite sull'effetto di farmaci hanno condotto ad enormi scandali pubblici e ad azioni legali contro case farmaceutiche. Questi eventi hanno dato forza alla perdurante domanda che gli studi clinici siano registrati pubblicamente fin dall'inizio e che tutti i risultati vengano pubblicati. Prima dell'avvento dell'editoria elettronica era difficile costringere all'adesione a questi principi, ma l'avvento delle riviste elettroniche open access, come quelle pubblicate da *BioMed Central* (www.biomedcentral.com) e la *Public Library of Science* (www.plos.org), ha fatto superare questo ostacolo.

Evitare l'errata selezione delle prove disponibili

Gli errori sistematici, oltre a creare distorsioni nelle singole sperimentazioni dei trattamenti e portarli a conclusioni errate, possono

anche distorcere le revisioni sistematiche della letteratura. Queste ultime sono importanti in quanto molte persone vi fanno affidamento, ma esse devono essere condotte in modo sistematico per evitare di essere ingannevoli. Ad esempio, i revisori potrebbero usare solo gli studi di cui sono a conoscenza; questo porterebbe molto probabilmente a conclusioni errate.

Per evitare questi problemi, i metodi per condurre le revisioni sistematiche devono essere definiti in protocolli, chiarendo quali misure saranno adottate per ridurre gli errori sistematici. Queste includeranno la specificazione di: a quali domande sul trattamento risponderà la revisione; quali sono i criteri di eleggibilità degli studi per l'inclusione nella revisione; in che modo gli studi potenzialmente eleggibili saranno identificati e quali saranno le misure intraprese per minimizzare gli errori di selezione degli studi per l'inclusione nella revisione.

Revisioni sistematiche su domande apparentemente simili spesso giungono a conclusioni diverse. A volte perché la domanda è sottilmente diversa; a volte perché i revisori utilizzano metodologie differenti. In quest'ultima circostanza è importante giudicare quali revisioni hanno ridotto l'effetto degli errori sistematici e del caso nel modo migliore.

Cosa succede se i revisori hanno degli interessi che possono influenzare la conduzione o l'interpretazione del loro lavoro? Erano, ad esempio, in rapporti con l'azienda che ha prodotto il farmaco che stanno valutando? Nel valutare le prove di efficacia dell'effetto di un olio di enotera sull'eczema, i revisori che avevano rapporti con l'industria giunsero a conclusioni decisamente più entusiastiche sull'effetto del trattamento rispetto a quelli che non li avevano (vedi Capitolo 1).

Gli interessi commerciali non sono i soli a indurre a errori sistematici nella selezione delle prove disponibili per l'inclusione in una revisione. Tutti siamo portatori di pregiudizi che possono indurci a questo – ricercatori, operatori sanitari e pazienti.

L'uso delle metanalisi per ridurre il rischio che i risultati siano dovuti al caso

Per ridurre il peso della casualità si possono combinare statisticamente i risultati di tutti gli studi rilevanti attraverso un metodo noto come metanalisi. Benché questi metodi siano stati sviluppati dagli statistici già da molti anni, è solo dopo gli anni '70 che cominciarono ad essere applicati in modo più ampio, prima nelle scienze sociali e poi dai ricercatori in medicina. Una decina di anni fa si convenne che le metanalisi rappresentassero un elemento importante nelle buone sperimentazioni dei trattamenti.

Le metanalisi costituiscono un ulteriore aiuto per evitare conclusioni errate su trattamenti che apparentemente non abbiano effetto, quando essi possono in realtà mostrarsi utili o dannosi. Consideriamo l'esempio della terapia con steroidi somministrata a donne in attesa di avere un parto prematuro che è di breve durata e poco costosa. Il primo studio randomizzato e controllato venne pubblicato nel 1972 e mostrò una riduzione della probabilità di morte nei neonati. Un decennio più tardi sono stati condotti altri studi, ma di piccole dimensioni e dai singoli risultati non chiari e che non vennero sintetizzati in una revisione sistematica con una metanalisi. Se farlo fosse stato pratica comune, i risultati avrebbero mostrato delle prove molto più consistenti a favore degli steroidi. Infatti, nessuna revisione con metanalisi è stata pubblicata fino al 1989 e così molti ostetrici non hanno potuto cogliere l'efficacia del trattamento e decine di migliaia di bambini prematuri hanno sofferto e sono morti inutilmente.⁵¹

MESSAGGI CHIAVE

- È facile concludere che alcuni trattamenti sono utili quando non lo sono e viceversa, se non si fa attenzione agli errori sistematici e al ruolo del caso
- I confronti sono la chiave per tutte le sperimentazioni dei trattamenti ben condotte
- Non pubblicare i risultati della ricerca danneggiando i pazienti
- Le revisioni sistematiche di tutte le prove rilevanti dovrebbero essere la base per valutare l'effetto delle cure.

4 • AFFRONTARE L'INCERTEZZA SUGLI EFFETTI DEI TRATTAMENTI

Il Capitolo 3 ha descritto a grandi linee come sperimentare correttamente i trattamenti. In questo capitolo approfondiremo il tema dell'incertezza che inevitabilmente accompagna l'effettiva utilità di ogni trattamento.

Negli anni '70 uno degli autori (IC), mentre era in vacanza negli USA, si ruppe una cavaglia e fu curato da un ortopedico. Questi gli fece una steccatura temporanea, raccomandandosi che il passo successivo, una volta diminuita la tumefazione, fosse l'ingessatura dell'arto inferiore per le successive sei settimane. Un paio di giorni dopo, una volta fatto ritorno a casa, IC si recò presso la locale clinica ortopedica, dove un medico inglese, senz'alcuna esitazione, fu di tutt'altro avviso. L'ortopedico gli disse che l'ingessatura della gamba sarebbe stata assolutamente inappropriata. Alla luce di queste ovvie incertezze su quale fosse il miglior trattamento, IC chiese di poter partecipare ad uno studio clinico controllato che potesse offrire una risposta. L'ortopedico inglese rispose che gli studi clinici sono destinati alle persone che nutrono dubbi su ciò che è giusto fare e ciò che non lo è – mentre lui era sicuro.

Come possono convivere opinioni professionali così diverse e cosa dovrebbe fare un paziente? Ciascun ortopedico era individualmente certo della correttezza del proprio modo d'agire. I loro punti di vista, tanto marcatamente differenti, rivelavano l'incertezza professionale sul miglior modo di trattare una comune frattura. C'era qualche prova affidabile per valutare quale trattamento fosse effettivamente migliore? Se fosse stato così, nessuno dei due ortopedici ne era a conoscenza? Oppure proprio nessuno sapeva dire quale trattamento fosse il

migliore? Forse i due ortopedici avevano una diversa valutazione relativa a specifici esiti dei trattamenti: è possibile che quello americano si preoccupasse particolarmente di ridurre il dolore – da qui la raccomandazione di ingessare – mentre è possibile che la sua controparte britannica fosse più preoccupata del danno muscolare che poteva prodursi con l’immobilizzazione prolungata dell’arto. Se così fosse stato, perché nessuno dei due ortopedici ha chiesto a IC qual era l’esito che interessava di più a lui, ossia al paziente?

Ci sono diverse questioni su cui riflettere. Primo, c’erano studi affidabili che confrontassero i due differenti approcci terapeutici raccomandati? Se sì, questi studi mostravano specifici effetti su esiti (riduzione del dolore o del danno muscolare, ad esempio) che avrebbero potuto essere d’interesse per IC o per altri pazienti e che, rispetto ad essi, avrebbero potuto esprimere preferenze diverse? E se non ci fossero state delle prove in grado di fornire le informazioni necessarie?

Alcuni clinici hanno ben chiaro cosa fare quando non ci sono prove affidabili. Ad esempio, uno specialista nella cura di pazienti colpiti da ictus ha scelto questo atteggiamento: ‘Io posso rassicurare i pazienti dicendo loro che sono un esperto nella diagnosi e nella valutazione clinica dell’ictus, che sono capace di interpretare le immagini cerebrali in maniera appropriata e di prescrivere le indagini corrette. Ma so anche dalla ricerca corrente che i miei pazienti potrebbero avere esiti migliori se curati in una unità di terapia intensiva dedicata ai pazienti con ictus (*stroke unit*). Peraltro, ci sono aspetti della cura del paziente su cui né io, né i miei colleghi abbiamo certezze, e ciò è particolarmente vero nel caso della prescrizione di farmaci trombolitici:

L’EVOLUZIONE DELL’INCERTEZZA MEDICA

L’importanza dell’incertezza nella moderna pratica medica come concetto teorico, fenomeno empirico ed esperienza umana mi fu inculcata dal mio docente, Talcott Parsons. Egli mi ha anche comunicato il paradosso e la cogenza – sia per i medici che per i pazienti – del fatto che i nostri grandi progressi del 20° secolo nelle scienze mediche e tecnologiche ci hanno aiutato a comprendere quanto ancora siamo ignoranti, disorientati e in errore su molti aspetti della salute e della malattia, della vita e della morte.

questi potrebbero dare più benefici che danni, ma in realtà fare anche il contrario. In queste circostanze penso che sia mio dovere, per ridurre l'incertezza, spiegare ai miei pazienti che io sono disponibile a prescrivere quel determinato farmaco, ma esclusivamente nel contesto di un accurato studio clinico controllato che permetta di capire qual è il comportamento migliore.⁵² In questo capitolo prenderemo in esame questo genere di incertezza – quella cioè che si genera nel momento in cui le informazioni relative alle alternative terapeutiche siano inadeguate e non ci siano forti preferenze da parte dei pazienti.

EFFETTI ECLATANTI: RARI E FACILMENTE IDENTIFICABILI

Che ci siano incertezze riguardo agli effetti dei trattamenti è quasi inevitabile – solo raramente i risultati sono tanto eclatanti da non far sorgere alcun dubbio. Se ciò accade, l'effetto del trattamento è davvero ovvio. Questo il caso della scoperta negli anni '30 delle sulfonamidi, un gruppo di antibiotici, utilizzati per il trattamento di una condizione che inevitabilmente portava alla morte e all'epoca era molto comune tra le partorienti – la febbre puerperale. Questa era causata da un'infezione batterica delle vie genitali, in genere sostenuta da un microrganismo noto come *Streptococcus pyogenes*. Nonostante l'introduzione di più rigorose pratiche antisettiche verso la fine del XIX secolo, la febbre puerperale uccideva ancora migliaia di donne in tutto il mondo. L'uso delle sulfonamidi ebbe un effetto eclatante – il tasso di mortalità si ridusse drasticamente. Una risposta simile si ebbe quando le sulfonamidi furono utilizzate per il trattamento di alcune forme gravi di meningite batterica (un'inflammatione delle membrane che rivestono il cervello) nota come meningite meningococcica. Di nuovo, il tracollo del tasso di mortalità non lasciava spazio a dubbi. In questi casi non ci fu necessità di condurre attenti studi clinici controllati per dimostrare gli effetti incontrovertibili delle sulfonamidi – gli effetti erano marcatamente evidenti se confrontati con ciò che il destino riservava alla vita dei pazienti prima che le sulfonamidi divenissero disponibili per l'uso.

Altri due casi in cui gli effetti del trattamento emergono al di là di ogni ragionevole dubbio sono quelli già citati nel Capitolo 3 – l'uso dell'oppio per la riduzione del dolore e l'insulina per il diabete. Negli

anni '20 del secolo scorso, quando i medici canadesi Banting e Best scoprirono l'insulina (un ormone prodotto dal pancreas), i pazienti avevano una breve aspettativa di vita e soffrivano immensamente, per le devastanti complicanze prodotte dagli elevati livelli di glucosio nel sangue. I primi risultati degli esperimenti sugli animali condussero molto rapidamente all'uso dell'insulina nei pazienti, con un successo eccezionale – che a quel tempo sembrò quasi un miracolo.

IL MIRACOLO DELLA PENICILLINA

All'inizio del 1943, presso il British General Hospital di Bangalore, nell'India del Sud, avevamo ricevuto istruzione di mantenere rapporti amichevoli con le persone del luogo. Il direttore dell'Istituto delle Scienze e della Tecnologia della città mi condusse in una visita che si rivelò di notevole interesse. Fui molto colpito dall'incontro con due giovani biochimici che con molta prudenza mi mostrarono un flacone contenente qualcosa di simile al *porridge* e che loro dissero essere penicillina: “abbiamo letto tutti gli articoli”. A fianco c'era un contenitore con una notevole crescita di colonie di streptococchi, come loro affermarono, ed un altro, quasi completamente pulito, che mi assicurarono essere stato ripulito dalla “penicillina”. Nel 1943 le poche informazioni che avevamo sulla penicillina ci giungevano dai giornali che ci arrivavano da casa e dagli USA e avevamo grandi aspettative su di essa.

Poco dopo ricoverammo un cadetto dell'Accademia Militare, in fin di vita, colpito da una trombosi del seno cavernoso di origine infettiva e ormai setticemico [la setticemia è un'infezione batterica diffusa a tutto l'organismo, che colpisce anche i vasi sanguigni del cervello]. Nessuno dei nostri numerosi chirurghi volle intervenire. Provammo di tutto, inutilmente.

Ci sembrò un'idea folle, ma quali alternative avevamo? Dopo infinite discussioni decidemmo, medici ed infermieri insieme, che non c'erano risposte. Nel frattempo il paziente scivolava verso uno stato comatoso sempre più profondo. Ci decidemmo a dargli una possibilità.

Così presi la mia bicicletta e mi diressi verso l'Istituto. Spiegai la situazione e loro mi diedero immediatamente un flacone di quella mistura, leggermente diluita. Prendemmo l'ago più grosso che avevamo a disposizione in ospedale, riempiamo una siringa capiente, ed io stesso feci l'iniezione intramuscolare. La mattina seguente il paziente chiese del tè. Il miglioramento fu ineguagliabile. Una singola dose sembrò essere sufficiente.

Un altro esempio è rappresentato dall'uso del fegato – poi riconosciuto quale fonte di vitamina B12 – nei soggetti affetti da anemia perniciosa. In questo tipo di anemia fatale, i globuli rossi del sangue scendono col tempo a livelli disastrosamente bassi, lasciando i pazienti in una condizione di pallore cereo e di profonda stanchezza. Quando a questi pazienti furono somministrati degli estratti di fegato i risultati furono rapidi ed efficaci ed ora la vitamina B12 viene prescritta abitualmente. In modo simile, negli anni '40, gli effetti benefici della streptomina nel trattamento della meningite tubercolare e della penicillina per diverse infezioni batteriche sono emersi in modo inconfutabile.

Più recentemente, gli effetti evidenti dei trapianti d'organo in pazienti affetti da insufficienza renale, epatica o cardiaca e della protesi d'anca in pazienti affetti da dolore di origine artritica hanno reso superflua la conduzione di sperimentazioni cliniche controllate. Ed intorno all'inizio di questo secolo simili eclatanti risultati sono stati visti in pazienti cui veniva somministrato l'imatinib per la leucemia mieloide cronica.⁵³ Prima dell'introduzione dell'imatinib questo tipo di leucemia rispondeva scarsamente ai trattamenti tradizionali. Quando il nuovo farmaco fu sperimentato in pazienti che non avevano risposto alla terapia standard, i risultati furono clamorosi.

EFFETTI MODERATI DEI TRATTAMENTI: FREQUENTI E NON COSÌ FACILI DA INTERPRETARE

Molti dei trattamenti disponibili non producono effetti eclatanti e per poterne stabilire l'efficacia devono essere sperimentati attraverso accurati studi clinici controllati. Inoltre, alcune volte una terapia ha un effetto molto visibile in alcune condizioni, ma non in altre. Ad esempio, le sulfonamidi hanno dimostrato un'efficacia nella cura della febbre puerperale, una malattia considerata un vero e proprio 'killer' di neo-mamme e nella meningite meningococcica, ma un effetto assai più modesto in quelle patologie che presentano un alto tasso di sopravvivenza anche in assenza di terapia farmacologica. È stato quindi necessario far ricorso a studi clinici controllati accurati per sapere quali fossero gli effetti delle sulfonamidi in queste condizioni. Negli anni '30 e '40 sono stati condotti diversi studi clinici controllati che hanno mostrato effetti soddisfacenti delle sulfonamidi

nell'erisipela (una grave infezione cutanea) e nella polmonite, ma anche la loro sostanziale inefficacia nella scarlattina.⁵⁴

In modo simile, benché non ci siano dubbi sull'efficacia della vitamina B12 nella terapia dell'anemia perniciosa, si continua ancora oggi a discutere se quest'ultima debba essere somministrata con un'iniezione mensile o trimestrale. A questo dubbio si potrà trovare una soluzione soltanto confrontando le due opzioni nell'ambito di un accurato studio clinico controllato. E, mentre appare chiara l'efficacia della protesizzazione dell'anca nella riduzione del dolore articolare, è assai più difficile, ma non meno importante, stabilire quali vantaggi o svantaggi derivino dall'utilizzare tipi diversi di protesi. Alcune, ad esempio, potrebbero deteriorarsi più rapidamente di altre.

QUANDO I MEDICI HANNO OPINIONI E CONVINZIONI DIVERSE

Un'ampia variabilità d'uso nelle terapie per una certa malattia dimostra che esistono dubbi sull'uso dei migliori trattamenti. Un altro esempio di incertezza è il trattamento dell'ingrossamento benigno della ghiandola prostatica. Questa malattia – nota come iperplasia prostatica benigna (IPB) – è comune negli uomini anziani. I sintomi più fastidiosi sono l'aumentata frequenza della minzione o la difficoltà nel passaggio delle urine. Ci sono diversi modi di trattare l'IPB, compreso lasciare che la natura faccia il proprio corso – alcune volte chiamato 'vigile attesa' o 'monitoraggio attivo' – in quanto i sintomi possono migliorare spontaneamente. Altre opzioni non chirurgiche includono la tradizionale terapia farmacologica (diversi farmaci sono attualmente prescritti per la IPB) e un prodotto derivato da una pianta naturale, la *Serenoa Repens*, che è un estratto della *American saw palmetto* o palma nana. Poi c'è la chirurgia – e i tassi di interventi per l'IPB variano considerevolmente. Negli Usa, ad esempio, quando nel 1996 alcuni ricercatori raccolsero i dati inerenti il tasso di interventi chirurgici nei diversi Stati, trovarono variazioni di quattro volte tra uno Stato e l'altro – dal 6 al 23 per cento tra i soggetti che facevano parte del maggior schema assicurativo pubblico statunitense (Medicare).⁵⁵

Sappiamo che la scelta tra le diverse terapie per la IPB dipende dal bilanciamento tra rischi e benefici offerti dalle terapie stesse e dalle

preferenze individuali: ciascuno di noi ha il proprio modo di definire quale sia l'esito di tale bilancio. Chi sceglie la chirurgia ha le maggiori probabilità di liberarsi dai sintomi, ma anche di andare incontro a tutte le complicanze dell'intervento chirurgico come l'incontinenza, l'eiaculazione retrograda e l'impotenza. La terapia farmacologica è meno efficace nel ridurre i sintomi, ma evita i rischi che sono associati alla chirurgia. Un comportamento attendistico non espone ai rischi, sia della chirurgia sia della terapia con i farmaci, ma facilmente non migliora la sintomatologia. Per poter avere informazioni utili per compiere una scelta informata tra queste differenti strategie è necessario confrontarle tra loro in uno studio clinico controllato. Quando un uomo vuol sapere qual è il modo migliore per risolvere questa sintomatologia così fastidiosa, il suo medico dovrebbe offrirgli spiegazioni sui pro ed i contro di ogni trattamento in modo chiaro, cosicché egli possa scegliere quello che ritiene più appropriato per sé. Su questa base ci si potrebbe ragionevolmente attendere che negli Stati Uniti le proporzioni di uomini che scelgono tra i diversi trattamenti siano abbastanza simili tra loro. Ad oggi, i tassi di interventi chirurgici, così ampiamente differenti tra loro nei diversi Stati, dimostrano invece come i medici siano ancora incerti su quando e in quale situazione far ricorso alla chirurgia.

DIPENDE DALLA GEOGRAFIA

'Come spesso accade in sanità, 'il destino dipende dalla geografia'. Ad esempio, nel Vermont in una comunità viene sottoposto a tonsillectomia l'8 per cento dei bambini, mentre in un'altra il 70 per cento. Nel Maine la proporzione di donne settantenni che vengono isterectomizzate varia da meno del 20 per cento a più del 70. In Iowa, la proporzione di uomini ottantacinquenni che vengono sottoposti ad intervento chirurgico per ipertrofia prostatica varia dal 15 a più del 60 per cento.'

Gigerenzer G. *Reckoning with risk: learning to live with uncertainty*
Londra, Penguin Books, 2002, pag. 101

Anche nel cancro della prostata, come già detto nel secondo capitolo, regna grande incertezza sull'utilizzo dello screening e, di conseguenza, sulle opzioni di trattamento.

Un altro campo in cui vi è incertezza fra i professionisti è quello della modalità di impiego della tonsillectomia (intervento chirurgico

per asportare le tonsille) per il trattamento della tonsillite cronica (persistente) o degli episodi ripetuti di tonsillite acuta. Nel passato la tonsillectomia era un trattamento di routine nei bambini, indipendentemente dal fatto che i sintomi ne suggerissero o meno l'impiego. Attualmente viene utilizzata in maniera più selettiva, ma continua ad essere un intervento chirurgico molto frequente nei bambini ed in aumento negli adulti. Peraltro, non c'è accordo su quali siano le indicazioni alla chirurgia. Infatti in molti Paesi sono numerosi i pazienti che vengono sottoposti a tonsillectomia, sia che siano affetti da tonsillite acuta ricorrente, sia da tonsillite cronica, o da episodi di faringite acuta aspecifica ricorrente.

IL DILEMMA DELLA PROSTATA

Gentile Signore,

se c'è qualcosa di certo riguardo a screening, diagnosi e trattamento del cancro della prostata è l'incertezza che li accompagna. Il cancro della prostata è letale per alcuni uomini, ma non per molti altri. Sebbene potenzialmente 'curabile' in alcuni casi, potrebbe non essere necessario preoccuparsene affatto in altri.

Un recente carteggio rivela quanto sia difficile per un uomo cercare di conciliare le prove scientifiche e le opinioni degli esperti medici. Migliaia di uomini ci provano ogni settimana. Uno di questi, Jeremy Laurance, mi ha detto che per ora si terrà la sua prostata, ignorando i suoi sintomi che sfuggirebbero ad una diagnosi di cancro, dal momento che una visita dal medico di medicina generale avrebbe confermato che con molta probabilità si tratta di un problema prostatico benigno e trattabile piuttosto che un cancro. Il Professor Robert Eisenthal sembra essere grato che gli sia stata tolta. E a parte che a Jeremy non interessa essere aiutato dal suo medico, non ci sono molti urologi o oncologi che direbbero che l'uno o l'altro abbiano sicuramente ragione o torto. Finché non emergeranno prove scientifiche affidabili, questo è tutto ciò che questi uomini, e tutti coloro che ogni settimana affrontano questo dilemma, possono fare.

La soluzione sarebbe informare quanto più possibile in modo completo le persone. L'unico modo per ridurre l'incertezza è supportare la ricerca nel lungo periodo. Nel frattempo, ci vorrebbe una politica sanitaria di più ampio respiro mirata ad aumentare la consapevolezza verso la propria salute e a diventare più competenti, tanto per dirla nel gergo utilizzato nel recente documento Wanless sulla salute pubblica.

Dr Chris Hiley, Head of Policy and Research, The Prostate Cancer Charity
Hiley C. Prostate dilemma (Letter). The Independent, 2004, Jun 7, pag. 26

Benché, in genere, si giustifichi l'intervento chirurgico con la presenza di infezione, frequenza e gravità della stessa sono in realtà estremamente variabili. Non bisogna inoltre trascurare che l'intervento chirurgico espone il paziente non solo ai rischi legati all'anestesia generale, ma anche a dei rischi specifici associati alla chirurgia, quale quello di una grave emorragia. Di fronte a questa variabilità di impiego della tonsillectomia un gruppo di ricercatori ha deciso di rivedere, in modo sistematico, tutti gli studi controllati così da cercare di definire quest'area di incertezza. Essi hanno trovato che nell'adulto non era mai stato condotto nessuno studio clinico controllato sulla tonsillectomia. Nei bambini la situazione non era migliore: i ricercatori identificarono due studi controllati ed entrambi con grossi limiti metodologici. In uno studio, ad esempio, i bambini assegnati al trattamento chirurgico – sia a tonsillectomia da sola che associata a rimozione delle adenoidi (adenoidectomia) – avevano caratteristiche diverse rispetto a quelli che non venivano sottoposti a trattamento chirurgico: i primi infatti avevano mostrato un *pattern* di infezioni della gola diverso rispetto ai secondi e provenivano da famiglie più povere. Era evidente che non era possibile confrontarli. I ricercatori conclusero, di conseguenza, che l'efficacia della tonsillectomia non era stata valutata in maniera adeguata e che, per poter trarre qualsiasi conclusione, era necessario condurre ulteriori studi clinici controllati.⁵⁶

UNA CONVERSAZIONE FRA MEDICI SUI DUBBI NELLA PRESCRIZIONE

In una conversazione immaginaria fra due medici, un medico di medicina generale fa la seguente considerazione: Molte delle cose che facciamo sono dei tentativi e non credo che tu o io ci sentiamo a nostro agio in questa situazione. L'unico modo per sapere se qualcosa funziona è condurre uno studio appropriato, ma è ben difficile poter fare così. Così cosa facciamo? Escogitiamo delle soluzioni. E sono sicuro che alcune volte funzionano – l'esperienza clinica e tutto il resto. Ma altre volte potrebbe andare sia bene sia male, ma dal momento che non stiamo facendo qualcosa che si possa definire uno studio, non ha regole e non impariamo niente da tutto ciò.

Adattato da Petit-Zeman S. Doctor, what's wrong? Making the NHS human again.
Londra: Routledge, 2005, pp. 79-80

Ancora una volta è la terapia per il carcinoma della mammella (vedi Capitolo 2) a fornirci un esempio esaustivo di incertezza professionale. Nonostante la grande mole di ricerche condotte per la diagnosi e la terapia di questo tipo di tumore nel corso degli anni, a testimoniare l'incertezza in questa area medica permane la grande variabilità sia nell'interpretazione dell'utilità dello screening mammografico che nell'applicazione della terapia chirurgica, della radio e della chemioterapia. Sono numerose le domande senza risposta sulle basi biologiche della malattia e sul ruolo di geni ed enzimi nel metabolismo di ciascun paziente. Un altro problema ancora irrisolto è quale sia il miglior trattamento per il carcinoma della mammella in stadio ancora molto iniziale e del cosiddetto 'pre-cancro', così come quale sia il numero ideale di linfonodi del cavo ascellare che dovrebbero essere rimossi. È ancora oggetto di discussione quale sia la migliore organizzazione sanitaria sia per lo screening sia per il trattamento del cancro della mammella e sono necessarie più prove per migliorare la pratica clinica. E come se questa lista non fosse già sufficientemente lunga, altri elementi che sono particolarmente importanti per le pazienti, come il sollievo dalla fatica associata alla terapia o il miglior trattamento per il linfedema – una complicazione particolarmente dolorosa e disabilitante della chirurgia e della radioterapia a livello del cavo ascellare – non sono ancora stati adeguatamente studiati. Quali conclusioni trarre da tutto ciò? Primo, i medici devono valutare, rispetto a ciascun trattamento, le migliori prove disponibili originate dall'esperienza di tutta la collettività scientifica, così come le revisioni sistematiche dei migliori studi disponibili. Poi devono discutere le diverse opzioni con i loro pazienti ed essere il più chiari possibile rispetto alle loro preferenze.

Se, nonostante tutto ciò, rimangono ancora delle incertezze devono essere preparati a spiegarne le cause ai malati. Si dovrebbe considerare l'ammissione dell'incertezza non come una sconfitta, ma piuttosto come un prerequisito per progredire, un aiuto per rendere le cure sempre più appropriate e sicure. I medici ed i pazienti devono inoltre collaborare per progettare insieme una ricerca via via migliore (vedi capitolo 7). Nel frattempo i malati devono comprendere che se, guardando alle prove disponibili, il loro medico dice loro "Non so", questo non vuol dire che si debbano mettere alla ricerca del secondo parere di un medico che dia loro delle certezze quando è palese che queste non esistono.

LE REAZIONI DEI PAZIENTI ALL'INCERTEZZA

Nel 2002, una donna di 58 anni del New Jersey in USA, commentò:

‘Tristemente, come sempre nella mia esperienza, è stato impossibile avere un colloquio adeguato con un medico, dove i miei dubbi rispetto alla mammografia fossero tenuti in considerazione, come un articolo del New York Times sostiene essere diritto di ogni paziente. I medici diventano aggressivi e alquanto ostili quando dico che ho delle riserve a fare la mammografia ogni anno. La conclusione è che non credo di avere un buon rapporto con il medico e questo non va bene. Un buon scienziato non è spaventato dall’esprimere l’incertezza su un problema o dal discuterne apertamente. Io sono invece spaventata dai medici, che non hanno questa *forma mentis* scientifica.’

Diane Palacios, in una lettera al Dr. DA Berry del MD Anderson Cancer Center, Università del Texas, 2002 (riproduzione autorizzata).

La Signora Palacios scrisse anche una lettera direttamente al New York Times, concludendo: ‘Io posso vivere con l’incertezza. Non voglio convivere con la disonestà.’

Palacios D. Re: Senators hear from experts, then support mammography (news article March 1). New York Times, 2002 Mar 4, pag. 20

Scrivendo nel 2005, una giovane dottoressa inglese, che più tardi divenne essa stessa una paziente, annotò:

‘Avendo lavorato nel NHS avevo aspettative realistiche rispetto alle attese, alle incertezze diagnostiche e alle pressioni che la mancanza di tempo esercita sui medici. Quello che apprezzai innanzitutto era che la diagnosi e la cura fosse stata fatta da medici in cui credere, che descrissero i fatti e le incertezze come tali, parlandomi dei passi successivi da compiere, senza dipingermi le cose migliori di quello che fossero e non distraendomi con il parlare di ciò che sarebbe potuto andare male o con il chiedermi continuamente come mi sentivo... “Sono fortunata” dissi a mio padre (un pediatra); ma lui sottolineò che non dovevo considerarmi fortunata – la mia esperienza avrebbe dovuto essere la norma.’

Chambers C. Book review. Hippocratic oaths – medicine and its discontents. Journal of the Royal Society of Medicine 2005; 98: 39-40

Come possiamo quindi confrontarci con l'incertezza che sempre si associa agli effetti di nuovi farmaci o nuove tecnologie? Una risposta ovvia è quella di provare a ridurre l'incertezza – utilizzando, ad esempio, le nuove tecniche di cura soltanto nel contesto di una ricerca disegnata appositamente per sapere di più sui loro effetti. Un medico che si occupa di etica propone questo:

‘Se non siamo certi di quali siano i benefici intrinseci di ciascun trattamento, non possiamo nemmeno essere sicuri di quali siano i vantaggi nell’uso specifico di uno di questi – come nella cura di un singolo paziente. Appare quindi tanto irrazionale, quanto non etico, perseverare nell’applicare un trattamento piuttosto che un altro, prima di aver concluso un valido studio che li confronti. Così, la risposta alla domanda: “qual è il miglior trattamento per il paziente?” è: “Lo studio”. Lo studio è il trattamento. Questa è sperimentazione? Sì. Ma ciò che ne traiamo è che facciamo una scelta in un ambito di incertezza, associata alla raccolta dei dati. Questo significa che la scelta è “casuale”? Logicamente no. C’è un miglior meccanismo per fare scelte in condizioni di incertezza?’⁵⁷

Se non ci sono studi disponibili, tutti i risultati importanti raggiunti da una nuova terapia non ancora sperimentata dovrebbero essere raccolti in maniera sistematica e standardizzata, così da contribuire al corpo delle conoscenze sui benefici che può offrire ai pazienti che la stanno ricevendo o ai cittadini più in generale. Dal momento che milioni di sterline dei contribuenti sono stati investiti nel sistema informativo del NHS, non sarebbe irragionevole aspettarsi che vengano utilizzate a beneficio della salute pubblica attraverso le modalità dette prima.

Ci sono diversi esempi di professionisti sanitari che utilizzano quest’approccio responsabile. Negli anni ’80 i ginecologi canadesi e britannici concordarono sull’utilizzo del prelievo dei villi coriali – una tecnica invasiva utilizzata per la diagnosi prenatale delle anomalie fetali congenite – soltanto nell’ambito di studi clinici controllati, finché non si fossero avute più informazioni sulla sua sicurezza rispetto ad altri test alternativi, come l’amniocentesi (vedi Capitolo 7). In modo simile, negli anni ’90, i pediatri inglesi raggiunsero un accordo sulla necessità di trattare con una nuova apparecchiatura cuore-polmoni i bambini nati con insufficienza respiratoria solo nel contesto di uno studio controllato. Così facendo, medici e genitori sarebbero stati

in grado di capire rapidamente se queste nuove apparecchiature sarebbero state più efficaci nel ridurre la mortalità o la disabilità grave rispetto ai trattamenti standard fino ad allora utilizzati. Più recentemente i pediatri hanno fatto uso dello stesso approccio per capire la fondatezza di alcune suggestioni riguardanti l'abbassare la temperatura corporea ai neonati per aiutarli a prevenire il danno cerebrale. La scelta di un approccio così rigoroso da parte dei medici nasce dalla consapevolezza che, quando ci sono incertezze rispetto ad un trattamento, è troppo facile produrre effetti dannosi inspiegabili, anche con le migliori intenzioni.

DUE URRÀ PER L'INCERTEZZA

Solo perché non sappiamo cosa ci riservi il futuro, possiamo nutrire delle speranze e fare le nostre scelte. Nel contesto dell'informazione al paziente sugli effetti di una terapia, pensiamo che un suo diritto fondamentale sia se accettare l'incertezza esistente (che in pratica spesso significa non essere d'accordo con il proprio curante) e il metodo proposto per risolverla (che include l'arruolamento in uno studio clinico controllato almeno come una possibilità per risolvere le incertezze). Pertanto non si dovrebbe guardare all'incertezza solo come ad un nemico, ma piuttosto come ad un'amica (o come ad un'opportunità). Una volta che l'incertezza è stata identificata e riconosciuta, possono essere progettate soluzioni più efficaci. Perciò, due urrà per l'incertezza.

Djulbegovic B. Paradox exists in dealing with uncertainty.
British Medical Journal 2004;328:1018

Nonostante ci sia un interesse sempre maggiore nel promuovere quest'attitudine, particolarmente per le terapie nuove e spesso molto costose, purtroppo vanno comunque perse molte buone occasioni. Ad esempio, attualmente non c'è nessun trattamento efficace noto per una malattia che distrugge rapidamente il sistema nervoso, nota come malattia di Creutzfeldt-Jakob (CJD), patologia che probabilmente origina dall'assunzione di carne di mucche affette dalla forma bovina dello stesso male (BSE).

Incomprensibilmente, anche quando si sa poco o nulla sul bilancio tra i possibili benefici ed i possibili rischi, alcune persone cercano di liberarsi dalla malattia facendo ricorso a qualsiasi trattamento che possa dare loro la sensazione di avere una speranza (vedi

Capitolo 7). Ad oggi, quanto si potrebbe sapere di più, a tutto vantaggio dei pazienti, se certi trattamenti fossero stati sperimentati in studi condotti correttamente...

RIDURRE LE INCERTEZZE SUGLI EFFETTI DELLE TERAPIE

Qualcosa cambierà se le incertezze sui trattamenti verranno ridotte in modo più efficace ed efficiente. Discuteremo alcune di queste modalità – in particolare il sempre maggior coinvolgimento dei pazienti – negli ultimi due capitoli del libro. C'è comunque un particolare aspetto – cui già abbiamo accennato in precedenza – da cui vorremmo cominciare. Quando non ci sono informazioni sufficienti sugli effetti di una terapia, la conoscenza può essere aumentata assicurandosi che i medici offrano quel trattamento nel contesto di una valutazione formalmente condotta, fino a che non si sappia di più sul suo valore e sui possibili effetti collaterali. Perché fino ad oggi è prevalso un comportamento che ha scoraggiato questo approccio capace di limitare i rischi?

Questo problema ossessionava un pediatra inglese più di 30 anni fa che non sapeva farsi una ragione del fatto che fosse necessario ottenere un'autorizzazione per somministrare una terapia a metà dei suoi pazienti (per capirne gli effetti nell'ambito di uno studio controllato, somministrando la nuova terapia a metà dei pazienti ed il farmaco già in uso all'altra metà), mentre invece non ci voleva alcun tipo di autorizzazione per somministrarla a tutti come prescrizione standard.⁵⁸ Questo illogico doppio standard di riferimento si ripeteva continuamente, scoraggiando i clinici che volevano affrontare e ridurre le incertezze sugli effetti delle terapie. Ad esempio il *General Medical Council* (GMC), rispetto alle terapie offerte routinariamente nella pratica clinica, dà ai medici questi consigli: “la quantità di informazioni da dare ai pazienti può variare, in relazione ai fattori di rischio associati al trattamento o alle procedure e ai desideri propri dei pazienti”. Questa flessibilità non è esplicitata nella guida del GMC per il consenso informato alla partecipazione ad una sperimentazione clinica, in cui invece si stabilisce che alle persone invitate a partecipare debba essere fornita un'informazione il più completa possibile”.

CHI DICE CHE LA RICERCA CLINICA FA MALE ALLA SALUTE?

La maggior parte delle discussioni sull'etica della ricerca medica si è concentrata su come essa dovrebbe essere regolata. In effetti, la ricerca medica ha regole assai più stringenti della pratica clinica. Ad un esame attento delle innumerevoli linee guida che sono state scritte per regolamentare la ricerca, uno quasi sarebbe portato a concludere che essa, al pari del fumo di sigaretta, faccia male alla salute.

Hope T. Medical ethics: a very short introduction. Oxford: Oxford University Press, pag. 99

È importante – ed etico – rispettare gli interessi di ciascuno dei pazienti che stanno assumendo una terapia nella pratica di tutti i giorni e non soltanto di quei pochi che entrano a far parte di uno studio clinico.⁶⁰ È ovvio che le informazioni più rilevanti su un trattamento dovrebbero essere disponibili su richiesta, in ogni caso, ma sarebbe altresì desiderabile “dimensionare” le informazioni rilevanti sulle richieste e preferenze individuali, che potrebbero modificarsi nel tempo. Un'insistenza dogmatica sul fornire un'informazione completa e sul consenso in ogni circostanza potrebbe essere una bella interferenza con il buon senso e la buona pratica clinica.⁶¹

Tanto nelle sperimentazioni cliniche quanto nella pratica medica corrente, i pazienti che necessitano di terapie e di presa in carico sono verosimilmente molto diversi fra loro rispetto alla richiesta di informazioni, alla loro abilità di comprensione delle stesse nel breve tempo messo a loro disposizione e al loro livello di ansia e di paura. Quando i clinici sforzandosi di ridurre i dubbi sugli effetti di una terapia sono costretti a fornire “le più complete informazioni disponibili”, potrebbero seriamente sconvolgere quei pazienti che preferirebbero “credere al dottore”.⁶² Un investimento per migliorare la capacità di comunicazione degli operatori sanitari potrebbe essere una strategia migliore rispetto ad una rigida insistenza a spiegare tutto. Ancora più utile potrebbe essere un approccio flessibile ancorato alla convinzione che quello che davvero porta ad una soddisfacente relazione tra medico e paziente è la fiducia reciproca. IL GMC (vedi prima), che sta rivedendo ora la sua linea guida al consenso informato, farebbe meglio a raccomandare che alle persone invitate a partecipare ad una sperimentazione clinica vengano fornite tutte le opportunità di accedere facilmente alle informazioni più complete disponibili.

LE DISTORSIONI DELL'ETICA

Se un clinico sperimenta una nuova terapia con l'idea di studiarla in maniera accurata, valutandone gli esiti e pubblicandone i risultati, allora sta facendo ricerca. I soggetti di una ricerca di questo tipo vengono particolarmente protetti. Il protocollo di ricerca deve essere rivisto da un *Institutional Review Board* (IRB) [l'equivalente dei comitati etici per la ricerca in Gran Bretagna]. Il modulo per il consenso informato viene accuratamente esaminato in tutti i particolari e la ricerca potrebbe anche non essere autorizzata. D'altro canto, un clinico potrebbe provare ad utilizzare una nuova terapia senz'alcuna intenzione di avviare un progetto di ricerca, soltanto perché è convinto che sarà di beneficio ai suoi pazienti. In questa situazione, provare il nuovo trattamento non è di per sé far ricerca, non è necessaria l'approvazione dell'IRB e il consenso informato potrebbe essere ottenuto solo per proteggersi dal rischio di incorrere in una causa legale per cattiva pratica medica.

I pazienti coinvolti nella seconda situazione (di non ricerca) sono di fatto esposti ad un rischio molto più elevato rispetto a quelli della prima (essere parte di una ricerca clinica). Peraltro, i clinici della prima situazione sembrano più rispettosi dei principi di comportamento etico. I medici che stanno conducendo una ricerca clinica stanno valutando una terapia, mentre quelli della seconda situazione stanno usando il trattamento sulla base di loro convinzioni. Tuttavia, poiché i codici etici, cercando di proteggere i pazienti si focalizzano sulla creazione di una conoscenza generalizzata, regolano la responsabilità degli sperimentatori ma non la mancanza di responsabilità di medici più spregiudicati.

Lantos J. Ethical issues – how can we distinguish
clinical research from innovative therapy?

American Journal of Pediatric Hematology/Oncology 1994; 16: 72-5

Essere capaci di spiegare in modo chiaro l'incertezza richiede competenze ed un certo grado di umiltà da parte dei medici. Molti medici provano disagio quando provano a spiegare ai pazienti che stanno per partecipare ad uno studio in cui nessuno sa quale dei trattamenti confrontati sia il migliore.^{63, 64} Ma l'attitudine del pubblico è cambiata: i medici arroganti che vogliono mostrarsi onnipotenti hanno sempre meno spazio. È necessario concentrarsi sulla formazione dei medici, che non sono stati abituati ad ammettere di essere degli esseri umani e di aver bisogno dell'aiuto e della partecipazione dei pazienti alla ricerca, per poter disporre di più certezze sulla scelta dei trattamenti.

Uno dei maggiori ostacoli per molti professionisti sanitari e per i pazienti è la difficoltà nel comprendere il significato della randomiz-

zazione – perché è necessaria e qual è il suo significato in termini pratici (vedi Capitolo 3). Ciò evidenzia l'urgenza di avere a disposizione informazioni chiare e comprensibili sugli studi clinici e sulle motivazioni che li rendono necessari.

Ci sono due necessità che devono essere distinte: primo, quella di un'educazione generale che consenta la comprensione dello studio clinico randomizzato e controllato e del perché viene fatto; secondo, quella della spiegazione delle motivazioni per cui uno specifico trattamento viene offerto al paziente soltanto nell'ambito di uno specifico progetto di ricerca. Nelle sale d'attesa delle cliniche, ai pazienti dovrebbe essere data la possibilità di comprendere la necessità di condurre studi clinici attraverso opuscoli semplici.⁶⁵ Questi dovreb-

UN APPROCCIO INTERATTIVO E PERSONALIZZATO AL CONSENSO INFORMATO

'Buongiorno Signor Jones, sono il dottor Smith. Prego, si sieda e si metta comodo. Il suo medico di medicina generale mi ha chiesto d'incontrarla perché la sua mancanza di fiato non sembra migliorare e si chiedeva se io potessi suggerire un modo per aiutarla. Spero di essere in grado di farlo, ma questo potrebbe voler dire incontrarci più volte nei prossimi mesi e lavorare insieme per trovare la miglior cura per il suo disturbo.

Ho più probabilità di riuscire ad aiutarla se so di più su di lei, su cosa è più importante per lei e sulle sue preferenze. Essendo la prima volta che ci incontriamo, ritengo che sia utile che le dica brevemente come intendo provare a fare quanto abbiamo appena detto. I pazienti hanno opinioni molto diverse rispetto alla quantità di informazioni che desiderano siano fornite, o che ricevono, dai loro medici. La maggior parte dei pazienti sembra ricevere dai loro curanti meno informazioni di quelle che vorrebbe ma ce ne sono altri che preferirebbero non sentire nessuna delle cose che invece il loro medico pensa dovrebbero voler conoscere. Dal momento che noi non ci conosciamo ancora, avrò bisogno del suo aiuto per imparare quanto lei vuol sapere del suo problema e delle possibili alternative terapeutiche. La prego di spingermi a fornirle più informazioni, se lei pensa che non sia stato abbastanza chiaro, o di dirmi che ne ha avuto abbastanza, se lei pensa che sto stancando. Lei deve sapere che, in risposta ad una sua domanda diretta, le dirò sempre la verità e se non so la risposta farò del mio meglio per documentarmi e potergliela fornire al più presto. Pensa che sia un modo accettabile per procedere?

Oxman AD, Chalmers I, Sackett DL.
A practical guide to informed consent to treatment.
British Medical Journal 2001; 323: 1464-6

RANDOMIZZAZIONE – UNA SPIEGAZIONE SEMPLICE

La randomizzazione serve a ridurre l'errore sistematico assicurando che i pazienti siano il più possibile simili in ogni gruppo di trattamento per tutti i fattori noti ed ignoti. Ciò assicurerà che ogni differenza trovata fra i gruppi rispetto all'esito/i di interesse sia attribuibile alle differenze nell'effetto dei trattamenti e non alle differenze tra i pazienti che ricevono ciascuno dei trattamenti.

La randomizzazione allontana la possibilità che un clinico assegni, in maniera conscia o inconscia, un trattamento ad un particolare tipo di paziente, e un altro trattamento ad un altro, oppure che pazienti con determinate caratteristiche scelgano un trattamento mentre quelli con altre ne scelgano uno diverso.

Harrison J. Presentation to Consumers' Advisory Group for Clinical Trials, 1995

bero aiutare a spargere il seme della comprensione e ridurre lo shock iniziale del momento in cui i pazienti vengono invitati a partecipare ad una sperimentazione clinica. Soprattutto, gli studi controllati dovrebbero essere promossi come un'attività in cui professionisti sanitari e pazienti si alleano per migliorare le possibilità di scelta tra le cure e la qualità della vita. Quindi, ai pazienti invitati a partecipare ad uno studio dovrebbe essere spiegato cosa questo comporterà e perché sono stati scelti. Ci piacerebbe arrivare a vedere il giorno in cui i pazienti non saranno stupiti nel ricevere tale invito: anzi, quello in cui saranno loro a chiedere automaticamente per quale studio sarebbero eleggibili⁶⁶ e saranno anche in grado di scegliere quali tra i quesiti della ricerca sono quelli davvero importanti per loro.

ETICA, COMITATI ETICI E INTERESSI DEI PAZIENTI

Anche se può sembrare strano, gli esperti in etica medica ed i comitati etici per la ricerca hanno contribuito al mantenimento di un doppio standard sul consenso in presenza di incertezza sugli effetti delle terapie.⁶⁷ Gli esperti di etica sembrano spesso più interessati a proteggere 'la vulnerabilità' piuttosto che ad incoraggiare un appropriato contributo dei pazienti per una partecipazione consapevole. Come un esperto di etica medica ha recentemente notato, 'se gli esperti di etica e tutti gli altri volessero trovare qualcosa da criticare negli studi clinici, dovrebbero guardare all'inadeguatezza del lavoro scientifico, alle

inutili ripetizioni e soprattutto alle esclusioni ingiustificabili e all'uso ingiusto ed irrazionale delle risorse. Il dibattito attuale è distorto perché non si riflette a sufficienza su cosa rende necessari gli studi clinici: migliorare la sicurezza dei trattamenti in uso e dimostrare che un trattamento è migliore rispetto alle alternative. Non ci sono scorciatoie nell'etica – non più di quante ve ne siano nella programmazione degli studi clinici.⁶⁸ I comitati etici – comitati indipendenti che valutano gli aspetti etici delle proposte di nuove ricerche – si sono evoluti in risposta a numerosi scandali verificatisi in sperimentazioni su esseri umani chiaramente non etiche, dagli anni '30 in poi. Questi comitati sono stati molto importanti nel proteggere le persone dagli abusi perpetrati in nome della ricerca e nell'esaminare con cura i tipi di ricerca destinati ad aumentare le conoscenze scientifiche, ma non nella valutazione dell'efficacia delle terapie. Se valutiamo il loro comportamento rispetto al tema specifico degli studi clinici controllati dobbiamo invece concludere che essi sono stati poco utili ai pazienti:⁶⁹

- non distinguendo sufficientemente tra la ricerca destinata a valutare gli effetti delle terapie ancora poco utilizzate (che vuol dire che potrebbero non essere state ancora registrate) e quelle invece ampiamente utilizzate;
- hanno prestato poca o nulla attenzione al doppio standard sul consenso al trattamento di cui abbiamo discusso prima;
- non stabilendo che nuove proposte di ricerca giustificassero il proprio rationale su revisioni sistematiche di ricerche già esistenti;
- non obbligando i ricercatori a dichiarare i conflitti di interesse;
- non avendo fatto nulla per ridurre il problema del non riportare tutti i risultati di tutte le ricerche.

Appare quindi lecito chiedersi se i comitati etici stiano davvero facendo il meglio per tutelare l'interesse del pubblico. Il Servizio Sanitario Nazionale inglese sta cercando soluzioni per rendere più facilmente disponibili al pubblico i risultati degli studi approvati. Ad esempio, ogni comitato etico dovrebbe ora tenere un registro delle proposte da esso valutate e richiedere un rapporto finale ai ricercatori, da rilasciarsi entro tre mesi. Ma ci sono ancora molti problemi che necessitano di risposte per assicurare che il lavoro dei comitati etici

di ricerca sia adeguato e trasparente. Solo allora i pazienti invitati a partecipare ad uno studio clinico controllato avranno fiducia della sua utilità e il loro contributo sarà fattivo.

UNA GUIDA DIRETTA DAI PAZIENTI SUGLI STUDI CONTROLLATI DI BUONA QUALITÀ

Adesso che è stato creato un meta-registro internazionale degli studi clinici controllati (www.controlled-trials.com, ultimo accesso 9 Agosto 2000), esiste la struttura per creare una Guida degli Studi Controllati di buona qualità (*Good Controlled Trials Guide*) in forma elettronica per aiutare chi sta pensando di partecipare ad un studio clinico a fare scelte ben informate. Le informazioni per i potenziali partecipanti agli studi inclusi nel registro potrebbero contemplare, ad esempio, se si stia rispondendo a domande rilevanti, se ad esse sia già stata data una soddisfacente risposta in ricerche precedenti, se il disegno dello studio sia robusto da un punto di vista scientifico ed etico, se gli esiti primari scelti siano importanti per i pazienti e se siano stati presi accordi per comunicare i risultati della ricerca a chi vi ha partecipato. In questo modo la mobilitazione dei cittadini e dei rappresentanti dei pazienti, con la loro influenza, potrebbe aiutare a riorientare l'agenda della ricerca clinica per servire meglio gli interessi dei pazienti, così come ha fatto la *Good Birth Guide* di Sheila Kitzinger, che ha aiutato i reparti di maternità ad essere più consapevoli della percezione da parte del pubblico delle cure da essi prestate.

Chalmers I. A patient-led Good Controlled Trials Guide. *Lancet* 2000; 356: 774

La situazione attuale dei comitati etici (CE) in Italia riflette in larga parte la realtà descritta precedentemente. Dal punto di vista istituzionale, la storia dei CE inizia in Italia nel 1988 con il decreto ministeriale istitutivo dei CE locali mirato a favorire una maggiore rapidità nella realizzazione delle sperimentazioni cliniche nelle strutture del SSN e a promuovere una capillare diffusione della valutazione etica e scientifica sia in ambito di sperimentazione clinica sia di pratica clinica. Il numero di CE è andato da allora crescendo in modo progressivo e disomogeneo nelle diverse Regioni italiane ed alla fine del 2006 operavano in Italia oltre 300 CE locali.

Se questa crescita quantitativa ha contribuito fortemente alla presa di coscienza dell'importanza della vigilanza etico scientifica sulla sperimentazione, è altresì vero che l'assenza di un indirizzo

LA RICERCA DOVREBBE ESSERE PARTE INTEGRANTE DELLA PRATICA CLINICA

Da un punto di vista etico, la ricerca e la pratica clinica non dovrebbero essere considerate come due attività separate. Questo vale sia per le nuove forme di trattamento che si pensano essere utili al paziente (ma di cui non sono noti i potenziali rischi e benefici), così come per terapie più consolidate, di cui si può avere più esperienza, ma il cui valore è ancora da provare. Per il servizio sanitario britannico, l'imperativo etico è incoraggiare la ricerca per sapere come utilizzare al meglio le proprie limitate risorse per il massimo vantaggio di tutti.

Advisory Group on Health Technology Assessment. Assessing the Effects of Health Technologies: Principles, Practice, Proposals. Londra: Department of Health, 1992, pag. 25

preciso e di chiara definizione di compiti e ruoli dei CE ha fatto emergere molte preoccupazioni sulla loro effettiva efficacia ed utilità.

Ad aprile 2007, è stata completata una sistematica riorganizzazione dei CE locali sulla base del nuovo Decreto Ministeriale di fine 2006, che ha introdotto una maggior responsabilizzazione delle Regioni e delle AUSL nel supporto e sostegno a favore dell'attività dei CE e nella vigilanza rispetto alla autoreferenzialità ed ai conflitti di interessi interni dei CE stessi. In Italia, uno strumento potenzialmente in grado di migliorare la trasparenza nel campo della quantità e qualità delle sperimentazioni cliniche è dato dall'Osservatorio Nazionale Sperimentazioni Cliniche (<http://www.oss-sper-clin.agenziafarmaco.it>). All'interno dell'Osservatorio deve essere registrato un set di informazioni essenziali relative a tutte le sperimentazioni cliniche autorizzate dai CE e dal 2006 alcune di queste informazioni sono completamente disponibili al pubblico (nota del Curatore dell'edizione italiana).

MESSAGGI CHIAVE

- Le incertezze sugli effetti dei trattamenti sono molto frequenti
- Quando scopriamo che nessuno sa come rispondere ad importanti incertezze sugli effetti di un trattamento, abbiamo bisogno di intraprendere un percorso capace di ridurre l'incertezza
- È essenziale una buona conduzione degli studi clinici, insieme ad una loro attenta registrazione e valutazione
- I doppi standard relativi al consenso del trattamento, entro e fuori gli studi clinici, non rispondono agli interessi dei pazienti
- Molto può essere fatto per aiutare i pazienti a contribuire alla riduzione delle incertezze sugli effetti dei trattamenti
- I comitati etici oggi non tutelano nel modo più efficace gli interessi dei pazienti.

5 • LA RICERCA CLINICA: LA BUONA, LA CATTIVA E L'INUTILE

Nei capitoli precedenti abbiamo sottolineato le ragioni per cui la ricerca debba essere disegnata in modo appropriato e rispondere a domande importanti per i pazienti e il pubblico. Quando questo accade, ognuno di noi può essere fiero e soddisfatto dei risultati, anche quando gli effetti sperati non si siano realizzati, in quanto saranno stati fatti importanti passi avanti, riducendo l'incertezza. Molta ricerca clinica è fatta bene – ed è in costante miglioramento in quanto si attiene comunque ai migliori standard di disegno e di presentazione dei risultati degli studi. Per varie ragioni, tuttavia, continua ad essere condotta e pubblicata anche ricerca inutile o malfatta.

LA BUONA RICERCA

L'ictus è una delle cause più importanti di morte e di disabilità di lungo termine. Durante il primo episodio di ictus muoiono da uno a due su sei pazienti; la mortalità cresce fino a quattro pazienti su sei nelle recidive che possono verificarsi negli anni successivi, la maggior parte delle quali si registra entro un anno dal primo evento, colpendo la stessa regione del cervello. Una delle cause sottostanti l'ictus è il restringimento (stenosi) dell'arteria carotide che porta il sangue al cervello. Il materiale adiposo che riveste l'interno della carotide si stacca, bloccando le arterie tributarie più piccole, causando l'ictus. Negli anni '50 i chirurghi cominciarono ad usare un intervento chiamato endoarteriectomia della carotide per rimuovere questi depositi di grasso. La speranza era che la chirurgia riducesse

il rischio di ictus. Come per ogni altro intervento, ad esso si associa un rischio di complicanze.

Sebbene l'endoarteriectomia della carotide sia diventato un intervento sempre più comune, fu solo negli anni '80 che furono avviati degli studi randomizzati e controllati per valutarne rischi e benefici. Quest'informazione sarebbe stata chiaramente di vitale importanza per i pazienti e per i medici. Due studi ben disegnati, uno in Europa e uno in Nord America, furono condotti in pazienti che avevano già i sintomi della stenosi della carotide (ictus minori o sintomi di ictus transitori) per confrontare la chirurgia con il migliore trattamento disponibile non chirurgico. Molte migliaia di pazienti presero parte a questi studi di lunga durata. I risultati, pubblicati negli anni '90, mostrarono che la chirurgia poteva ridurre il rischio di ictus o morte, ma che i benefici dipendevano dal grado di stenosi della carotide. I pazienti con restringimenti relativamente minori, a conti fatti, erano danneggiati dalla chirurgia che poteva causare essa stessa degli ictus. Queste importanti scoperte ebbero dirette implicazioni per la pratica clinica.^{70, 71}

Un altro esempio rilevante di buona ricerca riguarda le donne gravide. In tutto il mondo, 600 mila donne muoiono ogni anno per le complicanze della gravidanza. La maggior parte di queste morti avviene nei Paesi in via di sviluppo e molte sono associate alle crisi convulsive dovute ad una complicazione della gravidanza, nota come eclampsia. Questa è una malattia devastante che può uccidere sia la mamma sia il bambino. Le donne con la condizione predisponente – pre-eclampsia (conosciuta anche come tossiemia) – presentano ipertensione e presenza di proteine nelle urine.

Nel 1995, la ricerca mostrò che le iniezioni di magnesio solfato, un farmaco semplice e poco costoso, potevano prevenire questi attacchi nelle donne affette eclampsia (vedi Capitolo 6). Lo stesso studio mostrò che il magnesio solfato era più efficace, rispetto ai farmaci standard anticonvulsivanti standard, nel fermare le convulsioni. Così, i ricercatori si resero conto che sarebbe stato importante scoprire se il magnesio solfato sarebbe stato in grado di prevenire le convulsioni in donne con pre-eclampsia. Lo studio Magpie, disegnato per rispondere a questa domanda, fu un importante successo, che coinvolse più di 10.000 donne gravide con pre-eclampsia in 33 nazioni in tutto il mondo. Oltre all'assistenza standard, metà delle donne ricevette un'iniezione di magnesio solfato e metà un placebo (un farmaco iner-

te). Lo studio, con risultati chiari e convincenti, mostrò che il magnesio solfato riduceva di più della metà il rischio di convulsioni. Inoltre, benché il trattamento non sembrasse ridurre il rischio di morire del bambino, vi erano prove che potesse ridurre il rischio di morte della madre. E, a parte alcuni lievi effetti collaterali, questo farmaco non sembrava danneggiare né la madre, né il bambino.^{72, 73}

I risultati di studi ben condotti stanno facendo una reale differenza per le vite dei bambini infettati dallo HIV (virus da immunodeficienza acquisita), la causa dell'AIDS. Nel mondo ogni giorno muoiono più di 1.000 bambini per le malattie legate ad HIV e AIDS. Le infezioni batteriche, come la polmonite, insieme al debole sistema immunitario di questi bambini, sono una causa comune di morte. Il cotrimossazolo è un antibiotico di basso costo, ampiamente disponibile, che è stato usato per molti anni nella cura di bambini e adulti con infezioni polmonari non legate all'AIDS. Studi in adulti affetti da HIV hanno mostrato che il farmaco riduceva anche altre complicanze da infezioni batteriche.⁷⁴

Quando i dati preliminari suggerirono che le infezioni in bambini con HIV potevano essere ridotte, un gruppo di ricercatori britannici collaborò con i colleghi in Zambia per sperimentare, in uno studio di ampie dimensioni da condurre in quel paese, l'efficacia preventiva del cotrimossazolo. Lo studio cominciato nel 2001 e durato circa due anni, confrontò l'antibiotico con un placebo in più di 500 bambini. I risultati furono presto chiari: il farmaco riduceva del 43% le morti legate all'AIDS e i ricoveri del 23%. A quel punto un comitato indipendente, che monitorava i risultati dello studio, ne raccomandò

LA MIA ESPERIENZA DI MAGPIE

Sono stata molto contenta di far parte di questo studio. A 32 settimane ho cominciato a sviluppare edemi che sono diventati sempre più importanti, finché non mi è stata diagnosticata la pre-eclampsia e a 38 settimane sono stata ricoverata. Il mio bambino è nato con un taglio cesareo e sono grata che entrambi siamo completamente guariti. La pre-eclampsia è una malattia spaventosa e spero vivamente che i risultati dello studio possano essere utili a donne come me.

Calir Giles, partecipante allo studio Magpie
MRC News Release. Magnesium sulphate halves risk of eclampsia
and can save lives of pregnant women. Londra: MRC, 31 Maggio 2002

l'interruzione. Il primo risultato fu che il governo dello Zambia decise di dare a tutti i bambini coinvolti nello studio il cotrimossazolo. Una conseguenza importante fu che l'Organizzazione Mondiale della Sanità e l'UNICEF cambiarono prontamente le loro raccomandazioni sui farmaci efficaci per i bambini con HIV.^{75, 76}

LA CATTIVA RICERCA

Purtroppo la ricerca non sempre è ben condotta o affronta temi realmente rilevanti. Consideriamo l'esempio di una seria e problematica malattia come la discinesia tardiva. Si tratta di una conseguenza grave dovuta all'uso prolungato di farmaci neurolettici (antipsicotici) prescritti per problemi psichiatrici e in particolare per la schizofrenia. I segni più caratteristici della discinesia tardiva sono i movimenti involontari e ripetitivi della bocca e della faccia come smorfie del viso, schiocco delle labbra, protrusione frequente della lingua, corrugamento e gonfiamento delle guance. Ogni tanto tutto ciò è accompagnato da movimenti involontari delle mani e dei piedi. Un paziente su cinque, che assuma per più di tre mesi questi farmaci, presenta questi effetti collaterali.

Negli anni '90, un gruppo di ricercatori si mise alla ricerca sistematica di quali trattamenti fossero stati usati per la discinesia tardiva nei precedenti 30 anni. Nel 1996 essi scrissero di essere rimasti piuttosto sorpresi nell'aver identificato più di 500 studi randomizzati e controllati su 90 diverse terapie farmacologiche. Nessuno di questi studi aveva tuttavia prodotto risultati utili. Alcuni di essi avevano incluso un numero troppo piccolo di pazienti per poter dare risultati utili; in altri il trattamento era stato così breve da essere insignificante.⁷⁷

Lo stesso gruppo di ricerca pubblicò una revisione completa sui contenuti e sulla qualità degli studi controllati sul trattamento generale della schizofrenia. Analizzarono 2.000 studi e restarono sconcertati. Negli anni i farmaci hanno certamente migliorato le prospettive delle persone con schizofrenia per alcuni aspetti. Ad esempio, alcuni pazienti possono ora vivere a casa o in comunità. Ma negli anni '90 (e ancora oggi) la maggior parte degli studi sui farmaci è stata condotta su pazienti ospedalizzati, rendendo quindi incerta la trasferibilità dei risultati ai pazienti trattati ambulatorialmente. Ma più di tutto

risultò sorprendente l'incongruenza tra i criteri di valutazione degli esiti dei trattamenti. I ricercatori scoprirono che erano stati sperimentati più di 600 trattamenti – principalmente farmaci, ma anche la psicoterapia – e che erano state usate 640 diverse scale per valutare i risultati, di cui 369 usate in un solo studio e mai replicate in altri. Ciò rese di fatto impossibile confrontare i risultati degli studi fra loro, che non furono interpretabili né dai medici, né dai pazienti. Fra i molti problemi identificati i ricercatori si accorsero che molti studi erano troppo piccoli o di durata troppo breve per fornire risultati utili. Inoltre, i nuovi farmaci venivano spesso confrontati con farmaci già noti per i loro effetti collaterali – una valutazione ovviamente scorretta. Gli autori di questa revisione conclusero che mezzo secolo di studi di limitata qualità, durata e utilità clinica avevano sottratto spazio a studi ben disegnati, condotti in modo appropriato e descritti a regola d'arte.⁷⁸

L'importanza di valutare gli esiti rilevanti per i pazienti è chiaramente illustrata – nei suoi aspetti più negativi – dai primi studi sull'analgesia epidurale somministrata alle donne per il dolore durante il parto. Negli anni '90 alcuni ricercatori fecero una revisione degli studi controllati dell'analgesia epidurale rispetto a quella non-epidurale. Stimarono che, nonostante a milioni di donne fosse stata offerta l'analgesia epidurale nei precedenti 20 anni, tra queste meno di 600 avevano partecipato a confronti ben condotti con altre forme di controllo del dolore. Essi identificarono nove studi che potevano essere analizzati in modo affidabile. Gli esiti venivano generalmente misurati attraverso il livello di ormoni e di altre sostanze che riflettevano il grado di stress durante il travaglio. Venivano talvolta valutati anche gli esiti nel neonato. La misurazione della percezione

ESSERE MEGLIO INFORMATI

Anche nel caso in cui non ci siano prove affidabili dell'efficacia degli interventi o queste ci siano ma solo di bassa qualità è importante evitare uno scetticismo eccessivo. Proprio le revisioni sistematiche ci aiutano a mettere in luce quali prove di elevata qualità esistono o meno, così i clinici, i ricercatori, i decisori sanitari e i pazienti quantomeno saranno informati meglio.

Soares K, McGrath J, Adams C. Evidence and tardive dyskinesia.
Lancet 1996; 347; 1696-7

del dolore riferito dalle donne stesse era presente solo in due studi. In altri termini, chi aveva condotto gli studi aveva sicuramente trascurato un esito di primaria importanza – se le donne provassero meno dolore o no.⁷⁹

Nel Capitolo 3 abbiamo spiegato come presentare i risultati della ricerca in maniera selettiva possa condurre ad errori gravi. Alcuni studi ‘negativi’ vengono completamente occultati quando i risultati non rispondono alle aspettative degli sperimentatori o dei finanziatori. Senza una documentazione pubblicata che ne tenga traccia questi studi scompaiono. Un altro problema riguarda il riferire in maniera selettiva i risultati nell’ambito degli studi pubblicati – ossia, alcuni dei risultati vengono esclusi in quanto non supportano le interpretazioni dei ricercatori o dei finanziatori dello studio sull’effetto del trattamento testato. Questo è imperdonabile. Ma perché errori di questo tipo sono così importanti?

Nel 2004, un gruppo di ricercatori pubblicò la prima valutazione completa di questo tipo di errore sistematico di pubblicazione.⁸⁰ Analizzarono più di 100 studi randomizzati, dei quali poterono ottenere copia del protocollo dello studio e di ogni sua variazione. Poterono così conoscere quali esiti i ricercatori avevano programmato di valutare. Vennero esaminate le pubblicazioni di quegli stessi studi e vennero confrontate con quanto prima scoperto. Trovarono descrizioni incomplete per metà degli esiti positivi del trattamento e per i due terzi di quelli negativi.

Continuarono nella ricerca, spedendo un questionario ai ricercatori coinvolti in ogni singolo studio, per indagare sugli esiti che non erano stati descritti: solo meno della metà di essi rispose. All’inizio, la maggior parte di questi negò l’esistenza di dati raccolti ma non pubblicati, anche se c’erano prove incontrovertibili della loro presenza all’inizio della ricerca – essendo citati nel protocollo e alcune volte anche nella sezione dei metodi degli stessi articoli pubblicati. Per eliminare questa cattiva “abitudine” i ricercatori proposero la registrazione di tutti gli studi e di tutti i protocolli, in modo che potessero essere resi pubblicamente disponibili per eventuali analisi.

LE IMPLICAZIONI DELLA CATTIVA RICERCA

L'errore sistematico dovuto alla parziale soppressione dei risultati (*outcome reporting bias*) agisce in modo sinergico con la mancata pubblicazione di interi studi e ha conseguenze molto ampie. Aumenta la frequenza di risultati spuri e falsa quindi anche i risultati delle revisioni della letteratura che finiranno inevitabilmente anche per sovrastimare gli effetti degli interventi. La situazione peggiore per i pazienti, operatori e amministratori si verifica quando, in conseguenza di ciò, vengono utilizzati e sostenuti interventi non efficaci o dannosi, oppure quando terapie costose, considerate migliori di quelle meno costose, non sono in realtà tali.

Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG.
Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials:
comparison of protocols to published articles.
Journal of the American Medical Association 2005; 291: 2457-65

LA RICERCA INUTILE

Un certo tipo di ricerca si colloca a metà strada fra quella buona e quella cattiva, ed è quella chiaramente inutile. Un esempio di questo tipo di ricerca riguarda i bambini prematuri. Quando i bambini nascono prematuri i loro polmoni possono non essere adeguatamente sviluppati, con il rischio di complicanze potenzialmente letali come la sindrome da distress respiratorio. Fin dall'inizio degli anni '80 erano disponibili prove schiaccianti che la somministrazione di un farmaco steroide a donne gravide a rischio di parto prematuro riducesse la frequenza della sindrome e della morte conseguente nei neonati. Negli anni successivi sono stati condotti altri studi che continuavano a confrontare gli steroidi con il placebo o con il non trattamento. Se i risultati dei primi studi fossero stati analizzati in modo sistematico e combinati utilizzando la metanalisi (vedi Capitolo 3), difficilmente sarebbero stati intrapresi molti degli studi successivi. Le prove nel loro insieme avrebbero semplicemente mostrato che gli studi non erano necessari.

Nel Capitolo 1 abbiamo citato un altro esempio di ricerca non necessaria, ancora una volta perché i risultati dei precedenti studi non erano stati ripresi e analizzati. Il trattamento in questione era la

nimodipina, sperimentata in pazienti colpiti da ictus, per ridurre l'estensione del danno cerebrale. I risultati degli esperimenti sugli animali non erano mai stati rivisti sistematicamente e analizzati in modo appropriato. Quando lo furono, diventarono evidenti i problemi legati alla mancanza di randomizzazione e alla valutazione non in cieco degli esiti. Gli 'incoraggianti' risultati derivanti dagli studi sugli animali, che indussero a condurre studi sui pazienti colpiti da ictus, si dimostrarono assolutamente non adeguati.⁸¹

Un altro esempio di ricerca inutile riguarda i pazienti sottoposti a chirurgia intestinale. Nel 1969 venne condotto uno studio per vedere se gli antibiotici, confrontati con il placebo (farmaco inerte), riducevano il rischio di morte dopo l'intervento. Lo studio era di piccole dimensioni ed i risultati non giungevano a conclusioni definitive. Fu quindi appropriato, negli anni '70 condurre altri studi per ridurre l'incertezza. Con l'accumularsi delle prove, divenne chiaro da metà anni '70 che gli antibiotici riducevano la mortalità post-chirurgica. Nonostante ciò, anche negli anni '80, sempre per rispondere alla stessa domanda, altri studi continuarono ad essere approvati dai comitati etici ed essere condotti dai ricercatori. Come risultato, a metà dei pazienti coinvolti in questi successivi studi fu negato un trattamento già noto per essere in grado di ridurre la mortalità dopo l'intervento. Come è potuto succedere? La spiegazione più probabile è che i ricercatori che hanno condotto gli studi successivi non avessero passato in rassegna in modo sistematico le prove sin lì accumulate o non avessero presentato i risultati della nuova ricerca nel contesto di una revisione aggiornata delle prove rilevanti. Chiaramente, i comitati etici non avevano richiesto ai ricercatori di documentarsi sull'effettivo stato di sviluppo delle conoscenze prima dell'approvazione degli studi. In altre parole, né i ricercatori, né i comitati etici avevano messo al primo posto l'interesse dei pazienti.⁸²

MESSAGGI CHIAVE

- La ricerca inutile è uno spreco di tempo, lavoro, denaro e di altre risorse
- Nuove ricerche dovrebbero essere iniziate solo se revisioni aggiornate di precedenti ricerche indicano che esse sono necessarie
- I dati ottenuti dalle nuove ricerche dovrebbero essere usati per aggiornare i risultati di cui si era già in possesso.

6 • MENO RICERCA, METODOLOGIE RIGOROSE E QUESITI RILEVANTI

Un editoriale del *British Medical Journal*, alcuni anni fa, riportava un titolo clamoroso: ‘Lo scandalo della ricerca medica di cattiva qualità.’⁸³ L’autore chiedeva meno ricerca, di migliore qualità e fatta per le giuste ragioni. Nei capitoli iniziali abbiamo descritto i motivi di tanta preoccupazione.

MENO RICERCA

Per molte organizzazioni che supportano la ricerca biomedica e per tanti ricercatori che se ne occupano, lo scopo dichiarato è chiaro: contribuire alla conoscenza per migliorare la salute delle persone. Ma in che modo molte delle milioni di ricerche pubblicate ogni anno contribuiscono realmente ed utilmente a questa giusta causa?

Alcuni ricercatori di Bristol decisero di porre una questione fondamentale: ‘Fino a che punto le domande significative per i pazienti

UNA MONTAGNA DI INFORMAZIONI

Ogni anno nella letteratura biomedica vengono pubblicati più di due milioni di articoli in più di 20.000 riviste – letteralmente una piccola montagna di informazioni ... se accatastati (gli articoli) arriverebbero a 500 metri di altezza.

Mulrow CD. Rationale for systematic reviews

In: Chalmers I, Altman CD, a cura di. Systematic reviews. Londra: BMJ Books, 1995

affetti da osteoartrosi del ginocchio, e di cui anche i clinici si occupano, sono tenute in considerazione quando si pianifica la ricerca su questa malattia?’⁸⁴ Essi cominciarono con il formare quattro *focus group* – costituiti rispettivamente da pazienti, reumatologi, fisioterapisti e medici di medicina generale. Questi gruppi furono unanimi nel dire chiaramente che non volevano più nessuno studio sponsorizzato da industrie farmaceutiche, confrontando nuovi farmaci anti-infiammatori non steroidei (il gruppo di farmaci che comprende, ad esempio, l’ibuprofene) con un placebo (farmaco inerte). Al posto degli studi sui farmaci, i partecipanti ai *focus group* volevano valutazioni rigorose dell’efficacia della fisioterapia e della terapia chirurgica, delle strategie educative e di adattamento che potrebbero aiutare i pazienti a gestire con maggior successo questa malattia cronica, disabilitante e molto dolorosa. Ovviamente, questo genere di trattamenti e di assistenza sono meno interessanti da un punto di vista commerciale rispetto ai farmaci e per questo vengono molto spesso ignorati.

Quante altre aree della ricerca nel campo terapeutico, se valutate in questo modo, rivelerebbero un’incoerenza tra le domande sugli effetti dei trattamenti che interessano i pazienti ed i clinici e quelle cui cercano di trovare risposta i ricercatori? Altri esempi^{85, 86, 87} ci inducono a sospettare che quest’incoerenza sia la prassi, piuttosto che l’eccezione. I piccoli cambiamenti nella formulazione dei farmaci raramente producono medicinali sostanzialmente innovativi, o di maggior efficacia, eppure questo tipo di studi domina la ricerca nel trattamento dell’artrite e di altre malattie. Che spreco di risorse!

Chiaramente questa situazione è insoddisfacente, ma come si è potuta via via affermare? Una spiegazione potrebbe essere che gli studi condotti dai ricercatori vengono distorti da fattori esterni.⁸⁸ L’industria farmaceutica, ad esempio, fa ricerca per rispondere principalmente ai propri azionisti e non in primo luogo per soddisfare i pazienti o i clinici. Gli affari sono pilotati dai grandi mercati – come quello delle donne che si interrogano sull’uso della terapia ormonale sostitutiva o quello delle persone depresse, ansiose o sofferenti. Solo raramente, negli ultimi decenni, questo approccio orientato al business ha portato a nuovi trattamenti, perfino per malattie del ‘mercato di massa’. Piuttosto, all’interno di specifici gruppi di farmaci, l’industria ha prodotto molti composti assai simili fra loro – i cosiddetti farmaci ‘*me-too*’. Questo ricorda i giorni in cui l’unico pane disponibile nei supermercati era costituito da infinite variazioni di pane bianco in cassetta a fette.

Quindi non c'è da sorprendersi che l'industria farmaceutica spenda di più nel marketing che in ricerca.

Ma in quale modo l'industria convince i prescrittori ad usare questi nuovi prodotti piuttosto che quelli già esistenti, che sono alternative meno costose? Una strategia comune è quella di commissionare numerosi piccoli progetti di ricerca che valutano se i nuovi farmaci siano meglio che non fare nessun trattamento, mentre ci si guarda bene dal fare ricerche per capire se i nuovi farmaci siano migliori di quelli già esistenti. È triste dover constatare come l'industria abbia poche difficoltà a trovare medici disponibili ad arruolare i propri pazienti in queste imprese infruttuose. Gli stessi medici spesso finiscono con il promuovere i prodotti studiati in questo modo.⁸⁹ Le autorità responsabili della registrazione dei farmaci spesso ci mettono del loro a peggiorare le cose, sostenendo che i nuovi farmaci dovrebbero essere confrontati con il placebo piuttosto che con trattamenti efficaci già esistenti.

I commenti su riviste mediche prestigiose, come *The Lancet*⁹⁰, hanno appuntato l'attenzione sugli incentivi perversi che attualmente

L'IMPATTO DEI FARMACI 'ME-TOO' IN CANADA

In British Columbia la maggior parte dell'incremento (80%) della spesa farmaceutica, fra il 1996 e il 2003, è spiegato dall'uso di nuovi farmaci brevettati che non offrono sostanziali miglioramenti rispetto alle alternative meno costose, già disponibili prima del 1990. L'aumento della spesa dovuta all'uso di questi farmaci me-too, che hanno prezzi superiori ai farmaci concorrenti già sperimentati nel passato, meriterebbe una valutazione molto rigorosa. Approcci nella definizione dei prezzi dei farmaci come quello adottato in Nuova Zelanda potrebbero permettere dei risparmi utilizzabili per altri bisogni sanitari. Ad esempio, si sarebbero potuti risparmiare 350 milioni di dollari (il 26% del totale della spesa dei farmaci prescrivibili), se la metà dei farmaci me-too consumati nel 2003 avesse avuto un prezzo competitivo rispetto ai vecchi farmaci alternativi. Questi risparmi potrebbero servire a pagare gli stipendi a più di mille nuovi medici.

Dato che la lista dei primi 20 farmaci nelle vendite a livello mondiale include nuove versioni brevettate in categorie già da tempo note ... i farmaci me-too probabilmente sono responsabili degli andamenti della spesa nella maggior parte delle nazioni sviluppate.

Morgan SG, Bassett KL, Wright JM, et al. 'Breakthrough' drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. *British Medical Journal* 2005; 331: 815-6

guidano alcuni dei soggetti coinvolti nella ricerca clinica e sui sempre più numerosi rapporti poco trasparenti tra l'università e l'industria. Una editorialista sul *New England Journal of Medicine*⁹¹ si chiese schiettamente: 'La medicina accademica è in vendita?'

Tuttavia, nel mondo della ricerca biomedica le priorità commerciali non sono le uniche influenze perverse che allontanano l'attenzione dagli interessi prioritari dei pazienti. Molti, nelle università e nelle organizzazioni che finanziano la ricerca, ritengono che i miglioramenti nella salute giungeranno dai tentativi di chiarire i meccanismi di base della medicina. Così continuano a fare ricerca nei laboratori e sugli animali. Sebbene la ricerca di base sia indubbiamente necessaria, ci sono poche prove a sostegno dell'importanza che le viene acriticamente attribuita^{92,93} La conseguenza è stata una proliferazione massiccia di ricerche di laboratorio, che non sono state valutate in modo appropriato per verificare quanto fossero rilevanti per i pazienti.

Una ragione di questa distorsione è la campagna promozionale sorta intorno ai miglioramenti clinici che la ricerca di base potrebbe offrire. Per esempio, cinquant'anni dopo la scoperta della struttura del DNA è ancora assordante il clamore delle notizie sui potenziali benefici che potrebbero derivarne per l'assistenza sanitaria.

Come ha osservato un genetista, 'per vent'anni i genetisti hanno fatto un sacco di promesse sui risultati che avrebbero potuto ottenere. Pochi sono stati raggiunti e alcuni non lo saranno mai.'⁹⁴ Se si vuole essere onesti bisogna riconoscere che non esistono scorciatoie credibili rispetto alla necessità di ricerche ben disegnate sui pazienti se si vogliono sperimentare le ipotesi terapeutiche derivate dalla ricerca di base. E, troppo spesso, a queste teorie non fa seguito la verifica della loro rilevanza per i pazienti. Più di dieci anni dopo che i ricercatori avevano identificato il difetto genetico alla base della fibrosi cistica, le persone affette da questa malattia si stanno ancora chiedendo quando vedranno le ricadute positive di questa scoperta sulla loro salute (vedi Capitolo 2).

UNA RICERCA MIGLIORE

Anche quando la ricerca potrebbe sembrare rilevante per i malati, i ricercatori sembrano trascurare le preoccupazioni dei pazienti, se si guarda al modo in cui disegnano i loro studi. Non si può non citare a

RISCHIOSI, AMBIGUI E INGANNEVOLI?

In uno spiritoso articolo per l'edizione natalizia del *British Medical Journal*, due ricercatori hanno creato un'azienda di imbrogli chiamata HARLOT SpA (ndt: in italiano letteralmente: "Meretrice SpA") per fornire una serie di servizi ai finanziatori degli studi clinici. Per esempio.

'Possiamo garantire buoni risultati alle aziende produttrici di rischiosi farmaci e dispositivi medici che stanno cercando di aumentare le quote di mercato, alle associazioni di operatori sanitari che vogliono aumentare la domanda per i loro inutili servizi diagnostici e terapeutici e ai dipartimenti sanitari locali e nazionali che stanno cercando di implementare politiche per la salute irrazionali e autoreferenziali ... per ingannevoli farmaci "me too" ... [il nostro gruppo del E-Zee-Me-Too Protocol] può garantirvi un risultato positivo [purché il vostro farmaco non sia troppo peggiore rispetto ad un sorso di tripla acqua distillata].'

Con grande stupore, gli autori ricevettero alcune domande apparentemente serie sul meraviglioso portafoglio della HARLOT SpA.

Sackett DL, Oxman AD. HARLOT plc: an amalgamation of the world's two oldest professions. *British Medical Journal* 2003; 327: 1442-5

questo proposito uno studio nel quale ad alcuni specialisti nella cura del cancro dei polmoni fu chiesto di mettersi al posto dei pazienti e di considerare se avrebbero acconsentito a partecipare ad uno dei sei studi su tale malattia per cui potevano essere eleggibili come pazienti. Tra il 36 e l'89 per cento di loro disse che non avrebbe partecipato – presumibilmente perché non pensava che le domande, cui si voleva rispondere nelle ricerche fossero abbastanza importanti.⁹⁵

In modo simile, negli studi clinici sulla psoriasi – una malattia della pelle cronica e disabilitante, che colpisce circa 2 persone su cento in Gran Bretagna – gli interessi dei pazienti sono stati scarsamente rappresentati. La *Psoriasis Association* notò che, in molti studi, i ricercatori, per valutare gli effetti dei diversi trattamenti, continuavano ad usare un sistema di valutazione ampiamente screditato. Uno dei difetti di questo sistema era di concentrarsi su misure quali l'area totale della pelle malata e lo spessore delle lesioni, mentre i pazienti, non sorprendentemente, erano più preoccupati

dalle lesioni sulla faccia, sul palmo delle mani, sulle piante dei piedi e sui genitali.⁹⁶

Ma ci sono segni di un miglioramento di questo stato di cose a distanza di quasi vent'anni dall'editoriale del *British Medical Journal* che aveva denunciato la cattiva qualità di molta ricerca biomedica? Fortunatamente sì. Stimolati dai tanti studi sui limiti qualitativi di molti studi clinici, sono stati sviluppati e applicati criteri per la descrizione degli stessi (vedi Capitolo 3). Questi criteri rendono esplicito, ad esempio, l'esatto numero di pazienti invitati a partecipare allo studio, il numero di quelli che hanno declinato l'invito e i risultati, rispetto ai vari gruppi di trattamento, così come definiti all'inizio dello studio. Ma c'è ancora molta strada da fare per migliorare: (a) scegliendo con attenzione le domande a cui dare una risposta con la ricerca; (b) definendo il modo in cui le domande sono formulate per assicurare che vengano effettivamente valutati quegli esiti clinici ritenuti importanti dai malati e (c) che le informazioni siano rese disponibili ai pazienti.

Solo molto tardi alcuni ricercatori hanno cominciato a capire l'importanza di lavorare con i malati, i familiari e il pubblico, per valorizzare la loro esperienza sulla malattia e sull'assistenza. Gli esperti in scienze sociali sono sempre più spesso parte integrante dei gruppi di ricerca che valutano i trattamenti. Sono stati così sviluppati metodi formali per esplorare questi aspetti delle malattie e sono state introdotte nuove forme di integrazione di queste prove con gli approcci

I PAZIENTI CON PSORIASI SONO MAL SERVITI DALLA RICERCA

Pochi studi hanno confrontato diverse opzioni o hanno guardato ai risultati del trattamento di lungo termine. La durata degli studi è, in modo non convincente, troppo breve per una malattia cronica che potenzialmente dura tutta la vita. Quello che ci sembra di sapere in modo attendibile è soltanto che le nostre cure sono un po' meglio del non far nulla. È chiaro che i ricercatori hanno totalmente ignorato l'esperienza dei pazienti, i loro punti di vista, le preferenze o i motivi di soddisfazione.

Jobling R. Therapeutic research into psoriasis: patients' perspectives, priorities and interests. In:

Rawlins M, Littlejohns P, a cura di. Delivering quality in the NHS 2005
Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd, pp. 53-56

tradizionali. Se i pazienti sono invitati a partecipare ad uno studio clinico dove le domande sono state definite in collaborazione con i ricercatori essi saranno più disponibili a sacrificarsi al fine di contribuire alla riduzione dell'incertezza.^{97, 98, 99, 100, 101, 102} Per esplorare la fattibilità e accettabilità di un nuovo studio potrebbe essere utile condurre studi preliminari con gruppi di pazienti. Queste ricerche potrebbero far luce sui problemi dei disegni di studio, aiutare a definire quali sono gli esiti più rilevanti e perfino suggerire che l'idea non debba avere un seguito. Questo potrebbe far risparmiare molto tempo, denaro e delusioni. Alcune interessanti lezioni ci sono date dal lavoro di preparazione condotto per uno studio clinico che coinvolgeva uomini affetti da cancro localizzato della prostata (vedi Capitolo 7). Gli studi preliminari avevano rivelato come il disegno della ricerca potesse essere migliorato attraverso un'attenta considerazione dei termini utilizzati dai clinici per descrivere lo scopo dello studio e le opzioni di trattamento. Quando il cancro non ha ancora superato la stessa ghiandola prostatica, l'incertezza principale riguarda se sia preferibile monitorare in modo regolare il paziente o suggerirgli la terapia chirurgica o la radioterapia. Sappiamo che molti uomini anziani deceduti a causa di malattie cardiache, ictus o altre cause avevano tumori localizzati della prostata che non avevano mai creato loro problemi di salute. Già nella fase preparatoria di questi studi è emerso che i clinici avevano difficoltà a discutere le incertezze sull'utilità del trattamento in assenza di sintomi. In modo simile, dallo studio è emerso che essi avevano anche difficoltà nel descrivere le opzioni di trattamento in modo imparziale.

I clinici usano inconsapevolmente parole che vengono mal interpretate dai pazienti. Per esempio, quando descrivono il braccio dello studio sottoposto solo a monitoraggio spesso usano la frase 'vigile attesa'. I pazienti tendono a interpretare questo come un 'non trattamento', come se i medici 'guardassero mentre io muoio'. Di conseguenza, i ricercatori sostituirono questo termine con 'monitoraggio attivo', con una descrizione accurata del tipo di assistenza che loro offrono al paziente in questo contesto. Inoltre, per paura che questo braccio dello studio potesse risultare impopolare, i clinici ne parlavano per ultimo. E, involontariamente, creavano disagio suggerendo che c'erano buone probabilità di sopravvivenza oltre i 10 anni. Quello che dicevano era: 'la maggior parte degli uomini con il cancro alla prostata sarà vivo 10 anni più tardi'. Ma questo veniva interpre-

tato, in modo più negativo, come ‘tra 10 anni non pochi non ci saranno più’ piuttosto che ‘la maggior parte degli uomini con cancro alla prostata vive a lungo anche con la malattia’.

Quindi è importante saggiare preliminarmente come certi messaggi vengono percepiti dai pazienti invece di pensare che i ricercatori sappiano già tutto. Questo porta a disegnare modalità di confronto delle opzioni di trattamento accettabili e attuabili. Uno studio accettabile permette di reclutare i pazienti in un minor tempo, identificando gli effetti negativi e positivi del trattamento in modo più rapido per i malati e per coloro che li curano.

LA RICERCA PER LE GIUSTE RAGIONI

Dato che a far la parte del leone nel finanziamento della ricerca biomedica sono gli studi di laboratorio e sugli animali, attualmente c'è crisi nel finanziamento delle ricerche che sono invece mirate a produrre informazioni più immediatamente applicabili ai pazienti.^{103, 104}

Di conseguenza, l'industria farmaceutica vuole avere un ruolo nella decisione su quali domande sugli effetti dei trattamenti dovranno essere studiate. Gli accademici, e le istituzioni in cui lavorano, troppo spesso prendono parte a studi che rispondono a domande legate all'agenda dell'industria, visto che questa può garantire molto denaro per ogni paziente reclutato. Talvolta questi ‘generosi pagamenti’ sono usati per sostenere i fondi istituzionali, ma non infrequentemente ne beneficiano finanziariamente i singoli medici.

Alcuni degli altri sistemi premianti all'interno delle università portano alla conduzione di ricerche fatte per motivi sbagliati. Così come notò l'ex editor del *New England Journal of Medicine*: ‘studi clinici di ampie dimensioni, condotti da più istituzioni, forniscono meno opportunità per essere autori della ricerca rispetto a quelli individuali o di piccoli gruppi’.¹⁰⁵

La paternità dei risultati delle ricerche ha un alto valore nelle università essendo una condizione per la carriera accademica, una misura del successo istituzionale e un motivo di continuità nei finanziamenti. Come risultato, i ricercatori e le istituzioni in cui lavorano guardano ai progetti di ricerca multicentrici e collaborativi, spesso pubblicati con il nome del gruppo, come ad una minaccia al riconoscimento e alla gloria individuale. Così, si continuano a fare studi

gestiti da singoli ricercatori e piccoli gruppi; tali ricerche non sono sufficientemente ampie per dare risultati attendibili che risultino importanti per i pazienti.

In Gran Bretagna il sistema di finanziamento dell'università da parte del governo incoraggia proprio questa tendenza, rinforzando così un sistema che serve gli interessi accademici piuttosto che quelli dei pazienti. Un esperto neurologo, che ha fatto molto per aiutare i pazienti colpiti da ictus, ha tristemente sottolineato: 'attribuire la paternità di una ricerca ai gruppi collaborativi, fatto necessario per riconoscere il contributo delle molte persone coinvolte, impedisce di rendere noto il reale contributo del singolo alla ideazione, disegno e conduzione dello studio clinico randomizzato. Un mio superiore all'università mi punì per non essere stato citato abbastanza; ma da competitivo manager-scienziato della ricerca di base qual era, egli non aveva idea del mio ruolo nello studio, perso come ero nell'insieme del gruppo di lavoro'.¹⁰⁶

La consapevolezza di queste distorsioni nell'agenda della ricerca ci pone interrogativi inquietanti non solo sulla ricerca che è stata fatta e pubblicata, ma anche su quella che non è mai stata condotta. Il 'costo-opportunità' di questa tendenza è chiaro: molte domande sull'effetto dei trattamenti tesi a migliorare la salute non trovano risposta solo perché esse non presentano interessi né per l'industria, né per le università.

Ad esempio, per circa un secolo, è stato controverso il modo in cui controllare le convulsioni nelle donne colpite da eclampsia – una complicazione potenzialmente mortale della gravidanza (vedi Capitolo 5) di cui si stima muoiano circa 50.000 donne ogni anno. Non ci sono interessi commerciali in gioco in questo problema, per due ragioni: (a) molte delle donne che muoiono per questa malattia vivono in Paesi in via di sviluppo, e (b) una delle terapie – il magnesio solfato, già utilizzato nei sali di Epsom – non è appetibile per fini commerciali. Ci sono pochi interessi del mondo accademico in questa controversia, perché potrebbe essere risolta in modo soddisfacente soltanto con uno studio ampio, internazionale e multicentrico – e questo vorrebbe dire che l'identità individuale di ogni ricercatore e istituzione non sarebbe più in primo piano nella appropriata suddivisione dei meriti per il lavoro svolto.

Uno studio che metteva a confronto diversi farmaci per il controllo delle convulsioni nella pre-eclampsia fu alla fine finanziato nel 1990

con fondi pubblici dalla *UK Overseas Development Administration* e dalla Organizzazione Mondiale della Sanità. Questo studio mostrò che il farmaco meno caro era sostanzialmente il più efficace rispetto a tutte le alternative più costose.¹⁰⁷ La relazione finale dello studio contiene un commento eloquente: ‘Dal primo suggerimento (nel 1906) per l’utilizzo del magnesio solfato per le donne affette da eclampsia, all’introduzione del diazepam (nel 1968), è possibile che 33 milioni di donne abbiano avuto un episodio di convulsione dovuto all’eclampsia e che 3 milioni di loro siano morte. Fino al 1987, quando è stata introdotta la fenitoina, è possibile che altre 9 milioni di donne abbiano avuto un episodio convulsivo e che un milione di esse siano morte.’ Chiaramente il prezzo pagato per una distorta definizione delle priorità della ricerca può davvero essere molto elevato.

Alcune volte le revisioni sistematiche degli studi esistenti aiutano a mettere in luce quanto poco si sa sugli effetti dei trattamenti già ampiamente utilizzati e che presentano un modesto interesse commerciale o accademico. Una revisione di questo tipo ha analizzato se gli steroidi, somministrati a persone affette da danno cerebrale in seguito ad un trauma fisico, aumentavano o diminuivano la speranza di sopravvivenza dei malati.

IL MAGNESIO PER LA PREVENZIONE E IL TRATTAMENTO DELL'ECLAMPSIA

Sette anni fa, uno studio che a detta di un commentatore è il più importante studio randomizzato del 20° secolo condotto in campo ostetrico mostrò che, dei tre approcci comunemente utilizzati per controllare le convulsioni nell’eclampsia, il magnesio solfato era il più efficace. Il *Collaborative Eclampsia Trial* costituì una pietra miliare sotto molti punti di vista: la partecipazione allo studio di 1.687 donne e dei loro familiari in 27 ospedali in 9 nazioni in via di sviluppo fu maggiore della partecipazione a tutti i piccoli studi, malamente controllati, condotti nei precedenti 50 anni in quei paesi in cui si verifica soltanto l’1% di tutti i casi di eclampsia a livello mondiale. La pubblicazione finale dello studio ebbe effetti molto importanti nella pratica clinica in Gran Bretagna, uno dei paesi in cui il magnesio solfato non è mai stato molto utilizzato dagli ostetrici. Lo studio è un buon esempio di come la collaborazione tra paesi in via di sviluppo e paesi sviluppati possa portare ad un miglioramento della pratica clinica.

Sheth S, Chalmers I. Magnesium for preventing and treating eclampsia: time for international action. *Lancet* 2002; 359: 1872-3

La revisione, una volta terminata, non fece chiarezza sulla direzione dei risultati.¹⁰⁸ Non aver risolto questa incertezza durante le decine di anni in cui il trattamento è stato usato in centinaia di migliaia di persone ha avuto dei notevoli costi umani. Quando finalmente fu condotto, il necessario studio internazionale collaborativo sugli steroidi rivelò che il trattamento aveva probabilmente ucciso migliaia di pazienti con danno cerebrale.¹⁰⁹ Questo studio incontrò forti resistenze da parte di alcuni ricercatori universitari e dell'industria. Perché? Essi erano stati coinvolti in studi commerciali per valutare l'effetto di nuovi e costosi farmaci – i cosiddetti agenti neuroprotettori – con misure di esito di discutibile importanza per i pazienti e non volevano affrontare una competizione per i partecipanti agli studi clinici.

Questo esempio illustra la cruciale importanza di affrontare domande che non interessino l'industria o le università: non farlo può far danno ai pazienti. Attualmente in Gran Bretagna il finanziamento per la ricerca indipendente dall'industria è inadeguato. Questo è stato riconosciuto dalla Commissione Speciale per la Salute (*Select Committee on Health*) della Camera dei Comuni¹¹⁰ e ha avuto come riflesso la creazione del *Clinical Research Collaboration* britannico (www.ukcrc.org), di nuove strategie nell'ambito del *Medical Research Council*,¹¹¹ del *NHS Research and Development Programme*,¹¹² e di alcune fondazioni a sostegno della ricerca medica. Rimane da vedere come questi nuovi progetti risponderanno alle domande irrisolte dei pazienti e dei medici sugli effetti del trattamento.

In Italia, la promozione della ricerca indipendente rappresenta uno dei compiti e degli obiettivi strategici che sono stati attribuiti alla Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). È stato infatti istituito un fondo alimentato dal contributo pari al 5% delle spese promozionali sostenute ogni anno dalle aziende farmaceutiche. Una quota parte di queste risorse deve essere destinata alla realizzazione di ricerche sull'uso dei farmaci ed in particolare di sperimentazioni cliniche che mettano a confronto l'efficacia e la sicurezza di medicinali differenti. Il Programma di Ricerca Indipendente sul Farmaco dell'AIFA mira a sostenere quegli studi in grado di fornire risposte utili ai medici ed ai pazienti in quelle aree nelle quali esiste ancora incertezza sul profilo beneficio/rischio degli interventi farmacologici e dove non esiste un interesse ad investire da parte dell'industria farmaceutica.

Nei primi due anni di attività (2005 e 2006), i bandi dell'AIFA hanno permesso di avviare studi nel campo delle malattie rare, del confronto diretto tra specifici trattamenti in patologie comuni (oncologia, cardiovascolare, ecc.) e in aree terapeutiche tradizionalmente trascurate dalla ricerca commerciale (area pediatrica e neonatologica, pazienti anziani, pazienti non classificabili nelle comuni patologie in area di salute mentale, neurologia, ecc.).

L'AIFA è l'unica, tra le agenzie regolatorie europee, che si assume la responsabilità non solo di regolare e controllare il mercato del farmaco a tutela dei cittadini, ma anche di contribuire a chiarire l'incertezza che esiste in molte aree grigie della medicina.

Il Programma di Ricerca Indipendente sul Farmaco adotta un sistema di valutazione molto rigoroso e in linea con i meccanismi di valutazione scientifica internazionale e prevede anche – nell'imminenza dell'emanazione dei bandi annuali di ricerca – una fase di consultazione della comunità scientifica e del SSN. Tutti coloro che vogliono farlo possono contribuire con idee e proposte utilizzando un apposito spazio aperto al pubblico sul sito AIFA. Si tratta di un primo importante passo verso una maggiore trasparenza nella definizione della ricerca che rappresenta un tema ancora molto trascurato nel nostro Paese (nota del Curatore dell'edizione italiana).

Un'altra ragione per affrontare questi problemi irrisolti è quella di assicurarsi che non vengano sprecate le preziose risorse disponibili per l'assistenza sanitaria. Ad esempio, l'albumina umana in soluzione, somministrata per via endovenosa, fu introdotta nel 1940 come terapia d'urgenza negli ustionati e in altri pazienti critici. La teoria suggeriva che l'albumina avrebbe dovuto ridurre il rischio di morte. Sorprendentemente, essa non venne sottoposta ad indagini accurate fino agli anni '90. A quel punto, una revisione sistematica degli studi controllati avrebbe potuto dimostrare che non c'erano prove che l'albumina umana in soluzione riducesse il rischio di morte. Quello che la revisione mostrò, nella realtà, era che se l'albumina aveva qualche effetto sul rischio di morte, questo era di aumentarlo.¹¹³

I risultati di questa revisione indussero i medici in Australia e in Nuova Zelanda ad associarsi per condurre il primo studio accurato e sufficientemente ampio fra la soluzione di albumina umana e la soluzione salina (acqua salata), un'alternativa usata in rianimazione.¹¹⁴ Questo studio – che avrebbe dovuto essere condotto almeno mezzo

secolo prima – potrebbe non trovare prove che l’albumina sia migliore di una semplice soluzione fisiologica. Poiché l’albumina è venti volte più costosa rispetto alla soluzione fisiologica, una quantità enorme di risorse per l’assistenza sanitaria in tutto il mondo potrebbe essere stata sprecata negli ultimi 50 anni.

MESSAGGI CHIAVE

- Molta ricerca è scadente e viene condotta per motivi sbagliati
- L’industria e le università hanno importanti responsabilità nella distorsione dell’agenda della ricerca
- Spesso non vengono affrontate domande di grande importanza per i pazienti.

7 • MIGLIORARE QUALITÀ E RILEVANZA DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE È INTERESSE DI TUTTI

Nel capitolo precedente abbiamo visto quanto tempo, fatica e denaro possono andare sprecati a causa della ricerca inutile o di cattiva qualità sugli effetti dei trattamenti – ricerca che non risponde, e mai lo farà, a domande di interesse per i pazienti. Abbiamo anche evidenziato alcuni dei problemi che possono impedire un costante progresso nell'individuazione delle reali incertezze che affliggono la messa a punto di terapie sempre più efficaci.

Nel Capitolo 1 abbiamo descritto come alcuni nuovi trattamenti hanno avuto inaspettati effetti dannosi, mentre gli effetti sperati di altri non si sono realizzati, mentre nel Capitolo 2 abbiamo messo in luce il fatto che molti trattamenti e test di screening usati comunemente non sono stati adeguatamente valutati. Nel Capitolo 3 abbia-

DIRADARE LA NEBBIA DELL'INCERTEZZA

Solo quando le persone comprenderanno finalmente quante poche siano le conoscenze affidabili, avranno la motivazione per essere coinvolte in modo attivo nella determinazione delle priorità dell'agenda della ricerca. Alla fine, il miglioramento delle cure cliniche e degli esiti giungerà dalla conduzione del giusto tipo di ricerca, ricerca che è importante nel mondo reale, come richiesto nella recentemente costituita *James Lind Alliance*. Chiarire le incertezze e informarne i pazienti è la strategia chiave per migliorare l'assistenza sanitaria e diradare la nebbia dalla pratica della medicina.

Djulgovic B. Lifting the fog of uncertainty from the practice of medicine
British Medical Journal 2004; 329: 1419-20

mo descritto le basi per sperimentare correttamente i trattamenti, enfatizzando l'importanza del porre attenzione a ridurre i potenziali errori sistematici e di tenere in considerazione il ruolo del caso. Nel Capitolo 4 abbiamo descritto alcune delle numerose incertezze che pervadono quasi ogni aspetto dell'assistenza sanitaria e nel Capitolo 5 sono state discusse le differenze chiave tra la ricerca buona, quella cattiva e quella inutile nell'ambito degli effetti dei trattamenti. Nel Capitolo 6 abbiamo rimarcato quanta della ricerca che viene condotta sia distorta da interessi commerciali e accademici e manchi di affrontare argomenti che farebbero probabilmente una reale differenza per il benessere dei cittadini. Speriamo di avervi convinto che la miglior sperimentazione clinica nel futuro dovrebbe venire programmata attraverso collaborazioni fra ricercatori e malati.

Cosa possono fare i pazienti per migliorare la ricerca – sia nella fase di identificazione delle domande sia in quella di realizzazione vera e propria degli studi? Nel Capitolo 6 abbiamo descritto come alcuni ricercatori di Bristol, lavorando con *focus group* di pazienti, reumatologi, fisioterapisti e medici di medicina generale, hanno iden-

LA SCELTA DEI PAZIENTI: DAVIDE E GOLIA

Chi ha il potere di valutare se i quesiti della ricerca si concentrano sui più importanti bisogni dei pazienti, in tutta la loro sofferenza e complessità? Perché le domande più rilevanti non vengono poste? Chi oggi decide quali siano le domande da affrontare? Chi lo dovrebbe fare? Chi deve definire le priorità? Sono i pazienti ad avere le migliori capacità di identificare gli argomenti di salute per loro più rilevanti e di far conoscere ciò che pensano del loro benessere, dell'assistenza, della qualità e della durata della vita. I pazienti rappresentano Davide e devono combattere sia contro i Golia dell'industria farmaceutica, cui servono prove per i prodotti destinati al mercato e per fare profitti, sia contro i ricercatori che sono spinti dalla curiosità, dalla necessità di assicurarsi dei finanziamenti per la ricerca, dai riconoscimenti professionali e dagli avanzamenti di carriera. Il profitto, l'indagine scientifica, i soldi dei finanziamenti e le pubblicazioni delle ricerche sono accettabili solo se lo scopo ultimo è il bene dei pazienti. I pazienti e le organizzazioni indipendenti che sostengono la ricerca di buona qualità dovrebbero preparare la loro fionda, scegliere con cura la pietra, prendere bene la mira e vincere.

tificato le discrepanze tra la ricerca che è stata condotta nell'osteoartrite del ginocchio e che cosa era richiesto dai malati e dalle persone che li curavano. I clinici e i pazienti erano chiaramente stanchi della ricerca sui farmaci. Piuttosto desideravano una valutazione di altri interventi: fisioterapia e chirurgia; strategie di formazione e adattamento.¹¹⁵ Lo studio di Bristol ha mostrato come una discussione facilitata fra gruppi di pazienti e operatori sanitari possa rivelare le loro priorità e quali incertezze sugli effetti dei trattamenti siano per loro più importanti e debbano essere affrontate.

Ma la voce dei pazienti e dell'opinione pubblica conta realmente nella conduzione della ricerca in sanità? Fortunatamente, il mondo della medicina che in passato era chiuso ora sta aprendo le sue porte per far entrare nuove idee e soggetti prima esclusi. Il paternalismo è in continua diminuzione. C'è un crescente sostegno all'idea del coinvolgimento dei pazienti come *partner* nei processi di ricerca. Si stanno accumulando prove attraverso ricerche,¹¹⁶ revisioni sistematiche di studi¹¹⁷ e da singoli studi¹¹⁸ che il coinvolgimento dei pazienti e del pubblico può contribuire a migliorare la sperimentazione clinica. Le esperienze dei malati possono far crescere il confronto e aumentare la consapevolezza. La loro esperienza diretta può dare un prezioso contributo sul modo in cui le persone reagiscono alle malattie e come questo influisca sulle scelte dei trattamenti.

Il ruolo del malato sta evolvendo¹¹⁹ per favorire lo sviluppo di metodologie diverse che permettano ai pazienti e ai cittadini di lavorare con gli operatori sanitari, al fine di migliorare la valutazione degli interventi sanitari. Questo riguarda potenzialmente tutte le fasi della ricerca:

- la formulazione delle domande da affrontare
- il disegno degli studi, inclusa la scelta degli esiti clinici che sono importanti
- la gestione dei progetti
- lo sviluppo di strumenti per l'informazione dei pazienti
- l'analisi e interpretazione dei risultati e la loro disseminazione e implementazione.

Come si è giunti a questo? Nel Capitolo 2 abbiamo mostrato, ad esempio, come gli eccessi dei trattamenti imposti in passato alle donne sofferenti di cancro della mammella portarono a mettere in discussione consolidate pratiche assistenziali ed a cambiamenti, otte-

CHI SCEGLIE?

In termini di coinvolgimento nel prendere decisioni ('chi sceglie'), i pazienti preferiscono una situazione nella quale loro contribuiscano, ma non siano lasciati come unici responsabili delle decisioni da prendere (modello condiviso). La situazione meno gradita si verifica quando i medici decidono da soli (modello paternalistico).

Thornton H, Edwards A, Elwyn G.
Evolving the multiple roles of 'patients' in health-care research:
Reflections after involvement in a trial of shared decision-making.
Health Expectations 2003; 6: 189-97

nuti grazie ad una nuova generazione di ricercatori clinici e alle pazienti. Medici e malate collaborarono per assicurare che le prove della ricerca rispondessero sia a rigorosi standard scientifici sia alle necessità delle donne. Quando le donne hanno messo in discussione la pratica della mastectomia radicale hanno voluto segnalare che erano preoccupate di qualcosa di più della sola eradicazione della malattia: loro chiedevano un'informazione sulla strategia impiegata per convivere con la malattia.

Oggi, ci si sta allontanando dal modello dei clinici che impongono ai pazienti di subire trattamenti e partecipare passivamente a ricerche. Non è più accettabile che si misuri il 'successo' attraverso l'aderenza incondizionata dei malati al trattamento prescritto. Un modo migliore per erogare delle terapie, che i pazienti ritengono importanti e rilevanti per la loro cura, è incoraggiare una partecipazione condivisa nell'assunzione di decisioni, nell'assumere i farmaci e nello sperimentare gli interventi di altro tipo.

I PAZIENTI HANNO BISOGNO DI INFORMAZIONI

I pazienti che collaborano all'assistenza devono poter accedere a informazioni comprensibili e di buona qualità – sia nell'ambito di una relazione faccia a faccia durante una visita, sia quando debbano decidere se partecipare ad uno studio, sia quando entrino a far parte di gruppi di ricerca. Se ciò non avviene, le prospettive di un dialogo costruttivo e di un reale coinvolgimento del paziente sono scarse.

I pazienti si lamentano sistematicamente della mancanza di informazioni. Sebbene alcuni preferiscano non avere notizie dettagliate sulla loro malattia e sulle opzioni terapeutiche, e lasciano queste cose completamente nelle mani di chi li ha presi in carico, molti desidererebbero saperne di più. In particolare molti pazienti vorrebbero sapere e comprendere come il trattamento al quale si stanno sottoponendo influirà sulla loro persona. Chiarezza e trasparenza sono essenziali. Hanno bisogno di garanzie sul fatto che tutti sappiano quali sperimentazioni sono in corso; che i risultati, sia positivi sia negativi, siano pubblicati; che siano disponibili revisioni sistematiche di tutti gli studi rilevanti e che siano tenute aggiornate; e che gli eventi avversi non vengano tenuti nascosti. Chiaramente i pazienti vogliono che i ricercatori sappiano tutto ciò che è già stato fatto prima di imbarcarsi in una nuova ricerca: come abbiamo sottolineato nei capitoli iniziali, i pazienti sono stati penalizzati quando i ricercatori non si sono preoccupati di conoscere e valutare che cosa era stato fatto in precedenza.

Uno dei primi esempi di sostegno e coinvolgimento diretto dei pazienti in uno studio valutativo riguarda l'introduzione del prelievo dei villi coriali negli anni '80. Il prelievo dei villi coriali è un modo di far diagnosi di anomalie fetali nelle fasi iniziali della gravidanza, prima di quanto sia possibile fare con l'amniocentesi. Nonostante la possibilità che la nuova tecnica potesse aumentare il numero di aborti rispetto all'amniocentesi, si è cominciato a praticarla nelle donne ad alto rischio (1 ogni 4) di avere un feto con una grave malattia del sangue ereditaria. Per queste donne e le loro famiglie, la volontà di evitare di mettere al mondo un bambino che avrebbe sofferto e sarebbe morto precocemente era più forte del rischio potenziale che la nuova tecnica potesse provocare l'aborto di un feto normale.

Tuttavia, il bilancio fra benefici e rischi era molto diverso per altre donne che avevano, ad esempio, probabilità inferiori di avere un feto malato – comprese ad esempio fra 1 ogni 50 e 1 ogni 200. Per loro era importante sapere se il test più invasivo – il prelievo dei villi coriali – aumentasse davvero il rischio di aborto o di qualche altro problema rispetto all'amniocentesi. Di conseguenza, il *Medical Research Council* avviò uno studio internazionale per affrontare questi quesiti. Questa iniziativa fu ampiamente supportata dalla stampa. In Gran Bretagna, ad esempio, molti giornalisti plaudirono al disegno della ricerca ed enfatizzarono l'importanza di una valutazione accurata

UN VIAGGIO NELL'INCERTEZZA

Ad un medico ricercatore, fu detto che alcuni dei risultati degli esami del sangue, cui si era sottoposto in seguito ad un episodio di mal di schiena, non erano perfettamente chiari e che c'era qualcosa di cui preoccuparsi. Negli anni successivi, divenne chiara la diagnosi di un tipo di tumore del sangue (mieloma). Ecco le sue riflessioni alla luce delle incertezze di fronte alle quali si è trovato:

‘Cosa ho imparato? Anzitutto che nelle vesti di paziente ho avuto conferma delle idee per le quali ho combattuto durante la mia carriera professionale. I risultati della ricerca dovrebbero essere facilmente accessibili alle persone che ne hanno bisogno per decidere della loro salute. Il ritardo nella valutazione congiunta dei quattro studi randomizzati che dovevano valutare l'utilità del doppio trapianto autologo di midollo (una terapia a cui ho deciso di sottopormi) mi sembra un esempio calzante. Perché sono stato costretto a prendere la mia decisione sapendo che quest'informazione c'era da qualche parte, ma non era disponibile? Il ritardo era dovuto al fatto che i risultati erano meno interessanti del previsto? O perché nel campo, in continua evoluzione, della ricerca sul mieloma ci sono nuove teorie (o farmaci) cui interessarsi? Per quanto ancora potremo tollerare questo comportamento dei ricercatori, che volano sul fiore successivo ben prima di aver finito di ricavare tutto ciò che è disponibile in quello precedente? Sfortunatamente, questo è possibile in un mondo dove la ricerca clinica è ormai dominata da interessi commerciali. Come paziente, ti meravigli di come i (noi) ricercatori dimentichiamo in fretta il principio secondo cui la priorità dovrebbe essere la collaborazione per formulare ipotesi migliori e non la competizione.’

Liberati A. An unfinished trip through uncertainties.
British Medical Journal 2004; 328: 531

prima di decidere se nuove tecniche mediche dovessero essere adottate più diffusamente.

Un esempio di consiglio irresponsabile venne peraltro offerto da un clinico in una lettera al quotidiano *The Guardian*, secondo cui le donne avrebbero dovuto immediatamente chiedere la nuova, e inadeguatamente sperimentata, procedura. Questo provocò una severa risposta della coordinatrice della *Maternity Alliance*, un'organizzazione che coordina diverse associazioni di donne e di pazienti. Essa difese con forza la necessità che lo studio venisse condotto e che vi fosse un'ampia partecipazione.

SUPPORTARE LA NECESSITÀ DI UNO STUDIO

Le donne hanno da tempo compreso che l'efficacia e la sicurezza di nuove tecniche, come l'ecografia, dovrebbero essere valutate prima di essere offerte nella pratica di routine alle donne incinte. Bisogna complimentarsi con il *Medical Research Council* per aver dato vita ad uno studio controllato e randomizzato per valutare i vantaggi e gli svantaggi della tecnica in termini di perdita fetale, effetti collaterali per la mamma ed effetti a breve e lungo termine per il feto.

Maternity Alliance Co-ordinator, citato in Chalmers I.
Minimising harm and maximising benefit during innovation in healthcare:
controlled or uncontrolled experimentation? *Birth* 1986; 13: 155-64

In quella che, probabilmente per quel periodo, fu una spinta senza precedenti alla promozione di uno studio randomizzato, un gruppo di pressione laico, l'*Association for Improvement in the Maternity Services*, coordinò un incontro tra organizzazioni di volontari e di gruppi di pazienti per incoraggiarli a fornire un pubblico supporto alle proposte del *Medical Research Council*. Alcuni rappresentanti di questi gruppi prepararono un opuscolo informativo per i potenziali partecipanti allo studio, che esplicitava come sette organizzazioni laiche avessero formalmente e pubblicamente appoggiato la ricerca. È importante sottolineare che questi gruppi concordarono che la nuova tecnica venisse offerta solo a donne partecipanti allo studio, a meno che non avessero già concepito un bambino affetto da danni genetici.¹²⁰

I primi gruppi di donne attive nel campo del tumore della mammella si resero conto che avrebbero dovuto cambiare la situazione esistente e che per farlo avevano bisogno di informazioni accurate. Per prima cosa, cominciarono a formare se stesse, così da essere più efficaci. Poi cominciarono a educare gli altri. Ad esempio negli anni '70, Rose Kushner, una scrittrice statunitense e paziente affetta da cancro alla mammella, sfidò la tradizionale relazione autoritaria medico/paziente e la necessità della chirurgia radicale.¹²¹ Scrisse un libro basato sulla sua minuziosa revisione della letteratura sugli effetti della mastectomia radicale. Alla fine del decennio, la sua influenza e reputazione erano tali che venne chiamata a collaborare con il *National Cancer Institute* degli Stati Uniti alla valutazione delle proposte di nuove ricerche.¹²²

PERCHÉ ABBIAMO BISOGNO DI UNO STUDIO DI AMPIE DIMENSIONI PER CONFRONTARE I DUE TEST?

È importante poter fornire, a persone come te, accurate informazioni sui rischi e benefici di ogni test e per ottenere questo obiettivo, abbiamo bisogno di confrontare i due test in modo che i risultati non siano influenzati da fattori diversi. L'unico modo per essere sicuri di raggiungere il risultato, è di chiedere a metà di voi pazienti di ricevere un test e all'altra metà l'altro, lasciando al caso la decisione di chi sarà sottoposto a quale test.

'A prima vista, molte persone trovano un po' strana l'idea di lasciare una decisione così importante al caso: ma in realtà è il modo più scientifico, perché esclude la possibilità di errori sistematici che potrebbero derivare da altri tipi di giudizio. La verità è che, a questo punto, nessuno di noi sa quale sia il test migliore e ciascuno di essi presenta vantaggi e svantaggi. Gli argomenti a favore e contro ciascun test sembrano bilanciati equamente. Se tu, e altri come te, siete d'accordo ad aiutarci, avremo presto molte più informazioni su questi test. Molti ospedali sono coinvolti in questo studio in modo da individuare il più rapidamente possibile quale sia il test migliore.'

Dall'opuscolo informativo per le pazienti, sviluppato dalle organizzazioni delle pazienti per lo studio promosso dal MRC, che confrontava l'amniocentesi con il prelievo dei villi coriali

In Gran Bretagna, l'infelice esperienza di diagnosi di cancro alla mammella indusse Betty Westgate negli anni '70 a dar vita alla *Mastectomy Association*. Questa fu l'antesignana della *Breast Cancer Care*, che è ora una fiorente organizzazione con ramificazioni in Inghilterra, Scozia e Galles.^{123, 124} La *Breast Cancer Care* aiuta migliaia di donne a trovare informazioni e sostegno. Un'altra paziente affetta da cancro, Vicky Clement-Jones, ha creato *CancerBACUP*, una fondazione nazionale che mette a disposizione non soltanto attività di counselling e supporto psicosociale alle pazienti, ma anche informazioni di buona qualità sui trattamenti e sulla ricerca. Ad oggi, *CancerBACUP* con le proprie infermiere specializzate offre questo servizio a circa 50.000 persone ogni anno.

Le persone affette da HIV/AIDS negli Stati Uniti negli ultimi anni '80 hanno costituito un esempio di gruppo eccezionalmente ben informato e organizzato. Si tratta di gruppi politicamente pronti a difendere i loro interessi contro il sistema, che si sono dimostrati

capaci di aprire la strada alla partecipazione dei pazienti nella scelta e disegno degli studi. Questo coinvolgimento è stato fondamentale per incoraggiare la partecipazione agli studi e per disegnare le ricerche in modo flessibile e per arrivare a proporre diverse opzioni di trattamento. Questo esempio è stato seguito in Gran Bretagna, nei primi anni '90, quando un gruppo di pazienti affetti da AIDS è stato coinvolto in studi clinici al *Chelsea and Westminster Hospital* di Londra: i pazienti hanno attivamente collaborato al disegno del protocollo dello studio.¹²⁵

AIUTARE A INFLUENZARE LA FUTURA RICERCA

È essenziale che la ricerca sul cancro tenga conto dei bisogni e degli interessi delle persone che cerca di aiutare. Gli specialisti sono normalmente coscienti del divario che esiste relativamente alle conoscenze disponibili su diagnosi e terapia. I pazienti, le loro famiglie e amici sono tuttavia in grado di identificare altri problemi assistenziali che hanno bisogno di ulteriore ricerca.

CancerBACUP. Understanding cancer research trials (clinical trials).
Londra: CancerBACUP 2003

I "NON ADDETTI AI LAVORI" HANNO CONTRIBUITO A RIPENSARE L'AIDS

La battaglia per la credibilità nella ricerca sull'AIDS si è combattuta su più fronti ed ha coinvolto un numero inusualmente ampio di "attori". E gli interventi di non addetti ai lavori nell'affermazione e valutazione dei risultati scientifici ha aiutato a dare sostanza a cosa si credeva di sapere dell'AIDS – se non altro perché ha fatto riflettere molto su cosa volesse dire essere "un esperto" e un "non addetto ai lavori". In ogni momento c'è in gioco la credibilità di specifiche fonti di conoscenza o dei suoi portavoce. Ma a un livello più profondo, sono in gioco i meccanismi per la valutazione della credibilità: come sono valutati i risultati scientifici e chi prende le decisioni? [Come questo studio mostra,] le discussioni all'interno del mondo scientifico sono, allo stesso tempo, discussioni sulla scienza e sul come dovrebbe essere fatta o chi dovrebbe farla.

Epstein S. Impure science: AIDS, activism and the politics of knowledge.
Londra: University of California Press, 1996

Gli attivisti dell'AIDS hanno dato una scossa positiva ai ricercatori: ciò che alcuni di essi avevano visto come una rovina, causata da gruppi di pazienti organizzati, è stata in realtà una sfida legittima all'interpretazione dell'incertezza che veniva data, unilateralmente, solo da chi conduceva gli studi. Fino ad allora l'approccio dei ricercatori aveva trascurato esiti importanti per i pazienti. D'altra parte, i malati hanno capito i pericoli che giudizi affrettati sugli effetti di nuovi farmaci, con le conseguenti richieste di autorizzazione di nuovi medicinali 'promettenti' per l'AIDS, possono determinare in assenza di un'attenta valutazione. I ricercatori hanno inizialmente obiettato che l'autorizzazione all'uso 'compassionevole' di nuovi farmaci ha semplicemente prolungato l'agonia dell'incertezza per i pazienti attuali e futuri. I malati dal canto loro ribattono che questo è invece servito ad accelerare la comprensione, sia dei pazienti sia dei ricercatori, della necessità di valutazioni controllate, non affrettate, fatte all'interno di studi disegnati con i pazienti, tenendo in considerazione le necessità di entrambe le parti.¹²⁶

Negli anni '90, uno studio sull'AIDS fornì un esempio molto chiaro dell'importanza del coinvolgimento dei pazienti. A quell'epoca era stata da poco introdotta la zidovudina per il trattamento dell'AIDS. Nei pazienti con malattia avanzata c'erano buone prove di un effetto benefico. L'ovvia domanda successiva era se l'uso della zidovudina, nelle prime fasi dell'infezione, potesse ritardare la progressione della malattia e di conseguenza migliorare la sopravvivenza. Furono così intrapresi degli studi, sia negli Stati Uniti sia in Europa, per sperimentare questa possibilità. Lo studio americano venne interrotto precocemente, quando fu riscontrato un possibile ma ancora incerto, effetto positivo. Con la partecipazione attiva ed il consenso delle rappresentanze dei pazienti, e nonostante i risultati americani, lo studio europeo continuò fino a raggiungere una conclusione chiara. Il risultato fu molto diverso: la zidovudina usata nelle fasi precoci dell'infezione non sembrava offrire alcun vantaggio. In questo caso l'unico effetto chiaro del farmaco era rappresentato dai suoi inaspettati effetti collaterali.¹²⁷

Purtroppo, le lezioni tratte dall'esperienza nel campo del HIV/AIDS non sono state trasferite con lo stesso impatto in nessun'altra area con simili problematiche. Le rare malattie causate da prioni – come la versione umana della 'malattia della mucca pazza' – tendono a colpire persone giovani, per cui sono spesso rapidamente fatali. I disperati

RICERCATORI A FAVORE DELLA PARTECIPAZIONE DEI PAZIENTI

Noi incoraggiamo i pazienti e le loro organizzazioni a partecipare alla pianificazione degli studi clinici. Questa partecipazione è probabilmente in grado di assicurare un maggior accordo rispetto agli obiettivi e al disegno dello studio e di rendere consapevoli le persone affette da AIDS dei vantaggi di partecipare agli studi.

Byar DP, Schoenfeld DA, Green SB, et al. Design considerations for AIDS trials.
New England Journal of Medicine 1990; 323: 1343-8

tentativi dei parenti di accedere a farmaci che potrebbero aiutare i pazienti affetti da queste malattie rischiano in realtà di ritardare l'identificazione di terapie più vantaggiose. Il padre di un giovane con la malattia da prioni aveva appreso attraverso internet che un farmaco, mai usato prima negli esseri umani per curare queste malattie, aveva mostrato alcuni effetti positivi in esperimenti su roditori in Giappone. Dal momento che il farmaco non era approvato per l'uso nella malattia umana da prioni (deve essere somministrato direttamente all'interno del cervello e può causarne il sanguinamento), il padre si presentò disperato alla Alta Corte di Giustizia per chiedere che fosse reso disponibile per il figlio. Il giudice concluse che, sebbene l'uso del trattamento 'non potesse essere ricondotto ad un progetto di ricerca, ci sarebbe stata l'opportunità di imparare, per la prima volta, i possibili effetti del PPS (pentosano polisolfato) [il farmaco non autorizzato] sui pazienti con vCJD [in pazienti con la variante Creutzfeldt Jakob, una delle malattie da prioni]'. Le parole del giudice rivelavano una preoccupante incapacità di comprensione; non si rese infatti conto che un esperimento non controllato avrebbe probabilmente ritardato la scoperta di terapie che avrebbero potuto essere di aiuto nella malattia da prioni.¹²⁸ Il magistrato avrebbe potuto pronunciare il suo giudizio condizionandolo alla richiesta di attivazione di un rigoroso protocollo di valutazione dell'andamento della terapia, dei progressi del paziente e di quelli di altri, che in seguito, si presentarono all'Alta Corte per ottenere una simile ordinanza. Se avesse seguito questa strada, ora non saremmo ancora così ignoranti sui possibili effetti di una cura non valutata.

Ancor più di recente, una paziente, affetta da cancro della mammella in stadio iniziale, sfidò la decisione del Servizio Sanitario Nazionale

inglese (NHS) di non garantirle il nuovo farmaco Herceptin (trastuzumab). Il Ministro della Salute intervenne e l’NHS dovette cedere. L’Herceptin sembra dare benefici in alcune pazienti con malattia avanzata, ma sembra anche causare insufficienza cardiaca. Non è stato ancora sufficientemente sperimentato nelle fasi iniziali della malattia e, alla fine, si potrebbe dimostrare che fa più male che bene. È troppo presto per dire qualcosa di definitivo.¹²⁹

In Italia, la registrazione di Herceptin per l’uso sia nella fase avanzata sia come terapia adiuvante del tumore della mammella è stata salutata con grande entusiasmo dalla comunità oncologica; come accaduto in altri Paesi, sono stati enfatizzati soprattutto i benefici senza tener conto del tempo di osservazione ancora limitato e della possibilità che il rischio di cardiotossicità possa nel tempo mettere in discussione i vantaggi precocemente riscontrati. Anche in questo caso, all’interno del bando AIFA per la ricerca indipendente (vedi pag. 95) sono stati proposti e finanziati studi che hanno l’obiettivo di verificare se trattamenti con dosaggio e durata inferiore sono in grado di mantenere lo stesso beneficio riducendo i rischi per la salute delle pazienti sia con malattia avanzata sia in fase precoce e non ancora metastatica.

Anche in questo caso, è difficile pensare l’industria sarebbe stata interessata a finanziare studi i cui risultati potrebbero veder sensibilmente ridotto l’utile derivante dalla vendita del farmaco (nota del Curatore dell’edizione italiana).

METTERE A REPENTAGLIO LA POSSIBILITÀ DI CONDURRE VALUTAZIONI ACCURATE DEI TRATTAMENTI

Coinvolgere i pazienti nella ricerca non è certamente una panacea. Da uno studio appositamente condotto per meglio conoscere questa problematica sono emerse esperienze molto positive derivanti dal coinvolgimento dei pazienti negli studi clinici. Tuttavia sono stati messi in luce anche alcuni problemi.¹³⁰ Molti di questi sembravano nascere dalla comprensibile scarsa dimestichezza dei pazienti su come la ricerca sia condotta e finanziata.

Uno degli scopi che volevamo raggiungere scrivendo questo libro è aumentare la conoscenza dei principi generali della sperimentazione

dei trattamenti e delle modalità con cui si ottengono prove attendibili sui loro effetti. Speriamo, in questo modo, di poter aiutare i pazienti che desiderano contribuire a migliorare la qualità delle prove. Come abbiamo sottolineato nel Capitolo 3, è di fondamentale importanza dare ai pazienti la consapevolezza di come gli errori sistematici e l'effetto del caso possano essere fuorvianti.

A volte i pazienti possono compromettere la qualità delle sperimentazioni, non avendo compreso e non tenendo in considerazione i principi metodologici generali che devono guidare la conduzione della ricerca. Come il padre del ragazzo con la vCJD, circostanze disperate provocano talvolta sforzi estremi per accedere a cure non sperimentate in modo adeguato, causando più danni che benefici anche a pazienti che stanno morendo. Abbiamo già fatto riferimento al modo in cui i pazienti e i loro rappresentanti fecero pressioni per l'uso 'compassionevole' di nuovi 'promettenti' farmaci per l'AIDS e alle conseguenze che ebbe: un ritardo nell'identificazione di terapie efficaci capaci di modificare esiti clinici rilevanti per i pazienti.

E non è l'unico esempio di questo genere. Nella metà degli anni '90, gli interferoni erano stati introdotti nella cura dei pazienti affetti da forme recidivanti-remittenti di sclerosi multipla, sulla base di prove di efficacia molto deboli. Nel 2001, alcuni ricercatori indipendenti hanno condotto una revisione sistematica delle prove di efficacia derivanti dagli studi clinici controllati su questi farmaci,¹³¹ ciascuno dei quali era stato organizzato e analizzato dalle industrie produttrici. I risultati di questa revisione suggerirono che, benché gli interferoni riducessero un poco la frequenza delle ricadute, non c'erano prove che incidessero sulla progressione della disabilità, così come sulla necessità di adottare dispositivi di deambulazione o la sedia a rotelle.

Poiché il costo annuale del trattamento di ciascun paziente con interferone è di più di € 15.000,00, il *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) – l'organizzazione che valuta il rapporto costo-efficacia dei trattamenti per il National Health Service inglese – concluse che l'uso di questi farmaci, e di un altro chiamato glatiramer, non avrebbe rappresentato un uso responsabile delle risorse limitate disponibili per il servizio pubblico. Molti pazienti con questa malattia disabilitante, e specialmente le organizzazioni che agiscono per loro conto, si sentirono oltraggiati. Erano furiosi che il servizio sanitario nazionale potesse negare dei farmaci che potevano

fornire qualche speranza ai pazienti. Ma c'è da chiedersi se essi colsero pienamente quanto le prove disponibili fossero lontane dall'essere convincenti. Non era facile capire che i risultati dei singoli studi si basavano su pubblicazioni parziali dei risultati, su misure di esito di dubbia rilevanza e su una durata degli studi di soli due-tre anni, per una malattia che generalmente dura invece almeno due decenni.

Il governo cedette a queste pressioni. Il Ministero della Salute ed i produttori svilupparono una strategia decennale per fornire il farmaco. Ma questo ha significato la fine della possibilità di capire se questi farmaci sono utili ai pazienti. Ancor peggio, poiché gli interferoni sono divenuti il trattamento standard per la malattia, gli studi indipendenti mirati a valutare gli approcci alternativi per aiutare i pazienti hanno raggiunto improvvisamente costi proibitivi. Perché? Perché medici e pazienti sostengono che non sarebbe etico confrontare le nuove terapie con il placebo: le nuove terapie devono essere confrontati con il costoso interferone.

Nella sclerosi multipla, dove gli studi sponsorizzati dalle industrie hanno eliminato quasi tutti i progetti di studio indipendenti, il progresso nel trattamento della malattia potrebbe essere in realtà stato impedito – un esito insoddisfacente sotto ogni punto di vista.

C'è un altro importante aspetto di questa triste vicenda – gli enormi interessi economici hanno impedito una sperimentazione adeguata

VALUTARE I FARMACI PER LA SCLEROSI MULTIPLA

1. Il NICE ha annunciato che né l'interferone beta, né il glatiramer possono essere raccomandati per la sclerosi multipla all'interno del NHS.
2. Il Ministero della Salute ha pianificato di rendere disponibili questi farmaci attraverso uno schema di "condivisione del rischio" che è scientificamente sbagliato e non pratico.
3. Gli studi randomizzati suggeriscono che l'azatioprina (che è 20 volte meno costosa) potrebbe essere altrettanto efficace.
4. L'efficacia di lungo periodo di questi farmaci non è nota.
5. I soldi del governo potrebbero essere spesi meglio per finanziare uno studio randomizzato di lungo periodo, che confronti l'interferone beta, oppure il glatiramer, con azatioprina e nessun trattamento.

Sudlow CLM, Counsell CE. Problems with UK government's risk sharing scheme for assessing drugs for multiple sclerosis. *British Medical Journal* 2003; 326: 388-92

degli interferoni nella sclerosi multipla. Le industrie farmaceutiche vendono interferoni e alcuni neurologi e altri clinici sono stati pagati dalle industrie per promuoverli. Non pochi neurologi, poi, usano costose tecniche di *imaging* cerebrale per esaminare i pazienti, sulla base dell'assunto che ciò che vedono in queste immagini sia un modo valido, e vantaggioso per i pazienti, di monitorare la progressione della malattia. Questo approccio è stato fortemente promosso dalle industrie. Nonostante manchino prove sull'utilità di questo tipo di monitoraggio per la progressione della sclerosi multipla, molti neuro-

LE FONDAZIONI E LE ASSOCIAZIONI DI PAZIENTI DOVREBBERO DICHIARARE I LORO POTENZIALI CONFLITTI DI INTERESSI

L'industria farmaceutica non effettua donazioni di denaro alle fondazioni per ragioni altruistiche. In Europa non è permesso fare pubblicità dei farmaci prescrivibili [direttamente] ai pazienti, ma l'industria sa che i gruppi di pazienti possono svolgere una forte attività di *lobby* e hanno il potere di condizionare il governo e il NHS.

I pazienti credono nelle loro associazioni e si aspettano che le informazioni provenienti da esse siano prive di errori e non influenzate dalle fonti che le finanziano. Le fondazioni dovrebbero dichiarare come potenziale conflitto di interessi i finanziamenti che accettano dall'industria. Questo potrebbe permettere ai pazienti di porsi domande sulla indipendenza loro e delle informazioni che forniscono e decidere eventualmente di cercare ulteriori informazioni da altre fonti indipendenti.

Arthritis Care lanciò una campagna per diffondere la prescrizione di un nuovo inibitore delle COX-2 basata su una interpretazione scorretta dei risultati preliminari (a 6 mesi di osservazione) di uno studio che doveva essere valutato ad un anno di follow-up. Non dichiararono che la campagna informativa era finanziata dalle industrie Pharmacia e Pfizer.

L'*Impotence Association* fece una campagna per incoraggiare la maggiore prescrizione di Viagra e anch'essa ricevette finanziamenti dalla Pfizer, il cui logo appare anche sul sito web dell'associazione. L'associazione *Diabetes UK* ricevette circa un milione di sterline da 11 aziende farmaceutiche produttrici di medicinali antidiabetici, ma tutto ciò non è menzionato nel rapporto annuale.

Non dichiarare finanziamenti di tale portata induce le persone a diventare sospettose. Perché non fornire in modo trasparente un quadro vero della realtà? Cosa c'è da nascondere?

logi asseriscono che deve essere utilizzato in tutte le sperimentazioni cliniche che riguardano la cura di questa malattia. Mentre l'industria può sostenere e scaricare sui suoi clienti gli elevati costi di questi esami non validati (circa € 3.000 per esame), tali costi sono un ulteriore ostacolo posto sul cammino di chi vorrebbe vedere studi condotti indipendentemente dall'industria.

Un altro conflitto di interessi, meno noto, lo si riscontra nel rapporto tra queste associazioni e industria farmaceutica. Molte di queste associazioni non hanno grandi mezzi a disposizione, sono basate sul volontariato e hanno pochi finanziamenti indipendenti. I finanziamenti che provengono dalle industrie farmaceutiche e dai progetti sviluppati con esse possono aiutare le associazioni a crescere e ad essere più influenti, ma possono anche distorcere le priorità dei pazienti, inclusa quella della ricerca. Ci sono addirittura casi in cui le organizzazioni dei pazienti sono state create dalle aziende farmaceutiche per spingere i loro prodotti. Una delle industrie produttrici di interferone, che fu successivamente sanzionata dall'Agenzia britannica per il Controllo dei Medicinali, aveva ad esempio dato vita ad un nuovo gruppo di pazienti 'Action for Access' per spingere affinché l'NHS fornisse l'interferone per la sclerosi multipla.^{132, 133} Il messaggio percepito dai gruppi di pazienti come risultato di tutta questa campagna era che gli interferoni erano efficaci ma troppo costosi, mentre il vero problema era rappresentato dai dubbi sull'efficacia del farmaco – in una malattia che per un secolo è stata caratterizzata da false speranze. Anche adesso, quasi 16 anni dopo l'inizio del primo studio sugli interferoni, non ci sono dati significativi di lungo termine sull'efficacia delle cure.

Non soltanto è veramente dubbio che i nuovi farmaci per la sclerosi multipla sortiscano qualche effetto realmente importante per i pazienti, ma sembra piuttosto che vi siano effetti collaterali molto importanti. Negli Stati Uniti, la *Food and Drug Administration* (l'agenzia che valuta se un farmaco può essere messo in commercio, ndr) ha approvato il farmaco biologico Tysabri (natalizumab) sulla base dei dati derivati dopo soli 12 mesi di osservazione. L'impatto di questa decisione straordinaria ha avuto vita breve: le industrie hanno ritirato il loro prodotto dal mercato quando sono stati registrati due casi di una malattia cerebrale mortale molto rara, in un piccolo numero di pazienti che stavano partecipando ad uno studio su questo farmaco. Nonostante questa catastrofe sia stata quasi certamente causa-

ta dal nuovo farmaco (e avrebbe potuto andare peggio se l'uso fosse stato più prolungato) i pazienti e i clinici hanno continuato a farne fortemente richiesta.

La vicenda dell'interferone in Inghilterra illustra in maniera paradigmatica l'importanza per un SSN di poter investire con risorse proprie nella ricerca. In Italia, l'Agenzia italiana del farmaco ha finanziato – nell'ambito del proprio programma di ricerca indipendente di cui parliamo nella nota alla traduzione italiana a pag. 96 – uno studio multicentrico nazionale che mette direttamente a confronto l'efficacia dell'interferone con quella del conosciuto medicinale azatioprina, un farmaco immunosoppressivo di cui era già stata dimostrata l'efficacia in alcuni trial clinici randomizzati condotti negli anni '80 e successivamente in una revisione sistematica disponibile sulla Cochrane Library. Attualmente, questo è l'unico studio in corso a livello internazionale che ha l'obiettivo di valutare se l'interferone beta è davvero un farmaco utile ed efficace nel trattamento della sclerosi multipla rispetto a trattamenti già disponibili, che hanno una più solida dimostrazione di efficacia e che sono assai meno costosi per il SSN (nota del Curatore dell'edizione italiana).

I PASSI DA COMPIERE PER MIGLIORARE LA SPERIMENTAZIONE DELLE TERAPIE

Nelle pagine precedenti ci siamo concentrati sui problemi che potevano derivare dal coinvolgimento dei pazienti nella sperimentazione delle cure e su come, involontariamente, essi potessero mettere a repentaglio la bontà degli studi. Come accade in molti casi le buone intenzioni non garantiscono che si faccia più bene che male. Ci sono chiari esempi dei vantaggi, sia per i ricercatori sia per i pazienti, del lavorare insieme per migliorare la rilevanza ed il disegno degli studi. Molti ricercatori si mettono attivamente alla ricerca di malati disponibili a collaborare.

Un'area appropriata per il lavorare insieme è la ricerca che può migliorare la condivisione delle decisioni e della comunicazione del rischio nella pratica della medicina generale. In uno studio che aveva questo obiettivo i ricercatori ed i pazienti hanno lavorato insieme al suo sviluppo. Per prima cosa hanno fatto una ricerca bibliografica per

LA COLLABORAZIONE TRA RICERCATORI E PAZIENTI PUÒ FORNIRE RECIPROCO VANTAGGIO

Lo studio clinico PRISM, finanziato con fondi pubblici, è uno studio multicentrico randomizzato e controllato condotto in Gran Bretagna che confronta diverse strategie terapeutiche per il morbo di Paget, una malattia delle ossa. La *National Association for the Relief of Paget's Disease* (NARPD) è l'unico gruppo di supporto in Gran Bretagna per coloro che soffrono di questa malattia ed ha lavorato a stretto contatto con il gruppo PRISM fin dall'inizio. Il coinvolgimento del NARPD è parte integrante della conduzione dello studio e per esso sono previsti ruoli specifici: revisione del protocollo; partecipazione al comitato direttivo dello studio e promozione dello studio tra i pazienti sofferenti del morbo di Paget.

Adattato da Langston A, McCallum M, Campbell M, Robertson C, Ralston S
An integrated approach to consumer representation and involvement in a
multicentre randomized controlled trial. *Clinical Trials* 2005; 2:80-7

stabilire quali aspetti del rapporto medico-paziente gli operatori sanitari ritenessero importanti quando i pazienti si presentano per una visita. Poi hanno indagato direttamente i punti di vista dei pazienti, attraverso una serie di *focus group* che coinvolgevano sia i malati sia i cittadini. Hanno infine approfondito i diversi approcci decisionali, la percezione dei pazienti rispetto al loro svolgimento e la disponibilità di informazioni. Sono state utilizzate rigorose metodologie di ricerca per stabilire cosa accomunasse le informazioni pubblicate dai clinici e le priorità dei pazienti.

I pazienti partecipanti ai *focus group* hanno confermato alcuni degli esiti identificati dai ricercatori nelle loro pubblicazioni – ad esempio, cercare attivamente il coinvolgimento dei pazienti e l'accordo fra essi ed i professionisti. Peraltro, i malati hanno identificato anche altri aspetti come importanti: come, ad esempio, la percezione di essere rispettati come attori capaci di fornire un contributo significativo all'assunzione di decisioni. I pazienti e i cittadini intervistati in questi *focus group* hanno anche sottolineato l'importanza di aver accesso a fonti aggiuntive di informazione e di poter avere il supporto di altre figure non mediche, come infermieri, altri professionisti (per esempio psicologi) o volontari e familiari. La continuità delle cure è emersa come un aspetto fortemente valorizzato insieme con l'esplicitazione di una sorta di 'contratto terapeutico' con al centro la possibilità di

L'IMPORTANZA DEL COINVOLGIMENTO DEI PAZIENTI NELLA PIANIFICAZIONE DELLA RICERCA

I ricercatori organizzarono una serie di incontri con gruppi di persone anziane per pensare al disegno di un nuovo studio nel quale si doveva valutare un nuovo trattamento per le persone sofferenti di ictus acuto; la criticità posta al centro della valutazione era che i pazienti, quando sono colpiti dalla malattia, comprensibilmente non possono riferire il loro punto di vista. La ricerca ha portato a concludere che:

- è importante coinvolgere i pazienti nella pianificazione di uno studio sull'ictus
- i commenti dei soggetti non ancora colpiti dall'ictus, e di coloro che li assistono, possono offrire miglioramenti sostanziali nella stesura dei materiali informativi sullo studio
- le persone sostengono diversi approcci al consenso informato in relazione alle differenti condizioni cliniche dei pazienti
- il coinvolgimento dei pazienti potrebbe essere davvero un elemento molto importante per lo sviluppo di nuovi studi clinici randomizzati

Adattato da Koops L, Lindley RI.

Thrombolysis for acute ischemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trials. *British Medical Journal* 2002; 325: 415-7

rinegoziare le decisioni prese sulle cure da intraprendere. È stata anche sottolineata la necessità di poter disporre di materiale informativo ad hoc, come opuscoli ed audiovisivi.¹³⁴

In uno studio condotto per capire meglio il valore di una collaborazione tra ricercatori e pazienti, iniziata già in una fase preparatoria di uno studio, i ricercatori hanno esplorato con i malati, veri e potenziali, alcune delle criticità che sorgono nella sperimentazione di terapie utilizzate in situazioni di emergenza. La terapia per l'ictus in fase acuta, per aver successo, deve essere iniziata il più presto possibile, immediatamente dopo l'insorgere dell'evento. Dal momento che i ricercatori non erano sicuri del miglior modo di procedere hanno chiesto aiuto ai pazienti e a chi li assisteva. Si organizzò così un incontro con un gruppo di pazienti e di operatori sanitari e venne condotto un *focus group* coinvolgendo alcune persone anziane. Come risultato si chiarì cosa era meglio fare ed i pazienti aiutarono i ricercatori a redigere e rivedere gli opuscoli informativi dello studio.

Questa ricerca ha permesso di pianificare uno studio clinico controllato e randomizzato rapidamente approvato dal comitato etico per la ricerca. I partecipanti al *focus group* avevano messo a fuoco i dilemmi etici legati alla necessità di ottenere il consenso informato da persone colpite da una malattia acuta, che potevano trovarsi in stato confusionale o anche in stato d'incoscienza. Sugerirono possibili soluzioni per condurre uno studio con modalità soddisfacenti per tutte le parti coinvolte e apportarono sostanziali miglioramenti nel materiale informativo.¹³⁵

Nel Capitolo 6 abbiamo descritto l'importanza del lavoro preparatorio svolto con i pazienti per uno studio condotto in Gran Bretagna sul cancro localizzato della prostata. I ricercatori volevano confrontare gli effetti del monitoraggio attivo rispetto al trattamento con chirurgia o radioterapia, al fine di ridurre le incertezze legate all'efficacia relativa di questi trattamenti. Chiaramente si tratta di modalità di cura molto diverse tra loro, quindi si poneva il problema di capire come avrebbero reagito, sia i clinici sia i pazienti, alla possibile scelta di una o dell'altra opzione di trattamento. I ricercatori non ebbero difficoltà ad identificare le probabili barriere che i clinici avrebbero dovuto affrontare nel presentare lo studio ai pazienti. Essi ipotizzavano che i pazienti avrebbero trovato difficile decidere se accettare o meno di entrare nello studio, soprattutto in quanto molti avrebbero potuto non essere d'accordo ad essere randomizzati ad uno dei tre bracci d'intervento che presentavano rischi molto diversi di complicanze.

Come soluzione, i ricercatori svilupparono una proposta in due fasi: prima uno studio di fattibilità e poi il successivo utilizzo dei suoi risultati per la conduzione dello studio principale. I risultati di questa prima fase mostrarono che lo studio era fattibile e che molti uomini sarebbero stati d'accordo ad essere reclutati nello studio con tre bracci d'intervento (monitoraggio attivo, chirurgia o radioterapia).¹³⁶

COME COINVOLGERE IL PUBBLICO E I PAZIENTI?

Esistono diverse modalità di coinvolgimento di cittadini e malati nella sperimentazione dell'efficacia dei trattamenti. Come abbiamo già sottolineato altrove, sono proprio i pazienti che dovrebbero farsi promotori di studi una volta che avessero capito i limiti delle cono-

UNA GUIDA ALLA BUONA PRATICA PER IL COINVOLGIMENTO DEI PAZIENTI NELLA RICERCA

I ruoli dei pazienti devono essere decisi di comune accordo dai ricercatori e dagli stessi pazienti coinvolti nella ricerca.

I finanziamenti dei ricercatori devono essere appropriati ai costi del coinvolgimento dei malati nello studio.

I ricercatori devono rispettare le diverse esperienze, competenze e conoscenze dei pazienti.

Ai malati deve essere offerta la formazione ed il supporto personale necessari per migliorare il loro coinvolgimento nella ricerca.

I ricercatori devono essere in possesso delle competenze necessarie al coinvolgimento dei pazienti nel processo di ricerca.

I malati devono essere coinvolti nel decidere le modalità di reclutamento dei partecipanti e tenuti informati sui progressi della ricerca.

Il coinvolgimento dei pazienti deve essere previsto e descritto nei risultati dello studio.

I risultati della ricerca devono essere resi disponibili per i malati in formati e linguaggio tali da poter essere facilmente compresi.

Adattato da Telford R, Boote JD, Cooper CL.

What does it mean to involve consumers successfully in NHS research?

A consensus study. *Health Expectations* 2004; 7:209-20

scenze disponibili e le potenzialità conoscitive che sono offerte da studi ben disegnati e condotti. I ricercatori dovrebbero sapere come poter coinvolgere attivamente i pazienti. In particolare sarebbe opportuno che i ricercatori sapessero in quali fasi è opportuno coinvolgere i malati e in quali no. A seconda dei casi i pazienti possono essere utilmente coinvolti nel disegno di uno studio (laddove si tratti di mettere a fuoco le vere incertezze) o nella disseminazione ed implementazione dei risultati una volta che questi siano stati ottenuti. Non ci sono ruoli rigidi: quale sia più appropriato dipende dalle diverse strategie o approcci di un particolare studio. Come illustrato nella ricerca sul cancro della prostata localizzato e nello studio sulle strategie decisionali condivise, le metodologie sono in continua evoluzione – anche nel corso del progetto stesso.

Una revisione sistematica sull'effetto del coinvolgimento dei pazienti nell'identificazione e nella definizione delle priorità dei possibili argomenti di ricerca è stata pubblicata nel 2004.¹³⁷ Questo

lavoro ha documentato che esiste ormai un bagaglio di esperienza sufficiente nel coinvolgimento dei pazienti tale che si può pensare di lavorare direttamente o indirettamente con il pubblico. Le organizzazioni che finanziano la ricerca ora richiedono spesso che le richieste di finanziamento chiariscano con quali modalità sono coinvolti i cittadini ed i pazienti e consigliano i ricercatori su come imparare a farlo meglio.

Così, complessivamente, il coinvolgimento dei malati e del pubblico sta diventando una realtà. Non possono più essere ignorati o coinvolti puramente come gesto di cortesia. Possono partecipare alla ricerca, fornendo un contributo per migliorare sia la scelta degli argomenti delle ricerche, sia la conduzione degli studi stessi. Poiché, talvolta, i pazienti possono anche involontariamente danneggiare una corretta sperimentazione, si deve fare in modo che essi, lavorando insieme ai ricercatori, permettano di ridurre le incertezze nell'efficacia delle cure a vantaggio di tutti.

MESSAGGI CHIAVE

- Pazienti e ricercatori, lavorando insieme, costituiscono una potente alleanza per ridurre le incertezze sulle cure a vantaggio di tutti.
- I pazienti possono aiutare a meglio finalizzare la ricerca sugli effetti dei trattamenti
- I suggerimenti dei malati possono portare ad una ricerca migliore di migliore qualità
- Involontariamente i pazienti possono talvolta danneggiare la corretta conduzione di una sperimentazione
- Per contribuire efficacemente, i malati hanno bisogno di migliorare le loro conoscenze generali sulla metodologia della ricerca ed avere facile accesso alle informazioni.

8 • IL MANIFESTO PER UNA RIVOLUZIONE

È fuor di dubbio che la ricerca medica ha contribuito al miglioramento della qualità e della durata della vita. Nonostante ciò, chi definisce l'agenda della ricerca – industria ed università – ha fatto pochi sforzi per identificare le priorità dei pazienti, come già abbiamo illustrato in questo libro. Dal momento che la cura della salute sarà sempre inevitabilmente associata ad incertezze più o meno ampie, sarebbe nell'interesse di ciascuno di noi che ad occuparsene fosse il servizio sanitario pubblico. Come pianificare dunque un progetto rivoluzionario in cui diventi un'opportunità affrontare le incertezze della pratica assistenziale quotidiana e in cui la sperimentazione delle cure diventi parte integrante di una buona assistenza sanitaria?

Prima di enunciare il nostro programma per questa rivoluzione, vogliamo darvi un'idea di ciò che speriamo possa verificarsi ogni giorno nel futuro della medicina generale.

IL CASO DEL SIGNOR JONES

Ifor Jones, contadino in pensione nella zona rurale del Galles del Nord a lungo provato da una profonda stanchezza, decide di sottoporsi ad una visita dal suo medico di medicina generale. Ifor, accertatosi che sua figlia potesse accompagnarlo nelle 10 miglia che lo separano dall'ambulatorio, fissa un appuntamento. La dottoressa discute con lui i suoi sintomi, lo visita e gli preleva un campione di sangue che spedisce all'ospedale locale per le analisi. Pochi giorni dopo gli esiti degli esami mostrano che Ifor ha una forma di anemia

dovuta alla carenza di vitamina B12 (anemia perniciosa, vedi Capitolo 4). Il medico gli telefona chiedendogli di ritornare per una visita.

All'incontro successivo la dottoressa spiega ad Ifor che la forma di anemia che lo ha colpito, ora confermata dagli esami del sangue, dovrebbe rispondere molto bene ad iniezioni di vitamina B12, ma lo informa anche che gli esperti sono in disaccordo sulla frequenza delle iniezioni cui sottoporsi: alcuni suggeriscono di farlo ogni tre mesi ed altri più di frequente. Connettendosi alla National Library for Health, la dottoressa mostra ad Ifor sul video del suo computer una revisione sistematica di studi controllati che mettono a diverse frequenze delle iniezioni. Questa conferma che nessuno sa se ci sia maggior sollievo dalla stanchezza con iniezioni più frequenti rispetto ad una ogni tre mesi.

Il computer attira anche la loro attenzione su alcune informazioni per i pazienti riguardanti uno studio controllato che confronta differenti frequenze di iniezioni di vitamina B12 per l'anemia perniciosa. Lo studio è stato intrapreso dal NHS Research and Development Programme, sollecitato dalle domande poste ai servizi deputati a rispondere ai quesiti clinici da parte di medici di medicina generale e pazienti su quale fosse la più appropriata frequenza iniettiva per migliorare i sintomi nelle persone affette da anemia perniciosa. La dottoressa chiede ad Ifor se vuole prendere in considerazione di partecipare allo studio: infatti, anche se scomodo, le visite ambulatoriali mensili potrebbero migliorare più efficacemente i sintomi della malattia.

Infatti, quando medici e pazienti pianificarono lo studio, i secondi furono rassicurati che i loro sintomi più fastidiosi – come la stanchezza – sarebbero stati sempre valutati ad ogni incontro insieme ai consueti esami del sangue per l'anemia perniciosa. Sia ad Ifor che al suo medico sembrò subito che non sarebbe stato complicato partecipare allo studio: non sarebbero state richieste più informazioni di quelle raccolte nel normale monitoraggio dell'impatto del trattamento. E dal momento che i risultati dello studio erano attesi entro un anno, lo stesso Ifor avrebbe potuto giovare dei risultati di queste nuove prove.

La dottoressa chiede quindi ad Ifor se vuole portarsi a casa l'opuscolo informativo per i pazienti e pensarci sopra, ma Ifor decide di entrare subito nello studio. La dottoressa, una volta inseriti i dati di

Ifor in una sezione riservata e protetta da password del sito internet dello studio, viene informata dopo pochi secondi che Ifor è stato randomizzato a ricevere le iniezioni ogni tre mesi.

Da allora ogni trimestre il centro di coordinamento dello studio invia messaggi di testo sia al telefono mobile della dottoressa che a quello di Ifor, invitandoli a rispondere ad alcune domande sui sintomi e sui segni della malattia e ad inviare al laboratorio altri campioni di sangue. Il laboratorio invia poi copie dei risultati al centro di coordinamento, ad Ifor ed al suo medico.

Dopo poco più di un anno il medico ed Ifor ricevono i primi risultati dello studio e ne tengono conto per decidere se continuare con le iniezioni ogni tre mesi o scegliere una frequenza maggiore. Ifor ed il suo medico hanno così contribuito a ridurre l'incertezza su un tema che interessa ad entrambi.

Questa descrizione di come si possano fare sia gli interessi di un paziente affetto da anemia da deficit di vitamina B12, sia quello di un medico di medicina generale incerto sui vantaggi di un'opzione terapeutica, mette in luce diverse questioni. Benché i trattamenti efficaci per questo tipo di anemia siano stati identificati circa un secolo fa,¹³⁸ le domande sulla frequenza delle iniezioni di vitamina B12 sono rimaste senza risposta perché non rivestivano grande interesse per l'industria o per i ricercatori accademici. Questo tipo di domande emerge solo se in modo diffuso e capillare viene riconosciuto e riceve una risposta. In questo specifico esempio, per ottenere una risposta bastano solo piccoli sforzi in più rispetto alle cure normali.

Il nostro esempio si riferisce alle incertezze sugli effetti del trattamento di una malattia cronica gravida di sofferenze. Questo stesso semplice approccio potrebbe essere seguito per rispondere alle incertezze in tutti i campi, dalle emergenze acute potenzialmente letali (come l'ictus), fino a malattie che guariscono da sole, ma spesso fastidiose, come il raffreddore. Come fare per esser certi che questo approccio diventi un'abitudine nel sistema sanitario pubblico?

IL NOSTRO MANIFESTO

Preso singolarmente nessuno dei suggerimenti che seguono è di per sé rivoluzionario e del tutto nuovo. Le nostre sette proposte di azione, considerate tutte insieme e promosse con pazienti e clinici costituiscono un manifesto per una rivoluzione nell'uso e nella sperimentazione delle cure.

1. Incoraggiare la franchezza quando ci siano incertezze sugli effetti delle cure

Ammettere l'incertezza è spesso difficile per gli operatori sanitari e a volte questo non è gradito ai malati. Come risultato, talvolta le persone ne traggono un falso senso di sicurezza. Se clinici e pazienti devono lavorare insieme per facilitare la valutazione degli effetti dei trattamenti, entrambi devono anche essere più pronti a riconoscere che le cure sperimentate in modo inadeguato possono essere davvero dannose; devono avere più dimestichezza con i metodi necessari ad ottenere prove di efficacia affidabili. Dobbiamo trovare il modo più appropriato per far sì che accada.

2. Affrontare il doppio standard del consenso informato ai trattamenti all'interno e al di fuori degli studi clinici

I clinici preparati ad ammettere le incertezze sugli effetti delle cure e a discuterle apertamente nell'interazione con i pazienti sono soggetti a regole più stringenti rispetto ai loro colleghi. Quando ci sono incertezze rispetto all'efficacia delle cure, dovrebbe essere la norma partecipare a studi controllati o ad altri metodi di valutazione privi di errori sistematici. Dovremmo assicurare che la partecipazione ad una ricerca non venga presentata come un'impresa rischiosa, quasi a voler far credere che la pratica standard sia sempre efficace e sicura.

3. Accrescere la capacità di giudicare l'affidabilità delle affermazioni sugli effetti dei trattamenti

Una condizione necessaria per il cambiamento è rappresentata da un maggior coinvolgimento dei cittadini sui rischi di errore nella valutazione dell'utilità dei trattamenti. È difficile far entrare nella 'cultura generale' una delle più importanti caratteristiche della ricerca scientifica – ovverosia lo spirito critico necessario a riconoscere e a ridurre gli errori. Dobbiamo fare più sforzi per migliorare la comprensione di questi concetti e farli entrare nel processo di formazione, sin dall'inizio della scuola.

4. Accrescere la capacità di preparare, mantenere e disseminare le revisioni sistematiche delle prove sugli effetti dei trattamenti

Molte delle risposte alle domande pressanti sugli effetti delle terapie possono essere prontamente ottenute attraverso revisioni sistematiche delle prove di efficacia che già esistono e poi mantenendo queste revisioni aggiornate e disseminandone i risultati sia ai professionisti sia ai pazienti. C'è ancora molta strada da fare prima che le informazioni sulle prove di efficacia esistenti siano prontamente disponibili in revisioni sistematiche. Dovremo far pressione sul servizio sanitario nazionale affinché un impegno sistematico per rendere disponibili informazioni valide e rilevanti per la tutela della salute diventi la norma.

5. Contrastare i comportamenti scientifici scorretti e i conflitti di interesse all'interno della comunità dei ricercatori

Molte persone rimangono sbalordite nel vedere che ai ricercatori non è chiesto di tener conto di ciò che già si fa quando chiedono fondi per un nuovo studio o ne richiedono l'approvazione da parte di un comitato etico. La conseguenza inevitabile è che continuano ad esserci, in misura inaccettabile da un punto di vista etico e scientifico, ricerche mal disegnate e francamente non necessarie. Dovremmo far pressione su chi finanzia le ricerche e sui comitati etici per far sì che i ricercatori non inizino neppure una nuova ricerca senza prima aver condotto o esaminato una revisione sistematica delle conoscenze dispo-

nibili. Inoltre, non è etico nascondere i risultati di alcuni studi. Ai ricercatori dovrebbe essere chiesto di pubblicare i risultati di tutta la ricerca a cui i pazienti hanno partecipato e di chiarire quale contributo garantiscano le nuove prove rispetto a quanto era già conosciuto precedentemente.

6. Pretendere che l'industria fornisca prove di efficacia sui trattamenti di migliore qualità, più complete e più rilevanti

Nel 2005, il *House of Commons Health Committee* ha pubblicato un rapporto di grande impatto sull'influenza dell'industria farmaceutica in Gran Bretagna.¹³⁹ Quando in passato sono stati sfidati il potere e l'influenza dell'industria farmaceutica, i giganti del farmaco hanno risposto minacciando di trasferire dalla Gran Bretagna verso altri paesi le proprie attività di ricerca e sviluppo, dipingendo un quadro spaventoso delle conseguenze sull'economia britannica. I diversi governi sono stati acquiescenti e hanno ceduto le armi senza nulla fare per limitare gli eccessi dell'industria. Non bisogna permettere che anche queste raccomandazioni siano disattese. In particolare, bisogna insistere sul fatto che tutti gli studi clinici vengano registrati sin dall'inizio e che tutti i risultati vengano pubblicati in modo completo.

7. Identificare e definire le priorità della ricerca per rispondere ai quesiti sugli effetti dei trattamenti rilevanti sia per i pazienti sia per i clinici

Le scelte di chi finanzia la ricerca e delle istituzioni accademiche si concentrano sulla ricerca di base, che ha poche probabilità di produrre effetti utili per i pazienti in un futuro prossimo, e sulla ricerca diretta a massimizzare i profitti dell'industria. La ricerca applicata a quesiti privi di una potenziale remunerazione economica, ma rilevanti per i pazienti, deve combattere strenuamente per ottenere anche il più piccolo finanziamento pubblico. Bisogna indurre il servizio sanitario pubblico a identificare e rispondere ai quesiti dei malati e dei clinici sugli effetti dei trattamenti e bisogna far sì che i finanziatori ne tengano conto nel definire le priorità della ricerca mirata alla riduzione delle incertezze nelle cure.

IN CONCLUSIONE

Da troppo tempo aspettiamo una rivoluzione nella sperimentazione dei trattamenti. Il progetto che noi sosteniamo è pienamente realizzabile attraverso la collaborazione attiva fra professionisti e pazienti. Tu, lettore, dovresti pretendere il cambiamento: ora.

UN PIANO DI AZIONE: LE COSE CHE PUOI FARE

Identifica quali quesiti sugli effetti dei trattamenti ritieni importanti.

Chi conosce l'inglese, può visitare la *National Library for Health* (www.library.nhs.uk) per documentarsi sulla disponibilità di informazioni affidabili derivate da revisioni sistematiche aggiornate.

Accetta di partecipare ad uno studio clinico solo se: (i) il protocollo dello studio è stato registrato pubblicamente sul sito www.controlled-trials.com; (ii) il protocollo fa riferimento a revisioni sistematiche di prove già esistenti che dimostrino la necessità di condurre lo studio; (iii) ti viene fornita assicurazione scritta che tutti i risultati dello studio saranno resi pubblici e inviati ai partecipanti che ne hanno fatto richiesta.

Impara a riconoscere l'incertezza: parlane, fai domande e cerca delle risposte franche.

Discuti con il tuo medico delle prove di efficacia e delle incertezze di un trattamento.

Incoraggia un'educazione diffusa sugli effetti degli errori sistematici nella ricerca clinica e sull'effetto del caso e chiedi con forza a chi ti rappresenta in Parlamento o presso altre istituzioni di inserire questi concetti nel curriculum di studi, a partire dalla scuola primaria.

Sii critico sulle notizie infondate e su quelle fornite dai media in merito alle scoperte innovative; poni domande precise e discutine con i tuoi amici.

Rifiuta le cure offerte a te e alla tua famiglia fondate su credenze e dogmi piuttosto che su prove affidabili.

Incoraggia medici, ricercatori, finanziatori e tutti coloro che stanno cercando di promuovere una ricerca incentrata sulle domande che tu reputi importanti e prive di risposte adeguate sugli effetti delle cure e lavora con loro attivamente.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Silverman WA. *Where's the evidence?* Oxford: Oxford University Press, 1998, p165.
- 2 Tallis R. *Enemies of hope: a critique of contemporary pessimism.* London: Macmillan, 1997.
- 3 Lock S. Medicine in the second half of the twentieth century. In: Loudon I, ed. *Western medicine: an illustrated history.* Oxford: Oxford University Press, 1997.
- 4 Chalmers I. Unbiased, relevant, and reliable assessments in healthcare. *British Medical Journal* 1988;317:1167–8. Cit. Bunker JP, Frazier HS, Mosteller F. Improving health: measuring effects of medical care. *Milbank Quarterly*, 1994;72:2225–58.
- 5 Chalmers I. Evaluating the effects of care during pregnancy and childbirth. In: Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC, a cura di. *Effective care in pregnancy and childbirth.* Oxford: Oxford University Press, 1989:3–38.
- 6 Ulfelder H. The stilbestrol disorders in historical perspective. *Cancer* 1980;45:3008–11.
- 7 Office of Technology Assessment. Identifying health technologies that work: searching for evidence. Washington, DC: US Government Printing Office, 1994.
- 8 Vandenbroucke JP. Thalidomide: an unanticipated adverse event. Disponibile in: www.jameslindlibrary.org [accessed 5 December 2005].
- 9 Thomson D, Capstick T. How a risk management programme can ensure safety in thalidomide use. *Pharmaceutical Journal* 2004 Feb 14:194–5.
- 10 Melville A, Johnson C. *Cured to death: the effects of prescription drugs.* London: New English Library, 1983.
- 11 Anonymous. After practolol [Editorial]. *British Medical Journal* 1977; 17 Dec: 1561–2.
- 12 Chalmers I. Trying to do more good than harm in policy and practice: the role of rigorous, transparent, up-to-date evaluations. *Annals of the American Academy of Political and Social Science* 2003;589:22–40.
- 13 Furberg CD. Effect of antiarrhythmic drugs on mortality after myocardial

- infarction. *American Journal of Cardiology* 1983;52:32C–36C.
- 14 Chalmers I. In the dark. Drug companies should be forced to publish all the results of clinical trials. How else can we know the truth about their products. *New Scientist* 2004, 6 Mar, p19. Cit. Moore T, *Deadly Medicine*. New York: Simon and Schuster, 1995.
 - 15 Cowley AJ, Skene A, Stainer K, Hampton JR. The effect of lorainide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction: an example of publication bias. *International Journal of Cardiology* 1993;40:161–6.
 - 16 Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art. No.: CD001928. Disponibile in: www.thecochranelibrary.com [accessed 3 January 2006].
 - 17 Horn J, de Haan RJ, Vermeulen PD, Luiten PGM, Limburg M. Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke* 2001;32:2433–8.
 - 18 Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *British Medical Journal* 1997;315:149–53.
 - 19 Anonymous. HRT: update on the risk of breast cancer and long-term safety. *Current Problems in Pharmacovigilance* 2003;29:1–3. Cita risultati del Women's Health Initiative randomised controlled trial (*Journal of the American Medical Association* 2003;289:3243–53) e del Million Women Study (*Lancet* 2003;362:419–27).
 - 20 Williams HC. Evening primrose oil for atopic dermatitis: time to say goodnight [Editorial]. *British Medical Journal* 2003;327:1358–59.
 - 21 Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatment for atopic eczema. Health Technology Assessment Report 2000, volume 4, no. 37.
 - 22 Takwale A, Tan E, Agarwal S, *et al.* Efficacy and tolerability of borage oil in adults and children with atopic eczema: randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial. *British Medical Journal* 2003;327:1385–87.
 - 23 Wilks D, Sissons JGP. Infection. In: Tomlinson S, Heagerty AM, Weetman AP, eds. *Mechanisms of disease: an introduction to clinical science*. Cambridge: Cambridge University Press 1997, pp189–200.
 - 24 Vandenbroucke JP, de Craen AJM. Alternative medicine: a 'mirror image' for scientific reasoning in conventional medicine. *Annals of Internal Medicine* 2001;135:507–13. Cita Ziegler EJ, Fisher CJ Jr, Sprung CL, *et al.* Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The HA-1A Sepsis Study Group. *New England Journal of Medicine* 1991;324:429–36 e Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Annals of Internal Medicine* 1996;125:680–7.
 - 25 Crile G. A plea against blind fear of cancer. *Life*, 1955, Oct 31, pp128–32.

- 26 Baum M, Houghton J. Contribution of randomised controlled trials to understanding and management of early breast cancer. *British Medical Journal* 1999;319:568–71.
- 27 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomised trials among 28,896 women. *New England Journal of Medicine* 1988;319:1681–92.
- 28 Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind. *New York Times* Special Report, 1999, Oct 2.
- 29 Farquhar C, Marjoribanks J, Bassler R, *et al.* High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breast cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003139. Disponibile in: www.thecochranelibrary.com [accessed 3 January 2006].
- 30 Farquhar C, Marjoribanks J, Bassler R, *et al.* High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003142. Disponibile in: www.thecochranelibrary.com [accessed 3 January 2006].
- 31 Thornton H. The screening debates: time for a broader approach? *European Journal of Cancer* 2003;39:1807–9.
- 32 Adapted from Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public health paper no 34. Geneva: World Health Organisation, 1968.
- 33 Gray JAM. *Evidence-based healthcare*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1997.
- 34 Morris JK. Screening for neuroblastoma in children. *Journal of Medical Screening* 2002;9:56.
- 35 Welch HG. *Should I be tested for cancer? Maybe not and here's why*. Berkeley and Los Angeles: University of California Press, 2004. p77.
- 36 Morris JK. Screening for neuroblastoma in children. *Journal of Medical Screening* 2002;9:56.
- 37 Hummel S, Paisley S, Morgan A, *et al.* Clinical and cost-effectiveness of new and emerging technologies for early localised prostate cancer: a systematic review. Health Technology Assessment Report 2003; volume 7, no. 33.
- 38 Law M. Screening without evidence of efficacy. *British Medical Journal* 2004;328:301–2.
- 39 Yamey G, Wilkes M. The PSA storm. *British Medical Journal* 2002;324:431.
- 40 Wallis C. Atypical cystic fibrosis – diagnostic and management dilemmas. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2003;96(suppl 43):2–10.
- 41 David TJ. Newborn screening for cystic fibrosis. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2004;97: 209–10.
- 42 Farrell MH, Farrell PM. Newborn screening for cystic fibrosis: ensuring more good than harm. *Journal of Pediatrics* 2003;143:707–12.
- 43 NICE. Guidance on the removal of wisdom teeth, 2000. Disponibile in: www.nice.org.uk/page.aspx?o=526 [accessed 4 December 2005].

- 44 Allen C, Glasziou P, Del Mar C. Bed rest: a potentially harmful treatment needing more careful evaluation. *Lancet* 1999;354:1229–33.
- 45 Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analysis of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *Journal of the American Medical Association* 1992;268:240–8.
- 46 Asher R. Talking sense (Lettsonian lecture, 16 Feb, 1959). *Transactions of the Medical Society of London*, vol LXXV, 1958–59. Ripubblicato: Jones, FA, a cura di. *Richard Asher talking sense*. London: Pitman Medical, 1972.
- 47 Noseworthy JH, Ebers GC, Vandervoort MK, *et al.* The impact of blinding on the results of a randomized, placebo-controlled multiple sclerosis clinical trial. *Neurology* 1994;44:16–20.
- 48 Antiplatelet Trialists' Collaborative Group. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. *British Medical Journal* 1994;308:81–106.
- 49 Beral V, for the Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormonereplacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–27.
- 50 Address by the Rt. Hon. Lord Rayleigh. In: Report of the fifty-fourth meeting of the British Association for the Advancement of Science; held at Montreal in August and September 1884, London: John Murray, pp3–23.
- 51 Reynolds LA, Tansey EM, a cura di. Prenatal corticosteroids for reducing morbidity and mortality after preterm birth. London: Wellcome Trust Centre for the History of Medicine, 2005.
- 52 Lindley RI. Comunicazione personale, 2005.
- 53 Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, *et al.* Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine* 2001;344:1031–7.
- 54 Loudon I. The use of historical controls and concurrent controls to assess the effects of sulphonamides, 1936–1945. Disponibile in: www.jameslindlibrary.org [accessed 3 January 2006].
- 55 Transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. In: Wennburg JE, McAndrew Cooper M, a cura di. The Dartmouth Atlas of Healthcare in the United States. Hanover, New Hampshire: Center for Evaluative Clinical Sciences, Dartmouth Medical School, 1996, p142. L'edizione 1996 e quella aggiornata del 1999 sono disponibili all'indirizzo: www.dartmouthatlas.org/atlases/atlas_series.shtml [accessed 29 December 2005].
- 56 Burton MJ, Towler B, Glasziou P. Tonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD001802. Disponibile in: www.thecochranelibrary.com [accessed 3 January 2006].
- 57 Ashcroft R. Giving medicine a fair trial. *British Medical Journal* 2000;320:1686.
- 58 Smithells RW. Iatrogenic hazards and their effects. *Postgraduate Medical Journal* 1975;15:39–52.
- 59 General Medical Council. Seeking patients' consent: the ethical considerations.

- November 1998. Available from: www.gmc-uk.org/guidance/library/consent.asp [accessed 6 December 2005].
- 60 Chalmers I, Lindley R. Double standards on informed consent to treatment. In: Doyal L, Tobias JS, a cura di. *Informed consent in medical research*. London: BMJ Books 2001, pp266–75.
 - 61 Goodare H. Studies that do not have informed consent from participants should not be published. In: Doyal L, Tobias JS, a cura di. *Informed consent in medical research*. BMJ Books 2001, pp131–3.
 - 62 Fallowfield L, Jenkins V, Farewell V, et al. Efficacy of a Cancer Research UK communicating skills training model for oncologists: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:650–6.
 - 63 Tobias J, Souhami R. Fully informed consent can be needlessly cruel. *British Medical Journal* 1993;307:119–20.
 - 64 Baum, M. The ethics of randomised controlled trials. *European Journal of Surgical Oncology* 1995;21:136–7.
 - 65 Thornton H. Why do we need clinical trials? *BACUP News*; issue 30, autumn 1997, p7.
 - 66 de Takats P, Harrison J. Clinical trials and stroke. *Lancet* 1999;353:150.
 - 67 Chalmers I, Lindley R. Double standards on informed consent to treatment. In: Doyal L, Tobias JS, a cura di. *Informed consent in medical research*. London: BMJ Books 2001, pp266–75.
 - 68 Ashcroft R. Giving medicine a fair trial. *British Medical Journal* 2000;320:1686.
 - 69 Savulescu J, Chalmers I, Blunt J. Are research ethics committees behaving unethically? Some suggestions for improving performance and accountability. *British Medical Journal* 1996;313:1390–3.
 - 70 European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379–87.
 - 71 Cina CS, Clase CM, Haynes RB. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD001081. Disponibile: www.thecochranelibrary.com [accessed 3 January 2006].
 - 72 The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised, placebocontrolled trial. *Lancet* 2002;359:1877–90.
 - 73 Duley L, Gu' Imezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD000025. Disponibile in: www.thecochranelibrary.com [accessed 3 January 2006].
 - 74 Grimwade K, Swingler, G, Grimley Evans J. Cotrimoxazole prophylaxis for opportunistic infections in adults with HIV. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD003108. Disponibile in: www.thecochranelibrary.com [accessed 3 January 2006].
 - 75 Chintu C, Bhat GJ, Walker AS, et al. Co-trimoxazole as prophylaxis against

- opportunistic infections in HIV-infected Zambian children (CHAP): a double blind randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1865–71.
- 76 MRC News Release. Antibiotic drug almost halves AIDS-related death in children. London: MRC, November 19, 2004.
- 77 Soares K, McGrath J, Adams C. Evidence and tardive dyskinesia. *Lancet* 1996;347:1696–7.
- 78 Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *British Medical Journal* 1998;317:1181–4.
- 79 Howell CJ, Chalmers I. A review of prospectively controlled comparisons of epidural with non-epidural forms of pain relief during labour. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 1992;1:93–110.
- 80 Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *Journal of the American Medical Association* 2004;291:2457–65.
- 81 Horn J, de Haan RJ, Vermeulen RD, Luiten PGM, Limburg M. Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke* 2001;32:2433–8.
- 82 Lau J, Schmid CH, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of clinical trials builds evidence of exemplary clinical practice. *Journal of Clinical Epidemiology* 1995;48:45–57.
- 83 Altman DG. The scandal of poor medical research. *British Medical Journal* 1994;308:283–4.
- 84 Tallon D, Chard J, Dieppe P. Relation between agendas of the research community and the research consumer. *Lancet* 2000;355:2037–40.
- 85 Cream J, Cayton H. New drugs for Alzheimer's disease – a consumer perspective. *CPD Bulletin Old Age Psychiatry* 2001;2:80–2.
- 86 Cohen CI, D'Onofrio A, Larkin L, Berkholder P, Fishman H. A comparison of consumer and provider preferences for research on homeless veterans. *Community Mental Health Journal* 1999;35:273–9.
- 87 Griffiths KM, Jorm AF, Christensen H, *et al.* Research priorities in mental health, Part 2: an evaluation of the current research effort against stakeholders' priorities. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2002;36:327–39.
- 88 Chalmers I. Current controlled trials: an opportunity to help improve the quality of clinical research. *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine* 2000;1:3–8. Disponibile in: <http://cvm.controlled-trials.com/content/1/1/3> [accessed 12 December 2005].
- 89 Safeguarding participants in controlled trials [Editorial]. *Lancet* 2000;355:1455–63.
- 90 Weatherall D. Academia and industry: increasingly uneasy bedfellows. *Lancet* 2000;355:1574.
- 91 Angell M. Is academic medicine for sale? *New England Journal of Medicine* 2000;342:1516–8.
- 92 Grant J, Green L, Mason B. From bench to bedside: Comroe and Dripps

- revisited. HERG Research Report No. 30. Uxbridge, Middlesex: Brunel University Health Economics Research Group, 2003.
- 93 Pound P, Ebrahim S, Sandercock P, *et al.* Reviewing Animal Trials Systematically (RATS) Group. Where is the evidence that animal research benefits humans? *British Medical Journal* 2004;328:514–7.
- 94 Jones S. Genetics in medicine: real promises, unreal expectations [Milbank report]. New York: Milbank Memorial Fund, 2000. Disponibile in: www.milbank.org [accessed 12 December 2005].
- 95 Mackillop WJ, Palmer MJ, O’Sullivan B, *et al.* Clinical trials in cancer: the role of surrogate patients in defining what constitutes an ethically acceptable clinical experiment. *British Journal of Cancer* 1989;59:388–95.
- 96 Jobling R. Therapeutic research into psoriasis: patients’ perspectives, priorities and interests. In: Rawlins M, Littlejohns P, ed. *Delivering quality in the NHS 2005*. Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd, pp53–6.
- 97 Dixon-Woods M, Agarwak S, Jones J, *et al.* Synthesising qualitative and quantitative evidence: a review of possible methods. *Journal of Health Services Research and Policy* 2005;10:45–53.
- 98 Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *British Medical Journal* 2002;325:415–7.
- 99 Donovan J, Mills N, Smith M, *et al.* Quality improvement report: improving design and conduct of randomised trials by embedding them in qualitative research: ProtecT (prostate testing for cancer and treatment) study. *British Medical Journal* 2002;325:766–9.
- 100 Edwards A, Elwyn G, Atwell C, *et al.* Shared decision making and risk communication in general practice – a study incorporating systematic literature reviews, psychometric evaluation of outcome measures, and quantitative, qualitative and health economic analyses of a cluster randomised trial of professional skill development. Report to ‘Health in Partnership’ programme, UK Department of Health. Cardiff: Department of General Practice, University of Wales College of Medicine, 2002.
- 101 Longo M, Cohen D, Hood K, *et al.* Involving patients in primary care consultations: assessing preferences using Discrete Choice Experiments. *British Journal of General Practice* 2006;56:35–42.
- 102 Marsden J, Bradburn J. Patient and clinician collaboration in the design of a national randomised breast cancer trial. *Health Expectations* 2004;7:6–17.
- 103 Warlow C, Sandercock P, Dennis M, Wardlaw J. Research funding. *Lancet* 1999;353:1626.
- 104 Chalmers I, Rounding C, Lock K. Descriptive survey of non-commercial randomised trials in the United Kingdom, 1980–2002. *British Medical Journal* 2003;327:1017–9.
- 105 Relman AS. Publications and promotions for the clinical investigator. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1979;25:673–6.
- 106 Warlow C. Building trial capacity (in a hostile environment). *Relazione*

- presentata a Clinical Excellence 2004, Birmingham, 30 November 2004.
- 107 Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995;345:1455–63.
- 108 Alderson P, Roberts I. Corticosteroids for acute traumatic brain injury. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD000196. Disponibile in: www.thecochranelibrary.com [accessed 3 January 2006].
- 109 Roberts I, Yates D, Sandercock P, *et al*; CRASH trial collaborators. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10 008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1321–8.
- 110 House of Commons Health Committee. The influence of the pharmaceutical industry. Fourth Report of Session 2004–2005. London: Stationery Office, 2005. Disponibile in: www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf [accessed 1 January 2006].
- 111 MRC announces plans for strengthening UK clinical research. MRC Network, Summer 2005.
- 112 Department of Health. Best research for best health: a new national health research strategy. London: Stationery Office, 2006. Disponibile in: www.dh.gov.uk/research
- 113 Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *British Medical Journal* 1998;317:235–40.
- 114 Finfer S, Bellomo R, Bryce N, *et al* (SAFE Study Investigators). A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *New England Journal of Medicine* 2004;350:2247–56.
- 115 Tallon D, Chard J, Dieppe P. Relation between agendas of the research community and the research consumer. *Lancet* 2000;355:2037–40.
- 116 Hanley B, Truesdale A, King A, *et al*. Involving consumers in designing, conducting, and interpreting randomised controlled trials: questionnaire survey. *British Medical Journal* 2001;322:519–23.
- 117 Oliver S, Clarke-Jones L, Rees R, *et al*. Involving consumers in research and development agenda setting for the NHS: developing an evidence-based approach. *Health Technology Assessment* 2004;8:no.15.
- 118 Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *British Medical Journal* 2002;325:415–7.
- 119 Thornton H, Edwards A, Elwyn G. Evolving the multiple roles of ‘patients’ in healthcare research: reflections after involvement in a trial of shared decision-making. *Health Expectations* 2003;6:189–97.
- 120 Chalmers I. Minimising harm and maximising benefit during innovation in healthcare: controlled or uncontrolled experimentation? *Birth* 1986;13:155–64.
- 121 Kushner R. *Breast cancer: a personal history and an investigative report*. New York: Harcourt Brace Jovanovich, 1975.

- 122 Lerner BH. The breast cancer wars: hope, fear, and the pursuit of a cure in twentieth-century America. New York: Oxford University Press, 2003.
- 123 Faulder C. Always a woman: a practical guide to living with breast surgery. (Pubblicato d'intesa con la Breast Care and Mastectomy Association). London: Thorsons, 1992, pp28–9;73;164–6.
- 124 Breast Cancer Care. Some of the most memorable events and milestones in our history. Disponibile in: http://80.175.42.169/content.php?page_id=1338 [accessed 8 December 2005].
- 125 Institute of Medical Ethics Working Party on the ethical implications of AIDS: AIDS, ethics, and clinical trials. *British Medical Journal* 1992;305:699–701.
- 126 Thornton H. The patient's role in research. [Relazione alla The Lancet 'Challenge of Breast Cancer' Conference, Brugge, April 1994.] In: Health Committee Third Report. *Breast cancer services. Volume II. Minutes of evidence and appendices*. London: HMSO, July 1995, 112–4.
- 127 Concorde Coordinating Committee. Concorde/MRC/ANRS randomised doubleblind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994;343:871–81.
- 128 Royal Courts of Justice. In the High Court of Justice, Family Division. Neutral citation [2002] EWHC 2734 (Fam). Cases nos: FD02p01866 & FD02p01867. 11 December 2002.
- 129 Herceptin and early breast cancer: a moment for caution [Editorial]. *Lancet* 2005;366:1673.
- 130 Hanley B, Truesdale A, King A, *et al.* Involving consumers in designing, conducting and interpreting randomised controlled trials: questionnaire survey. *British Medical Journal* 2001, 322:519–23.
- 131 Rice GPA, Incorvaia B, Munari L, *et al.* Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4. Art. No.: CD002002. Disponibile in: www.thecochranelibrary.com [accessed 3 January 2006].
- 132 Herxheimer A. Relationships between the pharmaceutical industry and patients' organisations. *British Medical Journal* 2003;326:1208–10.
- 133 Consumers' Association. Who's injecting the cash? *Which?* 2003, April, pp 24–5.
- 134 Thornton H, Edwards A, Elwyn G. Evolving the multiple roles of 'patients' in healthcare research: reflections after involvement in a trial of shared decision-making. *Health Expectations* 2003;6;189–97.
- 135 Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *British Medical Journal* 2002;325:415–7.
- 136 Hamdy FC. The ProtecT Study (Prostate testing for cancer and Treatment), 2001. Disponibile in: www.shef.ac.uk/dcsc/medical/urology/research/topic2.html [accessed 8 December 2005].
- 137 Oliver S, Clarke-Jones L, Rees R, *et al.* Involving consumers in research and development agenda setting for the NHS: developing an evidence-based approach. *Health Technology Assessment* 2004;8:no.15.

- 138 Minot GR, Murphy WP. Treatment of pernicious anemia by a special diet. *Journal of the American Medical Association* 1926;87:470–6.
- 139 House of Commons Health Committee. The influence of the pharmaceutical industry. Fourth Report of Session 2004–05. London: Stationery Office, 2005. Disponibile in: www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf [accessed 1 January 2006].

RISORSE ADDIZIONALI

COMPRENDERE GLI STUDI CLINICI E LA CORRETTEZZA DELLE SPERIMENTAZIONI

Ministero della Salute

www.ministerosalute.it/ricsan/ricerca.jsp

Riporta informazioni sulla tipologia della ricerca finanziata dal Ministero nelle strutture del SSN e negli Istituti di Ricovero e Cura a carattere Scientifico.

Agenzia Italiana del Farmaco

www.agenziafarmaco.it

Informa sull'attività di farmacovigilanza, documentazione e sostegno alla ricerca finanziata nell'ambito del programma "Ricerca indipendente sul farmaco".

Attenti alle bufale

www.attentialebufale.it

Un sito che vuole mettere in guardia dai "cattivi maestri" che alterano o semplificano le evidenze in medicina.

James Lind Library

www.jameslindlibrary.org

MRC Clinical Trial Unit

www.ctu.mrc.ac.uk/Trialinfo.asp

NHS National Library for Health

www.library.nhs.uk/trials

US National Cancer Institute

<http://cancertrials.nci.nih.gov/clinicaltrials/learning>

UK Clinical Research Collaboration

Una guida – *Understanding Clinical Trials* – è disponibile sul sito www.ukcrc.org

Critical Appraisal Skills Programme

www.phru.nhs.uk/casp/casp.htm

Organizza workshop e fornisce informazioni online e altre risorse per aiutare le persone a sviluppare le capacità per trovare e valutare le prove scientifiche.

INFORMAZIONI SUGLI EFFETTI DEI TRATTAMENTI**Clinical Evidence**

www.library.nhs.uk

Una pubblicazione online del BMJ Publishing Group che può essere consultata gratuitamente in Inghilterra, Galles e Scozia attraverso la National Library of Health.

<http://aifa.clinev.it> è il sito che contiene la traduzione italiana di *Clinical Evidence* ed è gratuitamente disponibile per tutti i medici italiani in formato elettronico e cartaceo. Anche da questa fonte è stato sviluppato il Progetto ECCE, un programma di educazione medica continua a distanza gratuito rivolto a medici ed altri operatori sanitari in Italia (www.aifa.progettoecce.it).

The Cochrane Library

www.thecochranelibrary.com

Una risorsa online che include The Cochrane Database of Systematic Reviews, vale a dire una raccolta di sintesi di evidenze basate su studi clinici condotti con metodo rigoroso.

Informed Health Online

www.informedhealthonline.org

Un sito web per i consumatori basato sulle prove di efficacia, prodot-

to in inglese e tedesco dal German Institute for Quality and Efficiency in Health Care.

ESSERE COINVOLTI NELLA RICERCA

Cochrane Consumer Network

www.cochrane.org/consumers/homepage.htm

Promuove i suggerimenti dei pazienti alle revisioni sistematiche dei trattamenti preparate dalla Cochrane Collaboration.

NHS Health Technology Assessment Programme

www.nchta.org/consumers/index.htm

Coinvolge gli utilizzatori dei servizi in tutte le fasi delle sue attività.

UK Clinical Research Network

www.ukcrn.org.uk

Cerca di coinvolgere i pazienti nella definizione delle priorità e nel disegno degli studi clinici.

James Lind Alliance

www.lindalliance.org

Promuove collaborazioni fra pazienti e clinici per identificare le priorità su importanti incertezze sugli effetti dei trattamenti.

Current Controlled Trials

www.controlled-trials.com

Un meta-registro liberamente consultabile contenente informazioni sugli studi clinici controllati in corso.

INVOLVE (già Consumers in NHS Research)

www.invo.org.uk

Promuove il coinvolgimento del pubblico nella ricerca sanitaria.

Partecipasalute

www.partecipasalute.it

Un sito per orientare i pazienti, i cittadini e le loro associazioni in ambito sanitario riguardo le scelte in medicina.

INDICE ANALITICO

A

acido gamma linoleico (GLA) 11
Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) 110, 115
AIDS 79, 106-108
albumina 118
amniocentesi 27, 66, 103-106
anemia perniciosa 59-60, 122
anestesia 33, 63
antibiotici 30, 39, 57, 84
aritmie 9
artrite 38, 86
asma 6, 7, 20
aspettativa di vita 2, 29, 58
aspirina 2, 47, 50
azatioprina 112, 115

B

barbiturici 5
batteri 13-14
betabloccanti 6
Biomed Central 52

C

calcoli vescicali 42
CancerBACUP 106
cancro della mammella 12, 19, 64, 99, 107
 chemioterapia 19, 21, 23, 26, 64
 terapia ormonale sostitutiva 10, 12, 42
 chirurgia 18-19, 20
cancro dei polmoni 89
cancro della prostata 26, 61, 62, 116
cancro vaginale 5
caso, ruolo del 46-47

cecità 1, 6, 45
cecità dei fiumi 1
chemioterapia 19, 22, 23, 26, 64
 cancro della mammella 12, 19, 64, 99, 102, 110
chirurgia
 chirurgia intestinale 39, 84
 endoarteriectomia carotidea 77-78
 mastectomia 19, 20
citochine 14, 15
colesterolo 48
comitati etici IX, 70-74, 84, 125
confronti tra terapie 37-43
 interpretazione 46-49
Controlled-trials.com 52
controllo del dolore 38, 81
cotrimossazolo 79-80

D

danno cerebrale 9, 67, 84
dente del giudizio 31
depressione 6-7
diabete 38, 57, 113
dietilstilbestrolo 4-5, 38
difterite 1
discinesia tardiva 80
disinfezione 2
DNA 88

E

eclampsia 78-79, 93-94
eczema 11-13, 53
effetti collaterali 4-8
 dietilstilbestrolo 5
 magnesio solfato 78
 neurolettici (antipsicotici) 80

practololo 7
talidomide 5-7
natalizumab 114
zidovudina 108
endarteriectomia carotidea 77-78
errore sistematico 52, 72, 82, 83
 mascheramento 44-45
 pubblicazione dei risultati 13, 53, 82
endotossine 13-15
epidurale 81
erisipela 59
errori sistematici nella ricerca 52-53,
82-83
età dei pazienti 42

F

farmaci me-too 86-87
farmaci, registrazione 47, 87
febbre puerperale 57, 59
fibrodisplasia retrolenticolare 6
fibrosi cistica 29-30, 88
fisioterapia 30, 86, 101
Food and Drug Administration 114

G

General Medical Council 68
glatiramer 109-110
gravidanza 1, 4, 5, 6, 78, 93, 103

H

HIV (virus immunodeficienza
acquisita umana) 79-80, 106

I

ibuprofene 86
ictus 2, 3, 9-12, 39, 42-43, 56, 77-78, 83, 84,
91, 93, 117, 123
imaging cerebrale 113
imatinib 59
incertezza IX, 60-69, 70-75, 77, 91, 99,
102, 121-125
industria farmaceutica 6, 28, 41, 86,
87, 92-97, 121-127
infarto miocardio 9-11, 39, 47-51

insufficienza respiratoria 66
insulina 38, 57-58
interferoni 111-115
intervalli di confidenza 47-49
iperplasia prostatica benigna 60
ipertensione 1, 78

J

James Lind Library XXI, 36, 139

L

leucemia 1, 59
linfedema 64

M

magnesio solfato 78
mal di schiena 102, 104
malattia della mucca pazza 108
malattia di Creutzfeld-Jakob 108
manifesto per una adeguata
sperimentazione 121-127
mastectomia 19, 20, 102
Medical Research Council 45, 95,
103-105
meningite 57, 59
menopausa 10-12, 50
mesmerismo 44
metanalisi 54
mieloma 102
morte in culla 8-10

N

nascita 4, 5, 48
natalizumab 114
nati prematuri 6, 54
neuroblastoma 25-26
neurolettici (antipsicotici) 80
nimodipina 9-10, 40

O

olio di borragine 11, 13
olio di enotera 11-13, 53
oppiacei 38
osteoporosi 10, 12

P

pazienti, ruolo nella ricerca 99-120
penicillina 58-59
peritonite sclerotizzante 7
piaghe da decubito 32
placebo 44-45, 78-79, 83-87
Plos Medicine 52
poliomielite 1
polmonite 59, 79
PPS (pentosano polisolfato) 109
practololo 6-8
pre-eclampsia 78-79, 93
prelievo dei villi coriali 66, 103
protesi articolare 2, 60
protocolli 46, 53, 82
di ricerca 46
psoriasi 89-90
puntura lombare 33

Q

qualità della vita 2, 72

R

radioterapia 18-19, 64, 91
raffreddore 45, 123
randomizzazione 70, 72
ricerca 85-86, 88-89, 92-97, 121-127
AIDS 107-108
artrite 86
coinvolgimento dei pazienti 99-127
industria farmaceutica 86-87, 92-96, 110-127
inutile 80-84
ricerca di laboratorio 88, 92
ricerca in gravidanza 78-79, 81-82
riposo a letto 32
risonanza magnetica (RM) 1-2
riviste elettroniche 52

S

scarlattina 60
schizofrenia 1, 48, 80
sclerosi multipla 45, 111-115
scorbuto 2, 3, 36, 42
screening 23-31, 61, 64
shock settico 13-15
SIDS (Sindrome Morte Improvvisa Neonato) 8-10
significatività statistica 47
sindrome da distress respiratorio 83
sindrome di Down 27
sonno del bambino 8-10
sordità 7
sostituzione dell'anca 59-60
steroidi 11, 54, 83
streptomicina 59
sulfonamidi 57-59

T

talidomide 5-7, 50
terapia ormonale sostitutiva (TOS)
10-12, 48
tonsillectomia 61-63
trombi arti inferiori 52-58

U

UNICEF 80

V

Variabilità geografica delle terapie
61
Vitamina B12 59, 121-123
Vitamina C 2
Vigile attesa nel cancro prostatico
91-92

Z

Zidovudina 108

Finito di stampare nel mese di settembre 2007
dalle Arti Grafiche Tris s.r.l.
Via delle Case Rosse, 23 - 00131 Roma
per conto de Il Pensiero Scientifico Editore, Roma