

DOVE SONO LE PROVE?

Una migliore ricerca per
una migliore assistenza sanitaria



**IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"
Centro Cochrane Italiano**

IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"
Centro Cochrane Italiano
Novembre 2013

DOVE SONO LE PROVE?

Una migliore ricerca per
una migliore assistenza sanitaria

*Versione italiana della Seconda Edizione di
Testing Treatments Better research for better healthcare
Evans I, Thornton H, Chalmers I, Glasziou P*

**Edizione italiana a cura di
Paola Mosconi e Roberto D'Amico**

**in collaborazione con
Marco Annoni, Sara Balduzzi, Cinzia Colombo,
Giulio Formoso, Manuela Martini e Anna Roberto**

Presentazione della versione italiana di
Paola Mosconi e Silvio Garattini

Indice

Notizie sugli autori e sui curatori della versione italiana	VII
Ringraziamenti per la versione inglese e per la versione italiana	XI
Presentazione della versione italiana di Paola Mosconi e Silvio Garattini	XIII
Prefazione alla seconda versione inglese	XV
Prefazione alla seconda versione di Ben Goldacre	XVII
Prefazione alla prima versione di Nick Ross	XXII
Introduzione alla seconda versione inglese	XXV
1 Nuovo - ma è meglio?	1
2 Effetti sperati che non si verificano	14
3 Fare di più non significa fare meglio	23
4 Prima non è necessariamente meglio	33
5 Affrontare l'incertezza sugli effetti dei trattamenti	53
6 La corretta sperimentazione dei trattamenti	68
7 Tenere conto del ruolo del caso	91
8 Valutare tutte le prove rilevanti e affidabili	99
9 Regolamentazione delle sperimentazioni cliniche: un aiuto o un ostacolo?	113
10 Ricerca: la buona, la cattiva e l'inutile	124
11 La ricerca per le giuste ragioni è interesse di tutti	141
12 Cosa rende migliore l'assistenza sanitaria?	155
13 La ricerca per le giuste ragioni: manifesto per un futuro migliore	173
Bibliografia	183

Notizie sugli autori e sui curatori versione italiana

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.

Paul Glasziou, è sia un medico ricercatore che un medico di medicina generale part-time. Di conseguenza osserva il divario esistente tra le due posizioni, il suo lavoro si è concentrato sull'identificazione e rimozione delle barriere utilizzando una ricerca di alta qualità nella pratica clinica di tutti i giorni. È stato direttore della rivista *Journal of Evidence-Based Medicine* del *BMJ* e direttore del *Centre for Evidence-Based Medicine* ad Oxford dal 2003 al 2010. È autore di diversi altri libri relativi alla pratica basata sulle evidenze. Attualmente è il beneficiario di un *National Health and Medical Research Council Australia Fellowship*, che ha avviato alla *Bond University* nel luglio 2010.

Paola Mosconi, responsabile del “Laboratorio di ricerca sul coinvolgimento dei cittadini in sanità” dell’IRCCS-Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Milano, è coinvolta da anni in progetti di ricerca collaborativi con cittadini, pazienti e loro rappresentanze. In particolare, sviluppo di metodologie di partecipazione quali consensus conference e giurie dei cittadini, percorsi di formazione sui temi della ricerca clinica, studio e messa a punto di modelli per informazione medico scientifica dedicata ai cittadini. Autrice di numerosi articoli su riviste internazionali ha svolto significative esperienze in Comitati Etici e con associazioni di pazienti e cittadini.

Roberto D’Amico, direttore del Centro Cochrane Italiano e ricercatore di statistica medica. Ha svolto per diversi anni attività di ricerca presso il laboratorio di Epidemiologia Clinica dell’Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Milano e presso il *Centre for Statistics in Medicine* di Oxford. Si occupa di metodologia della ricerca, in particolare quella riguardante gli studi clinici randomizzati e revisioni sistematiche. Ultimamente si sta occupando della metodologia per il trasferimento delle informazioni scientifiche agli operatori e decisori sanitari. Insegna Statistica Medica presso l’Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia. E’ direttore scientifico dei Corsi di Perfezionamento in Statistica Applicata ai Quesiti Clinici e di quello in Revisioni Sistematiche e Meta-Analisi Cochrane.

Marco Annoni, laureato in Filosofia dal 2011 è parte del programma di dottorato FOLSATEC presso il campus IFOM-IEO di Milano. Si occupa di etica medica e filosofia della medicina basata sulle prove di efficacia. Il suo attuale progetto di ricerca riguarda l’etica dei placebo in medicina.

Sara Balduzzi, laureata in Scienze Statistiche, dal Giugno 2009 svolge la sua attività di ricerca presso la Cattedra di Statistica Medica della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell’Università di Modena e Reggio Emilia. Il suo principale ambito di interesse è la metodologia delle revisioni sistematiche e meta-analisi di studi di efficacia e di accuratezza diagnostica. È membro del Centro Cochrane italiano.

Cinzia Colombo, laureata in Filosofia indirizzo Filosofia della scienza, ha conseguito un Master in comunicazione scientifica presso la Facoltà di Farmacia. Dopo due anni di collaborazione presso Zadig, agenzia di editoria scientifica, dal 2003 è ricercatrice all’Istituto di Ricerche

Farmacologiche Mario Negri, Laboratorio di ricerca sul coinvolgimento dei cittadini in sanità. Qui svolge indagini rivolte ad associazioni di pazienti e società scientifiche, corsi di formazione per rappresentanti di pazienti e componenti laici di comitati etici, e si occupa di divulgazione di informazioni basate su prove di efficacia, valutazione della qualità dell'informazione su carta stampata e internet.

Giulio Formoso, attualmente lavora come epidemiologo presso l'Agenzia Sanitaria e Sociale della Regione Emilia-Romagna. Laureato in Farmacia, ha conseguito un Master in Sanità Pubblica (MPH) presso la Johns Hopkins University. È autore di pubblicazioni scientifiche su riviste nazionali e internazionali, in particolare nel campo del trasferimento delle informazioni scientifiche a operatori sanitari e cittadini, della valutazione di efficacia dei farmaci e del rapporto tra politica e salute. È professore a contratto presso la Facoltà di Farmacia dell'Università di Bologna.

Manuela Martini, laureata in Odontoiatria e Protesi Dentaria nel 2001, presso l'Università degli Studi di Milano. Dal 2002 affianca all'attività clinica quella di traduttrice e consulente medico-scientifica. Dal 2009 al 2010 è professore a contratto presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Milano-Bicocca. Dal 2010 collabora con Quintessenza Edizioni, casa editrice specializzata in pubblicazioni scientifiche in campo odontoiatrico, ed è curatrice della versione italiana della rivista ufficiale dell'International Team for Implantology.

Anna Roberto, laureata in Biologia con indirizzo Neurobiologia nel 2010. Ha conseguito un Master di I livello in Ricerca clinica presso l'Università di Milano e da novembre 2011 è iscritta al corso di laurea magistrale in Biostatistica. Dal gennaio 2011 è coinvolta nelle attività di ricerca del Laboratorio di ricerca sul coinvolgimento dei cittadini in sanità e del Laboratorio di ricerca clinica presso l'IRCCS-Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri. Ha interessi specifici per la metodologia della ricerca clinica.

Ringraziamenti per la versione inglese e per la versione italiana

Alla versione inglese

Ringraziamo le seguenti persone per i loro preziosi commenti e indicazioni che hanno contribuito a sviluppare la seconda edizione di “Testing Treatments”:

Claire Allen, Doug Altman, Patricia Atkinson, Alexandra Barratt, Paul Barrow, Ben Bauer, Michael Baum, Sarah Boseley, Joan Box, Anne Brice, Rebecca Brice, Amanda Burls, Hamish Chalmers, Jan Chalmers, Yao-long Chen, Olivia Clarke, Catrin Comeau, Rhiannon Comeau, Katherine Cowan, John Critchlow, Sally Crowe, Philipp Dahm, Chris Del Mar, Jenny Doust, Mary Dixon-Woods, Ben Djulbegovic, Iain Donaldson, George Ebers, Diana Elbourne, Murray Enkin, Chrissy Erueti, Curt Furberg, Mark Fenton, Lester Firkins, Peter Gøtzsche, Muir Gray, Sally Green, Susan Green, Ben Goldacre, Metin Gülmezoğlu, Andrew Herxheimer, Jini Hetherington, Julian Higgins, Jenny Hirst, Jeremy Howick, Les Irwig, Ray Jobling, Bethan Jones, Karsten Juhl Jørgensen, Bridget Kenner, Debbie Kennett, Gill Lever, Alessandro Liberati, Howard Mann, Tom Marshall, Robert Matthews, Margaret McCartney, Dominic McDonald, Scott Metcalfe, Iain Milne, Martin McKee, Sarah Moore, Daniel Nicolae, Andy Oxman, Kay Pattison, Angela Raffle, June Raine, Jake Ranson, James Read, Kiley Richmond, Ian Roberts, Nick Ross, Peter Rothwell, Karen Sandler, Emily Savage-Smith, Marion Savage-Smith, John Scadding, Lisa Schwartz, Haleema Shakur, Ruth Silverman, Ann Southwell, Pete Spain, Mark Starr, Melissa Sweet, Tilli Tansey, Tom Treasure, Ulrich Tröhler, Liz Trotman, Liz Wager, Renee Watson, James Watt, Hywel Williams, Norman Williams, Steven Woloshin, Eleanor Woods, and Ke-hu Yang.

Iain Chalmers and Paul Glasziou, gli autori del libro, sono grati al National Institute for Health Research (Regno Unito) per il supporto. Paul Glasziou ringrazia anche il National Health and Medical Research Council (Australia).

E uno speciale ringraziamento al nostro editore, Martin Wagner, di Pinter & Martin per la sua pazienza, l'allegro incoraggiamento e il sangue freddo in ogni momento.

Alla versione italiana

I curatori della versione italiana ringraziano Silvia Pregno, dell'Area Direzione Strategica - U.O. Governance Clinica - AUSL Modena, che aveva tradotto la prima Edizione di Testing Treatments [Come sapere se una cura funziona, Il Pensiero Scientifico Editore, 2007] per aver letto questa traduzione e aver fornito utili suggerimenti.

Si ringrazia inoltre Gianna Costa dell'IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri per l'assistenza redazionale.

Presentazione della versione italiana

Tre prefazioni e una introduzione, tutte di autori molto autorevoli, seguono queste pagine e pertanto risulta veramente difficile aggiungere un contributo significativo. Abbiamo così pensato di sottolineare solo alcuni punti di interesse particolarmente rilevanti e far correre velocemente il lettore verso i Capitoli del libro.

Questo volume, seconda edizione del volume “Come sapere se una cura funziona”, nasce da una storia di collaborazione tra l’IRCCS-Istituto Mario Negri e il Centro Cochrane Italiano e consolida l’idea che i principi su cui si basa la ricerca clinica debbano essere accessibili al grande pubblico per arrivare a promuovere nei fatti una migliore assistenza sanitaria.

Il tema dell’incertezza in medicina, della raccolta e analisi delle prove e della trasparenza delle informazioni - caro al gruppo di lavoro che ha curato questa traduzione - verrà affrontato e discusso in tutti i Capitoli che seguono. Il lettore avrà così modo di capire che c’è una sola strada da percorrere per ottenere una buona assistenza sanitaria: affidarsi ai risultati di una buona ricerca clinica. E’ questo il messaggio chiave che le tante persone che hanno contribuito a questa pubblicazione vogliono dare.

Perché una versione italiana? Il nostro paese, pur vantando grandi risultati scientifici, non è un paese in cui l’alfabetizzazione su scienza e su ricerca sia patrimonio comune. Affascinati dalle teorie più che dai fatti, con un livello scolastico altamente insufficiente come preparazione al mondo delle scienze, con una forte tendenza al campanilismo delle idee e una scarsa attenzione alla divulgazione della scienza, affrontiamo il mondo della ricerca in medicina in modo totalmente impreparato. Molte edizioni di percorsi di formazione per rappresentanti del mondo del volontariato che opera in campo sanitario hanno messo in luce la difficoltà esistente, per la maggior parte delle persone, di orientarsi tra queste tematiche. Questo libro rappresenta una occasione in più per fornire strumenti di conoscenza e di riflessione, utili per una partecipazione più attiva e consapevole al dibattito sulla salute e per una buona assistenza sanitaria.

Da dove partire? Il libro è molto ricco di esempi e di dati. Partendo dai primi Capitoli può sembrare che niente funzioni come dovrebbe, che interessi ed intrighi nascondano sistematicamente la verità. Si può diventare totalmente diffidenti e disinteressati. Niente di più sbagliato: il dibattito su salute e sanità deve essere pubblico e appartiene ai cittadini che devono essere pronti ad affrontarlo.

Proseguendo si viene a conoscenza di esempi di risultati importanti in medicina raggiunti attraverso gli studi clinici. E la lettura dei Capitoli aiuta a scoprire il piacere della costruzione del sapere, l'importanza di essere correttamente informati e la necessità di avere strumenti di conoscenza. Non solo, la lettura rafforza il principio che tutti i pazienti che generosamente si offrono per realizzare studi clinici controllati hanno il diritto di ricevere una informazione che permetta di dare un consenso sulla base di reali conoscenze.

Cosa ci si aspetta? Quello che si spera venga a costruirsi e consolidarsi con l'approfondimento di queste tematiche, e questo libro è uno degli strumenti da utilizzare, è un movimento di attenzione e sostegno alla ricerca clinica che, partendo anche dai cittadini e dalle loro rappresentanze, si sviluppi in modo critico e consapevole per richiedere una ricerca che corrisponda alle esigenze e ai bisogni dei malati, che faccia solo gli interessi della comunità e che porti - e la fretta può essere cattiva consigliera - ai quei benefici che tutti vorremmo poter vedere realizzati. Chi leggerà questo libro avrà sufficienti conoscenze per non far parte del mondo dei creduloni che accettano senza spirito critico proposte terapeutiche con non hanno alcuna base scientifica.

E' una lettura impegnativa quella che si richiede, una lettura attenta, una lettura che apre la porta ad approfondimenti che possono trovare soddisfazione in altre pubblicazioni già disponibili in italiano, nonché nel lavoro di tanti gruppi di ricercatori, clinici e cittadini.

Paola Mosconi e Silvio Garattini
Dicembre 2013

Prefazione alla seconda versione inglese

La prima edizione del libro *Come sapere se una cura funziona*, pubblicata nel 2006, si è ispirata ad una domanda: ‘Come è possibile assicurarsi che la ricerca sui trattamenti medici soddisfi al meglio le esigenze dei pazienti?’ La nostra esperienza collettiva – collettivo significa con Imogen Evans, un medico, ex ricercatore e giornalista, Hazel Thornton, una paziente e laico indipendente fautrice della qualità della ricerca e della sanità, e Iain Chalmers, un ricercatore di servizi sanitari - era che la ricerca spesso non è riuscita a risolvere questo problema fondamentale. Inoltre, eravamo ben consapevoli che molti trattamenti medici, vecchi e nuovi, non si basassero su prove solide. Così abbiamo deciso di scrivere un libro per promuovere la valutazione pubblica più critica degli effetti dei trattamenti, incoraggiando il dialogo paziente-professionista (medico).

Siamo stati rincuorati dal livello di interesse mostrato per il libro *Come sapere se una cura funziona* - sia in originale stampato dalla Biblioteca Britannica che quando il testo è stato disponibile gratuitamente online all'indirizzo www.jameslindlibrary.org - e che ha fatto appello a entrambi sia ai lettori laici che ai professionisti. La prima edizione di *Come sapere se una cura funziona* è stata utilizzata come strumento didattico in molti paesi, e diverse traduzioni complete sono disponibili per il download gratuito da www.testingtreatments.org.

Fin dall'inizio abbiamo pensato il libro *Come sapere se una cura funziona* come un lavoro in corso; ci saranno quasi sempre incertezze sugli effetti dei trattamenti, nuovi o vecchi, e quindi un continuo bisogno di testare correttamente tutti i trattamenti. Per fare questo è indispensabile valutare e rivalutare le prove di efficacia; di rivedere le prove di efficacia esistenti criticamente e sistematicamente prima di intraprendere nuove ricerche, e allo stesso modo di interpretare nuovi risultati alla luce delle revisioni sistematiche più aggiornate.

Nell'intraprendere la seconda edizione di *Testing Treatments*, da tre siamo diventati quattro, con l'aggiunta di Paul Glasziou, un medico di medicina generale e ricercatore che tiene conto delle prove di efficacia provenienti dalla ricerca di alta qualità e le applica nella pratica clinica di tutti i giorni. Abbiamo un nuovo editore - Pinter & Martin, che ha

ristampato la prima edizione nel 2010 - e il nuovo testo è disponibile gratuitamente online, come il primo, su www.testingtreatments.org.

Mentre la nostra premessa di base rimane la stessa, il testo originale è stato ampiamente rivisto e aggiornato. Per esempio, abbiamo ampliato la copertura dei benefici e dei danni dello screening in un capitolo a parte (Capitolo 4), dal titolo 'Prima non è necessariamente meglio'. E nella 'Regolamentazione delle sperimentazioni cliniche: un aiuto o un ostacolo?' (Capitolo 9) si descrive come la ricerca possa diventare, a volte, eccessivamente sorvegliata a scapito dei pazienti. Nel penultimo capitolo (Capitolo 12) ci chiediamo: 'Cosa rende migliore l'assistenza sanitaria?' e mostrare come le linee di evidenza si possono disegnare insieme in modo che possano fare la differenza per tutti noi. Chiudiamo con il nostro progetto per un futuro migliore e un piano d'azione (Capitolo 13).

Ci auguriamo che il nostro libro indicherà la strada per una più ampia comprensione su come i trattamenti possono e devono essere testati in modo corretto e come ognuno di noi può svolgere un ruolo importante nel fare in modo che questo accada. Questa non è una 'guida sui migliori trattamenti' per gli effetti delle terapie individuali. Piuttosto, si evidenziano i problemi che sono fondamentali per garantire che la ricerca si basi su prove solide, ben fatta, in grado di distinguere i trattamenti dannosi da quelli utili, e progettata per rispondere alle domande che sono importanti per i pazienti, il pubblico e gli operatori sanitari.

Imogen Evans, Hazel Thornton, Iain Chalmers, Paul Glasziou
Agosto 2011

Prefazione alla seconda versione

La medicina non dovrebbe essere una questione di autorità, e la domanda più importante che chiunque può fare riguardo a qualsiasi affermazione è semplice: “come fai a saperlo?” Questo libro riguarda la risposta a questa domanda.

C'è stato un enorme cambiamento nel modo in cui le persone che lavorano in medicina si relazionano ai pazienti. Nel lontano passato, i corsi di formazione per migliorare le competenze di comunicazione dei medici insegnavano come non dire ai pazienti che stavano morendo di cancro. Oggi insegniamo agli studenti –e questa è una citazione letterale– come sia possibile ‘lavorare in collaborazione con il proprio paziente per ottenere un risultato di salute ottimale’. Oggi, quando la medicina è al suo meglio, i pazienti che lo desiderano possono essere coinvolti nella discussione e nella scelta dei propri trattamenti.

Perché questo accada, è fondamentale che tutti comprendano come facciamo a sapere se un trattamento funziona, come facciamo a sapere se causa dei danni, e come facciamo a valutare i benefici e i danni per poi determinarne i rischi. Purtroppo i medici possono alle volte non essere all'altezza, esattamente come chiunque altro. Ma la cosa peggiore è che là fuori è pieno di gente pronta a ingannarci.

Innanzitutto, tra tutti questi furfanti, spesso siamo noi i primi a ingannare noi stessi. La maggior parte delle malattie hanno una storia naturale per la quale alternano fasi migliori a fasi peggiori, talvolta del tutto a caso: per questa ragione, qualsiasi cosa tu faccia, se però agisci quando i sintomi sono nella loro fase peggiore, allora ogni trattamento ti sembrerà efficace, anche se però ti saresti sentito meglio comunque.

L'effetto placebo, analogamente, può trarci tutti in inganno: le persone possono davvero migliorare, in alcuni casi, semplicemente dopo aver preso una pillola inerte senza ingredienti attivi, se però credono che questo trattamento sia davvero efficace. Come racconta Robert M. Pirsig, in *Lo Zen e l'arte della manutenzione della motocicletta* ‘il vero scopo del

metodo scientifico è quello di assicurarsi che la natura non ti abbia indotto a pensare di sapere qualcosa che in realtà non si sa’.

Ci sono poi le persone che imbastiscono gli studi scientifici. Se c'è un messaggio fondamentale in questo libro – ed è un'espressione che io stesso ho preso in prestito e utilizzato all'infinito – questo si trova contenuto nel concetto di ‘sperimentazione corretta’. Non tutti gli studi sono uguali, perché ci sono tantissimi modi nei quali una ricerca scientifica può essere di parte, e arrivare così a dare come risultato quello che qualcuno, da qualche parte, pensa essere erroneamente la risposta ‘giusta’.

A volte i risultati degli studi possono essere distorti per via di alcune distrazioni, a volte invece per il più puro dei motivi (perché tutti i motivi alla fine contano). Medici, pazienti, professori, infermieri, terapisti occupazionali, e manager possono così tutti sposare l'idea che un trattamento nel quale hanno investito molte delle loro energie personali, davvero utile.

Talvolta le prove di efficacia possono essere distorte per altre ragioni. Sarebbe sbagliato cadere in superficiali teorie complottistiche: le case farmaceutiche hanno portato enormi progressi e permesso di salvare moltissime vite. Ma ci sono però tantissimi soldi in gioco in alcune ricerche e, per motivi che vedrete in questo libro, il 90% delle sperimentazioni sono ancora condotte dalle industrie farmaceutiche. Questo può essere un problema, quando gli studi finanziati da queste industrie hanno una probabilità quattro volte superiore di raggiungere un risultato positivo rispetto agli studi finanziati in maniera indipendente. Per portare un nuovo farmaco sul mercato il costo arriva fino a 800 milioni di dollari: la maggior parte di questi soldi viene speso prima che il farmaco sia reso disponibile sul mercato, e se il farmaco non risulta poi essere efficace, questo denaro risulta già speso. Quando la posta in gioco è così alta, a volte gli ideali alla base di una ‘sperimentazione corretta’ possono venire meno.¹

Allo stesso tempo, il modo in cui i risultati delle sperimentazioni sono comunicati può essere distorto e fuorviante. A volte questo accade per il modo in cui vengono presentati i fatti e le cifre, quando si racconta solo una parte della storia, sorvolando sui difetti, e si sceglie con cura solo quei dati che mostrano un dato trattamento sotto una luce particolare.

Nella cultura popolare si trovano all'opera processi anche più interessanti. Abbiamo un desiderio comprensibile di cure miracolose, anche se spesso la ricerca riguarda solo miglioramenti modesti, il rendere evidenti i rischi, e il dover decidere in situazioni di grande incertezza. Nei media, fin troppo spesso, tutto questo è messo in secondo piano da una raffica di parole come 'cura', 'miracolo', 'speranza', 'passo avanti', e 'vittima'.²

In un momento in cui sono così in tanti a essere desiderosi di prendere il controllo della propria vita, ed essere coinvolti nelle decisioni che riguardano la propria assistenza sanitaria, è triste vedere così tante informazioni distorte. A volte queste distorsioni riguardano un farmaco specifico: il modo in cui i media inglesi hanno presentato Herceptin come se fosse una cura miracolosa per il cancro al seno è forse il più lampante tra gli esempi recenti.³

A volte, però, nel promuovere i loro trattamenti, e nello sfidare le prove portate contro di loro, i fanatici e i loro amici sui media possono fare danni ancora maggiori, minando alla base la possibilità di far comprendere al pubblico come facciamo a sapere se qualcosa ha per noi dei benefici o dei danni.

Le pillole di zucchero omeopatiche non dimostrano di avere alcun vantaggio rispetto a normali pillole di zucchero quando sono comparate negli studi più attendibili. Ma di fronte a queste prove, gli omeopati sostengono che c'è qualcosa di sbagliato nell'idea stessa di condurre uno studio, e che c'è una ragione, la quale riguarda unicamente le loro pillole, per cui queste non possono essere testate come tutte le altre. I politici, quando sono messi di fronte alle prove che il loro programma didattico preferito per prevenire la gravidanza adolescenziale è stato un fallimento, possono cadere nello stesso genere di giustificazioni evasive. In realtà, come questo libro vi mostrerà, qualsiasi affermazione circa gli effetti di un dato trattamento può essere sottoposta a uno studio corretto e trasparente.⁴

A volte queste distorsioni possono andare ancora più in profondità e minare la capacità stessa di comprendere da parte del pubblico. Una recente 'revisione sistematica' di tutti gli studi migliori e non distorti ha mostrato che non vi era alcuna ragione per credere che l'assunzione di pillole di vitamine antiossidanti prolungasse la vita (in realtà, anzi, potrebbero pure accorciarla). Con questo tipo di sintesi – come spiegato

splendidamente in questo libro – si seguono delle regole chiare, descrivendo dove cercare le prove di efficacia, quali prove possono essere incluse, e come dovrebbe essere valutata la loro qualità. Ma non appena le revisioni sistematiche producono un risultato che sfida le affermazioni delle aziende che producono pillole di antiossidanti, i giornali e le riviste si riempiono di critiche false, sostenendo che gli studi individuati per la revisione sistematica sono stati scelti faziosamente, per ragioni di appartenenza politica o di corruzione, che le prove favorevoli sono state deliberatamente ignorate, e così via.⁵

Questo è un peccato. La nozione di revisione sistematica – il considerare la totalità delle prove disponibili – è tranquillamente una delle più importanti innovazioni nel campo della medicina negli ultimi 30 anni. Nel minare l'accesso del pubblico a queste idee per difendere il loro piccolo angolo di mercato, i giornalisti e le aziende produttrici di pillole possono fare a tutti noi un grande disservizio.

E questo è il guaio. Ci sono molte ragioni per leggere questo libro. A un livello più semplice, vi aiuterà a prendere decisioni più consapevoli riguardo alla vostra salute. Se lavorate nel campo della medicina, i capitoli che seguono sono probabilmente una spanna sopra qualsiasi altro insegnamento avete ricevuto finora sulla medicina basata sulle prove di efficacia. A livello di popolazione, se più gente capisce come fare dei paragoni corretti, e riuscire così a vedere se un intervento è migliore di un altro, allora, come sostengono gli autori, invece di temere a volte la ricerca, il pubblico potrebbe impegnarsi direttamente per essere maggiormente coinvolto a ridurre le incertezze per quei trattamenti che per loro contano di più.

Ma c'è un'ultima ragione per leggere questo libro, per imparare i trucchi del nostro mestiere, e questa ragione non ha nulla a che fare con le cose pratiche, ma riguarda il semplice fatto che questa roba è interessante, bella e intelligente. E in questo libro si spiegano le cose meglio che in qualsiasi altro libro io abbia mai visto grazie all'esperienza, alla conoscenza e all'empatia di chi lo ha scritto.

Dove sono le prove? porta uno sguardo umano su domande importanti per il mondo reale. La medicina riguarda la sofferenza umana, la morte, ma anche la fragilità umana dei ricercatori e di chi deve prendere decisioni: ed

è questo ciò che viene catturato qui, nelle storie personali e nei dubbi di chi fa ricerca, nelle loro motivazioni, nelle loro preoccupazioni e nei loro cambi di opinione. È raro che questa parte della scienza sia resa così accessibile al pubblico, e che gli autori si muovano così liberamente, spaziando da articoli seri e scientifici fino agli angoli più effimeri della letteratura medica, scovando alcune perle nascoste nelle sezioni di discussione degli articoli, nei commenti, nelle autobiografie o nei singoli casi.

Questo libro dovrebbe essere in ogni scuola e in ogni sala d'attesa di qualsiasi studio medico. Fino ad allora, è nelle tue mani. Continua a leggerlo.

Ben Goldacre
Agosto 2011

Prefazione alla prima versione

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 [adesso Capitolo 3]). 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 semplicistiche, 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 alla seconda versione

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? Oxford: Oxford University Press, 1998, p165

La medicina moderna ha avuto un enorme successo. È difficile immaginare ciò che la vita deve essere stata senza antibiotici. Lo sviluppo di altri farmaci efficaci ha rivoluzionato la terapia nei casi di attacchi di cuore e pressione alta e ha trasformato la vita di molte persone con schizofrenia. La vaccinazione nei bambini ha reso la poliomielite e la difterite ricordi lontani nella maggior parte dei paesi, e giunture artificiali hanno aiutato innumerevoli persone a essere meno tormentate dal dolore e dalle disabilità. Moderne tecniche di imaging come l'ecografia, la tomografia computerizzata (TC), la risonanza magnetica per immagini (MRI) hanno contribuito ad assicurare che i pazienti siano diagnosticati accuratamente e che ricevano la giusta terapia. Le diagnosi di molte tipologie di cancro costituivano solitamente sentenze di morte, mentre oggi i pazienti convivono normalmente col loro cancro senza morirne. E l'HIV/AIDS si è in gran parte trasformato da rapido assassino a malattia cronica (di lunga durata).

Naturalmente molti miglioramenti nella salute sono avvenuti grazie ai progressi sociali e di sanità pubblica, come ad esempio il convogliare acqua pulita, servizi igienici, e un miglioramento delle case. Ma anche gli scettici avrebbero difficoltà a ignorare l'impressionante impatto delle moderne cure mediche. Nel corso dell'ultimo mezzo secolo o giù di lì, una migliore assistenza sanitaria ha dato un contributo importante per una maggiore durata della vita, e ha migliorato la qualità della vita, soprattutto per quelli con condizioni croniche^{1,2}.

Ma le gioie della medicina moderna possono facilmente portare a trascurare molti dei suoi problemi in corso. Ancora oggi, troppe decisioni mediche sono basate su scarse prove di efficacia. Ci sono ancora troppe terapie mediche che danneggiano i pazienti, alcune sono di poco o nessun beneficio dimostrato, e quelli utili, non sono abbastanza utilizzati. Come può essere, quando ogni anno gli studi sugli effetti dei trattamenti generano una montagna di risultati? Purtroppo, la prova è spesso inaffidabile e, inoltre, gran parte della ricerca che viene fatta non affronta le domande di cui i pazienti hanno bisogno di una risposta.

Parte del problema è che gli effetti del trattamento trovano molto raramente una prova di efficacia ovvia o eclatante. Invece, solitamente ci saranno incertezze su quanto funzioni bene il nuovo trattamento, o anche se danno più benefici che danni. Così la progettazione di buone sperimentazioni - studi che mirano a ridurre gli errori e di prendere in considerazione il ruolo del caso (cfr. Capitolo 6) - sono necessarie per identificare gli effetti del trattamento affidabile.

L'impossibilità di prevedere esattamente cosa accadrà quando una persona ha una malattia o riceve un trattamento è a volte chiamata la legge di Franklin, dopo il XVIII secolo lo statista americano Benjamin Franklin, che notoriamente ha osservato che 'in questo mondo non c'è niente di certo, tranne la morte e le tasse'³. Eppure la legge di Franklin è certo una seconda natura nella società. L'inevitabilità dell'incertezza non è abbastanza sottolineata nelle scuole, né lo sono altri concetti fondamentali, ad esempio come ottenere e interpretare le evidenze, o il modo di comprendere le informazioni circa le probabilità e i rischi. Come un commentatore ha affermato: 'A scuola vi hanno insegnato cosa sono le sostanze chimiche in provette, le equazioni per descrivere il moto e forse qualcosa sulla fotosintesi. Ma con ogni probabilità

non vi è stato insegnato nulla sulla morte, sul rischio, sulle statistiche, e sulla scienza che uccide o guarisce⁴. E considerando che la pratica medica basata su evidenze scientifiche ha salvato innumerevoli vite, sarebbe difficile trovare un'unica mostra che spiega i principi fondamentali della ricerca scientifica in ogni museo della scienza.

Non essere troppo certi

“Attraverso la ricerca possiamo imparare e conoscere meglio le cose. Ma, come per la verità certa, nessun uomo ha conosciuto, ma per tutti è una rete di congetture.”

Senofane, VI secolo aC

“Sono sempre certo su cose che sono una questione di opinione.”

Charlie ('Peanuts') Brown, XX secolo dC

“I nostri molti errori indicano che la pratica di inferenza causale. . . rimane un'arte. Anche se per assisterci, abbiamo acquisito tecniche di analisi, metodi statistici e convenzioni e criteri logici, in ultima analisi, le conclusioni che raggiungiamo sono una questione di giudizio. “

Susser M. Causal thinking in the health sciences. Oxford: Oxford University Press, 1983.

E i concetti di incertezza e di rischio contano veramente. Basta prendere, per esempio, l'impossibilità logica di 'dimostrare un negativo' - cioè, mostrando che qualcosa non esiste, o che un trattamento non ha effetto. Questo non è solo un argomento filosofico, ma ha anche importanti conseguenze pratiche, come dimostra l'esperienza con una pillola combinata denominata Bendectin (i principi attivi Doxylamine e piridossina o vitamina B6). Bendectin (anche commercializzato come Debendox e Diclectin) veniva ampiamente prescritto alle donne per alleviare le nausee durante i primi mesi di gravidanza. Poi venne sostenuto che Bendectin causava difetti di nascita, che furono subito ripresi in una valanga di cause legali. Sotto la pressione di tutti i casi giudiziari, i produttori di Bendectin ritirarono il farmaco dal commercio nel 1983. Diverse revisioni successive di tutte le prove di efficacia non fornirono un

collegamento con i difetti di nascita: non è stato possibile mostrare in modo conclusivo che non c'era nulla di dannoso, ma non vi era alcuna evidenza che causasse danni. Ironicamente, a seguito del ritiro di Bendectin, gli unici farmaci disponibili per il trattamento delle nausee mattutine in donne in gravidanza sono quelli per cui si sa poco sul loro potenziale di causare difetti di nascita⁵.

Il meglio che la ricerca di solito può fare è sgretolare le incertezze. I trattamenti possono essere dannosi come anche utili. La ricerca ben condotta può indicare la probabilità che un trattamento per un problema di salute apporti un beneficio o un danno, confrontandolo con un altro trattamento o con nessun trattamento affatto. Dato che ci sono sempre incertezze, è d'aiuto non cadere nella tentazione di pensare che le cose siano o bianche o nere. E pensare in termini di probabilità è importante?⁶. La gente deve sapere qual è la probabilità di un particolare esito di una condizione - per esempio l'infarto in una persona con la pressione alta - i fattori che influenzano la probabilità di un evento ictus, e la probabilità di un trattamento cambiando le probabilità di un evento di ictus. Con abbastanza informazioni attendibili, i pazienti e gli operatori sanitari possono lavorare insieme per valutare l'equilibrio tra i benefici e i rischi dei trattamenti. Si può quindi scegliere l'opzione che è probabile che sia più appropriata in base alle circostanze individuali e le preferenze del paziente⁷.

Il nostro obiettivo in questo libro è quello di migliorare la comunicazione e aumentare la fiducia, per non minare la stessa dei pazienti nei confronti degli operatori sanitari. Ma questo può accadere solo quando i pazienti possono aiutare se stessi e i propri operatori sanitari a valutare criticamente le opzioni di trattamento.

Nel capitolo 1 descriveremo brevemente perché sono necessarie delle sperimentazioni corrette sui trattamenti e di come alcuni nuovi trattamenti hanno avuto effetti dannosi inaspettati. Nel Capitolo 2 viene descritto come per altri trattamenti non si sia manifestato l'auspicato effetto, e si mette in evidenza il fatto che molti trattamenti comunemente utilizzati non sono stati adeguatamente valutati. Il Capitolo 3 illustra perché il trattamento più intensivo non è necessariamente (sinonimo di) migliore. Il Capitolo 4

spiega perché lo screening di persone sane per le prime indicazioni della malattia può essere dannoso oltre che utile. Nel Capitolo 5 si evidenziano alcune delle molte incertezze che pervadono quasi ogni aspetto della sanità e spiega come affrontarle.

I Capitoli 6, 7 e 8 forniscono alcuni “dettagli tecnici” in modo non tecnico. Nel Capitolo 6 si delineano le basi per fare sperimentazioni corrette sui trattamenti, sottolineando l'importanza di garantire come avviene il confronto con il simile. Il Capitolo 7 evidenzia il perché tener conto del ruolo del caso è essenziale. Il Capitolo 8 spiega perché è così importante valutare tutte le prove di efficacia attendibili e pertinenti in modo sistematico.

Capitolo 9 descrive perché i sistemi regolatori della ricerca sugli effetti dei trattamenti, attraverso i comitati etici di ricerca e altri organismi, possono mettere ostacoli nel modo di ottenere una buona ricerca, e spiega perché il regolamento può quindi riuscire a promuovere gli interessi dei pazienti. Il Capitolo 10 confronta le differenze principali tra una ricerca buona, cattiva e inutile sugli effetti dei trattamenti, ma sottolinea come la ricerca è spesso distorta da priorità commerciali e accademiche e non riesce ad affrontare i problemi che possono fare la differenza per il benessere dei pazienti.

Il Capitolo 11 mappa ciò che i pazienti e il pubblico possono fare per garantire una migliore sperimentazione sui trattamenti. Nel Capitolo 12 esaminiamo i modi con cui una robusta prova di efficacia dalla ricerca sulle terapie può, davvero, fare per migliorare l'assistenza sanitaria per i singoli pazienti. E nel Capitolo 13 vi presentiamo il nostro progetto per un futuro migliore, che termina con un piano d'azione.

Ogni capitolo fa riferimento ad una selezione di materiale chiave, e una sezione separata delle risorse aggiuntive è inclusa alla fine del libro (vedi P184). Per coloro che desiderano esplorare le questioni più in dettaglio, un buon punto di partenza è la Biblioteca James Lind su www.jameslindlibrary.org. Troverete la versione elettronica gratuita della seconda edizione di questo libro in un nuovo sito web – Testing Treatment Interactive (www.testingtreatments.org) – nel quale saranno aggiunte traduzioni e altro materiale nei prossimi anni.

Noi autori ci siamo impegnati con il principio di parità d'accesso all'assistenza sanitaria efficace che risponda ai bisogni della gente. Questa

responsabilità sociale, a sua volta dipende da informazioni affidabili e accessibili circa gli effetti dei test e dei trattamenti derivati dalla ricerca. Poiché le risorse sanitarie in tutto il mondo sono limitate, i trattamenti devono essere basati su prove di efficacia solide e utilizzati in modo efficiente ed equo in modo che tutta la popolazione ha la possibilità di beneficiare dei progressi della medicina. E' irresponsabile sprecare risorse preziose sui trattamenti che sono di scarso beneficio, o buttare via, senza giustificato motivo, le opportunità per valutare i trattamenti di cui si sa troppo poco. Sperimentazioni corrette di trattamenti sono quindi di fondamentale importanza per consentire scelte di trattamento eque per tutti noi.

Ci auguriamo che tu, lettore, possa emergere da Dove sono le prove? condividendo la nostra passione per l'argomento e andrai a fare domande scomode sui trattamenti, identificare le lacune nelle conoscenze mediche, e sarai coinvolto nella ricerca per trovare le risposte a beneficio di se stessi e di tutti gli altri.

1 Nuovo - ma è meglio?

PERCHÉ SONO NECESSARIE SPERIMENTAZIONI CORRETTE SUI TRATTAMENTI

Senza una valutazione corretta - ossia priva di errori sistematici - possono essere prescritti trattamenti inutili o addirittura dannosi pensando che siano utili, o al contrario può succedere che trattamenti utili vengano considerati inutili. Sperimentazioni corrette dovrebbero essere condotte su tutti i trattamenti, a prescindere dalla loro origine, che si tratti di trattamenti convenzionali o complementari. Non è quindi sufficiente che una teoria sull'efficacia di un trattamento suoni come convincente, ma deve essere provata. Infatti, alcune teorie che avevano predetto l'efficacia di un trattamento sono state poi smentite da sperimentazioni condotte in modo corretto. Altre sperimentazioni avevano fiduciosamente predetto che certi trattamenti non avrebbero funzionato, quando nei fatti poi le sperimentazioni ne hanno dimostrato la loro efficacia.

Anche se c'è una naturale tendenza a pensare che “nuovo” significhi “migliore” - proprio come quelle pubblicità di detersivi per lavatrici - quando i nuovi trattamenti sono valutati in sperimentazioni corrette, essi hanno le stesse probabilità di essere trovati come peggiori o migliori dei trattamenti esistenti. Vi è una tendenza altrettanto naturale a pensare che, poiché qualcosa è in uso da un lungo periodo, deve essere sicuro ed efficace. Ma la sanità è costellata dall'uso di trattamenti che si basano sulle abitudini o su convinzioni salde, piuttosto che su prove di efficacia: trattamenti che spesso non fanno nulla di buono e, a volte, fanno notevoli danni.

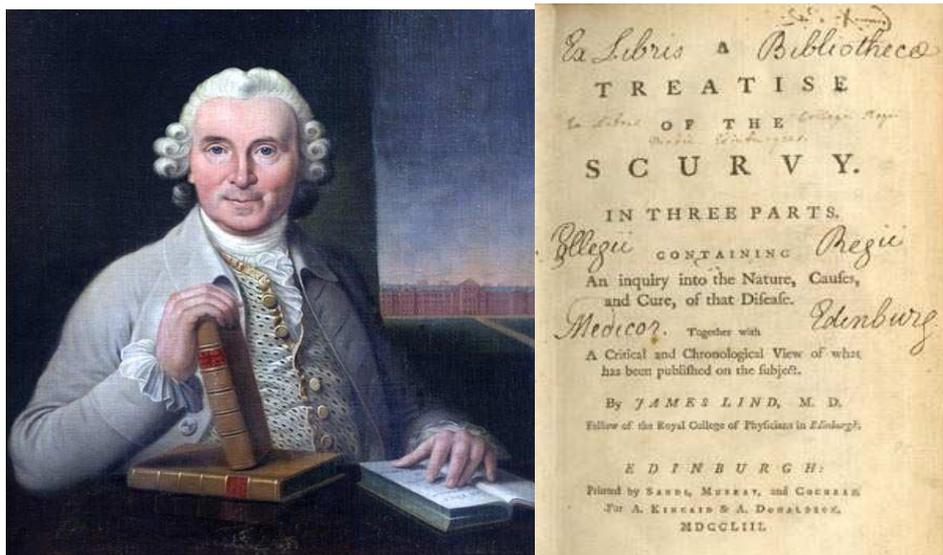
GLI ANEDDOTI SONO ANEDDOTI

‘Il nostro cervello sembra essere adatto ad ascoltare gli aneddoti, e noi, infatti, impariamo più facilmente dalle storie avvincenti. Sono però

stupefatto che così tante persone, tra cui anche un certo numero di miei amici, non riescano a cogliere le trappole di questo approccio. La scienza sa che gli aneddoti e le esperienze personali possono essere fatalmente fuorvianti. Essa deve pretendere risultati che siano sperimentabili e ripetibili. La medicina, d'altra parte, può accettare la scienza solo in questi termini. C'è troppa variabilità umana per essere del tutto sicuri di qualcosa quando si tratta di singoli pazienti, quindi è vero che spesso viene dato spazio all'intuizione. Ma cerchiamo di essere chiari sui confini, perché se ci si allontana da essi l'essenza della scienza vien presto persa: gli angoli vengono smussati e i fatti e le opinioni si mescolano fino a trovare difficile distinguere gli uni dagli altri'.

Ross N. Foreword, In: Ernst E, ed. Healing, hype or harm? A critical analysis of complementary or alternative medicine. Exeter: Societas, 2008:VI-VII.

Non c'è nulla di nuovo circa la necessità di sperimentare correttamente: nel XVIII secolo James Lind utilizzò un esperimento adeguato per confrontare sei dei rimedi allora in uso nel combattere lo scorbuto, malattia mortale per un gran numero di marinai durante i lunghi viaggi. Egli dimostrò che arance e limoni, che ora sappiamo contenere vitamina C, erano una cura molto efficace. (*)



James Lind (1716-1794), chirurgo scozzese appartenente alla marina inglese, ritratto con i libri da lui scritti, e il titolo della pagina di quello più famoso, nel quale è riportato lo studio controllato randomizzato effettuato nel 1747 che evidenziò come le arance e i limoni si dimostrarono essere più efficaci per lo scorbuto rispetto a cinque altri trattamenti allora in uso (si veda www.jameslindlibrary.org).

Nel 1747, mentre prestava servizio in qualità di medico di bordo sul vascello *Salisbury*, 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 gruppi da confrontare con le stesse caratteristiche di base (vedere anche Capitolo 6 e al Capitolo 3 il riquadro “Assegnazione casuale: una semplice spiegazione). Lind costituì infatti sei gruppi di due marinai ciascuno, assegnando a 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 e un limone. I marinai che avevano bevuto succo di arance e limoni guarirono: gli agrumi conseguirono una vittoria schiacciante. Più tardi l’Ammiragliato ordinò che fosse fornito succo di limone a tutte le navi, con il risultato che, verso la fine del XVIII secolo, questa malattia mortale tra le fila della Reale Marina Britannica fu debellata. Tra i trattamenti che Lind aveva messo a confronto, il *Royal College of Physicians* preferiva l’acido solforico, mentre l’Ammiragliato consigliava l’aceto: Lind con una sperimentazione adeguata mostrò che entrambe le autorità si sbagliavano. E non di rado le autorità mediche si sbagliano. Fare troppo affidamento sulle opinioni, sulle abitudini o su precedenti consuetudini piuttosto che sui risultati di sperimentazioni corrette continua a causare seri problemi in sanità (vedere oltre e Capitolo 2).

Oggi, le incertezze sugli effetti dei trattamenti vengono spesso messe in luce quando medici diversi scelgono differenti approcci terapeutici per una stessa malattia (vedere anche Capitolo 5). Nel chiarire tali incertezze sia i pazienti e il pubblico, sia i medici giocano un ruolo importante. È indubbio che sia nell’interesse tanto dei pazienti, quanto dei medici, che la ricerca nel campo dei trattamenti venga condotta in modo rigoroso. Così come i medici devono assicurarsi che le loro raccomandazioni in merito ai trattamenti si basino su prove di efficacia, è necessario che anche i pazienti richiedano che questo accada. Solo se si creerà questa alleanza, il pubblico potrà avere fiducia in tutto ciò che la medicina moderna può offrirgli (vedere anche Capitolo 11, 12 e 13).

EFFETTI INDESIDERATI INATTESI

Talidomide

La talidomide è un esempio particolarmente agghiacciante di una nuova terapia medica che ha prodotto più danni che benefici.¹ Questa pillola per dormire fu introdotta alla fine degli anni '50 come un'apparente alternativa sicura ai barbiturici, all'epoca prescritti regolarmente; al contrario dei barbiturici un'overdose di talidomide non induceva il coma. La sua prescrizione venne raccomandata nelle donne gravide e fu anche utilizzata per alleviare le nausee mattutine. Poi, nei primi anni '60, gli ostetrici cominciarono a rilevare un forte aumento di casi di malformazioni degli arti nei neonati. 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 dei bambini con l'assunzione della talidomide da parte della madre nelle prime fasi della gravidanza.² 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 (e in alcuni paesi venduta anche senza prescrizione medica) migliaia di bambini si ammalarono. La tragedia della talidomide scioccò i medici, l'industria farmaceutica e i pazienti e portò a una revisione del processo di sviluppo e di registrazione dei farmaci a livello mondiale.³

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.

Vioxx, un farmaco antinfiammatorio

Sebbene la regolamentazione sulla sperimentazione dei farmaci sia stata considerevolmente inasprita, anche con le migliori pratiche di sperimentazione non vi è garanzia assoluta di sicurezza. I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) forniscono un buon esempio del perché sia necessaria una vigilanza sui farmaci. I farmaci antinfiammatori sono comunemente utilizzati per alleviare il dolore e ridurre l'infiammazione in varie patologie (per esempio l'artrite), e anche per abbassare la temperatura nei pazienti febbricitanti. I tradizionali antinfiammatori includono molti farmaci, cosiddetti da banco, come l'aspirina e l'ibuprofene. Tra i loro effetti collaterali, questi farmaci sono ben noti per causare irritazione dello stomaco e dell'intestino, dispepsia (indigestione) e talvolta sanguinamento e ulcere gastriche (stomaco). Di conseguenza, le aziende farmaceutiche avevano una buona ragione per vedere se riuscivano a sviluppare antinfiammatori che non causassero queste complicazioni.

Il rofecoxib (meglio conosciuto con il nome commerciale di Vioxx, ma commercializzato anche come Ceoxx e Ceeoxx) è stato introdotto nel 1999 come alternativa presumibilmente più sicura dei farmaci più vecchi. È stato subito ampiamente prescritto. Poco più di cinque anni dopo il Vioxx è stato ritirato dal mercato da parte del produttore a causa di un aumentato rischio di complicazioni cardiovascolari come infarti e ictus. Ma cosa è successo?

Il Vioxx è stato approvato dalla US Food and Drug Administration (FDA, agenzia regolatoria statunitense per l'approvazione dei farmaci) nel 1999 con le indicazioni “per il sollievo dai segni e sintomi di osteoartrite, per la gestione del dolore acuto negli adulti e per il trattamento dei sintomi mestruali (ossia dolori mestruali)”. In seguito è stato approvato per il

sollievo dei segni e dei sintomi dell'artrite reumatoide negli adulti e nei bambini. Durante lo sviluppo del Vioxx, gli scienziati dell'azienda farmaceutica erano venuti a conoscenza degli effetti potenzialmente dannosi in meccanismi di coagulazione del sangue che avrebbero potuto portare a un aumentato rischio di formazione di coaguli. Eppure, per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco, all'ente regolatore statunitense furono presentati piccoli studi concentrati sulle prove di efficacia a favore dell'effetto antinfiammatorio del Vioxx, senza evidenziare le possibili complicazioni.⁴

Prima dell'approvazione da parte della Food and Drug Administration, l'azienda farmaceutica aveva già dato il via a un grande studio progettato principalmente per confrontare gli effetti collaterali intestinali del Vioxx con un altro farmaco antinfiammatorio, il naprossene, in pazienti con artrite reumatoide. Ancora una volta, lo studio non era stato progettato per rilevare le complicazioni cardiovascolari. Inoltre, successivamente è stata sollevata la questione dei conflitti di interesse dei membri facenti parte del gruppo di monitoraggio e di sicurezza dei dati dello studio (questi gruppi, appunto, hanno il compito di monitorare i risultati degli studi man mano che si accumulano, per valutare che non vi sia alcuna ragione per fermare la ricerca).

Nonostante tutto, i risultati - che hanno mostrato che il Vioxx causava un minor numero di episodi di ulcere allo stomaco e di sanguinamento gastrointestinale rispetto al naprossene - hanno rivelato un maggior numero di attacchi di cuore nel gruppo di pazienti che assumevano il Vioxx. L'articolo che riportava lo studio, pubblicato su una rivista medica importante, è stato comunque pesantemente criticato. I risultati sono stati analizzati e presentati in modo tale da minimizzare la gravità dei rischi cardiovascolari. Il direttore della rivista, in seguito, si è lamentato del fatto che i ricercatori avessero nascosto i dati critici di questi effetti collaterali. Comunque, i risultati presentati alla Food and Drug Administration nel 2000 e discussi dalla Commissione per l'artrite nel 2001, hanno portato nel 2002 l'ente regolatore a modificare le informazioni di sicurezza sull'etichetta del Vioxx, in modo che indicassero un aumentato rischio di attacchi di cuore e di ictus.

L'azienda farmaceutica ha continuato a indagare su altri possibili usi del

Vioxx e nel 2000 ha intrapreso uno studio per vedere se il farmaco fosse in grado di prevenire i polipi (piccoli tumori benigni che possono progredire a cancro) del colon-retto (intestino inferiore). Questo studio è stato interrotto precocemente, quando i risultati dell'analisi svolta prima della fine dello studio (definita analisi *ad interim*) hanno dimostrato che il farmaco era associato a un aumentato rischio di complicazioni cardiovascolari. Questo ha portato nel 2004 l'azienda farmaceutica a ritirare il farmaco dal mercato. Nell'articolo pubblicato gli autori dello studio, impiegati o consulenti dell'azienda farmaceutica, sostenevano che solo dopo 18 mesi di utilizzo del Vioxx apparissero le complicazioni cardiovascolari. Questa affermazione si basava su un'analisi errata, in seguito formalmente rivista dalla rivista che ha pubblicato l'articolo⁴. Di fronte alle numerose successive azioni legali intraprese dai pazienti, l'azienda ha continuato a sostenere di aver sempre agito in modo responsabile, dal momento degli studi eseguiti prima dell'approvazione al commercio, al monitoraggio della sicurezza del Vioxx dopo la sua immissione in commercio. L'azienda ha inoltre ribadito la sua convinzione che le prove mostrassero come i fattori di rischio cardiovascolari fossero pre-esistenti e non causati dal Vioxx.⁵

Lo scandalo del Vioxx ha mostrato che, mezzo secolo dopo la talidomide, c'è ancora molto da fare per garantire che i trattamenti siano sperimentati correttamente in un processo trasparente che dia prove di efficacia robuste. Come afferma un gruppo di commentatori: “il nostro sistema mette al primo posto gli interessi dei pazienti. Collaborazioni tra i docenti universitari, i medici praticanti, l'industria e le riviste mediche sono essenziali per promuovere la conoscenza e migliorare la cura dei pazienti. La fiducia è un elemento necessario di questa collaborazione, ma i recenti avvenimenti hanno reso necessario istituire sistemi adeguati che proteggano gli interessi dei pazienti. Un rinnovato impegno da parte di tutti i soggetti coinvolti e l'istituzione di questi sistemi sono l'unico modo per ottenere qualcosa di positivo da questa vicenda spiacevole”.⁴

Avandia (rosiglitazone), farmaco per il diabete di tipo 2

Il 2010 ha visto un altro farmaco - il rosiglitazone, meglio conosciuto con il nome commerciale di Avandia - sulle prime pagine dei giornali a causa di effetti collaterali indesiderati a carico del sistema cardiovascolare. Dieci

anni prima Avandia era stato autorizzato dalle autorità regolatorie dei farmaci in Europa e negli Stati Uniti come un nuovo approccio per il trattamento del diabete di tipo 2. Questa forma di diabete si verifica quando il corpo non produce abbastanza insulina, o quando le cellule del corpo non reagiscono all'insulina. È molto più comune del diabete di tipo 1, in cui il corpo non produce insulina. Il diabete di tipo 2, che è spesso associato all'obesità, di solito può essere trattato in modo soddisfacente modificando la dieta, facendo esercizio fisico e assumendo farmaci per via orale piuttosto che iniettandosi insulina. Le complicazioni a lungo termine del diabete di tipo 2 comprendono un aumentato rischio di infarti e ictus; lo scopo principale dei trattamenti è di ridurre il rischio di queste complicazioni.

Avandia è stato promosso come farmaco che agiva in un modo nuovo per aiutare proprio l'insulina del corpo a lavorare in modo più efficace ed è stato definito come migliore di vecchi farmaci nel controllo dei livelli di glicemia nel sangue. L'attenzione si concentrava su quest'ultima e non sulle gravi complicazioni che possono portare alla morte dei pazienti.

Quando Avandia è stato autorizzato, vi erano limitate prove della sua efficacia e nessuna prova riguardo al suo effetto sul rischio di attacchi di cuore e di ictus. Le agenzie regolatorie hanno chiesto all'azienda farmaceutica produttrice di svolgere ulteriori studi, ma nel frattempo Avandia è stato accolto con entusiasmo e ampiamente prescritto in tutto il mondo. Segnalazioni di effetti avversi cardiovascolari cominciarono ad apparire e ad accumularsi progressivamente; dal 2004 l'Organizzazione Mondiale della Sanità era sufficientemente preoccupata da chiedere all'azienda produttrice di rivedere le prove di queste complicazioni. Lo ha fatto e ha confermato un aumentato rischio.⁶

Ci sono voluti altri sei anni prima che le agenzie regolatorie esaminassero attentamente le prove e agissero di conseguenza. Nel settembre 2010 la Food and Drug Administration statunitense ha annunciato che avrebbe limitato l'uso di Avandia ai pazienti che non erano in grado di controllare il loro diabete di tipo 2 con altri farmaci. Lo stesso mese l'Agenzia Europea del Farmaco raccomandò che Avandia venisse ritirato dall'uso nei due mesi successivi. Entrambe le agenzie regolatorie diedero come motivazione della loro decisione l'aumentato rischio di attacchi cardiaci e ictus. Nel frattempo

sperimentatori indipendenti rivelarono una litania di occasioni mancate per agire - e, come affermato anche da un gruppo di professionisti della salute, la necessità fondamentale che le agenzie regolatorie dei farmaci e i medici chiedano maggiori prove prima di imbarcarsi nell'uso di massa di un farmaco in un vasto gruppo di pazienti che si rivolgono ai medici per essere visitati e curati.⁷

Valvole cardiache meccaniche

I farmaci non sono gli unici trattamenti che possono avere effetti indesiderati inattesi: anche i trattamenti non farmacologici possono comportare seri rischi. Le valvole cardiache meccaniche sono ormai un trattamento standard per i pazienti con una grave patologia della valvola cardiaca e ci sono stati molti miglioramenti nella loro progettazione nel corso degli anni. Tuttavia, l'esperienza con un particolare tipo di valvola cardiaca meccanica ha mostrato come un tentativo di migliorarne la struttura abbia avuto conseguenze disastrose. A partire dai primi anni '70, è stato introdotto un dispositivo conosciuto come valvola cardiaca Bjork-Shiley, ma i primi modelli risultarono inclini a causare trombosi (formazione di coaguli) che compromettevano la loro funzione. Per superare questo inconveniente, la progettazione della valvola è stata modificata negli ultimi anni '70 per ridurre la possibilità di formazione dei coaguli.

Il nuovo dispositivo era costituito da un disco tenuto in posizione da due montanti di metallo e molte migliaia di valvole di questo nuovo tipo sono state impiantate in tutto il mondo. Purtroppo, la struttura delle valvole era molto carente: uno dei montanti aveva la tendenza a strapparsi - un difetto noto come frattura del montante - e questo ha portato a catastrofici e spesso fatali malfunzionamenti della valvola. La frattura del montante era stata identificata come un problema durante i test prima dell'immissione in commercio del dispositivo, ma fu attribuita a una saldatura difettosa e la causa non fu completamente studiata. La Food and Drug Administration statunitense accettò tuttavia questa spiegazione, con la garanzia del produttore che la riduzione del rischio di trombosi ottenuta grazie alla valvola compensasse più che pienamente il rischio di frattura del montante. Quando l'evidenza del fallimento disastroso della valvola diventò fin

troppo manifesta, l'agenzia regolatoria statunitense alla fine intervenne mettendo la valvola fuori dal mercato, nel 1986, ma non prima che centinaia di pazienti fossero morti inutilmente. Anche se i sistemi di regolamentazione dei prodotti adesso sono migliorati, in modo da includere un monitoraggio dei pazienti migliore e predisponendo registri dei pazienti dopo l'immissione in commercio del dispositivo, vi è ancora una urgente necessità di maggiore trasparenza nel momento in cui questi dispositivi sono introdotti nella pratica.⁸

TROPPO BELLO PER ESSERE VERO

Herceptin (trastuzumab)

Le aziende commerciali non sono le sole a strombazzare i vantaggi dei nuovi trattamenti minimizzandone gli inconvenienti. Le campagne pubblicitarie e l'entusiasmante copertura mediatica possono analogamente promuovere i benefici ignorando i potenziali aspetti negativi. E questi aspetti negativi possono includere non soltanto gli effetti collaterali nocivi ma anche le difficoltà diagnostiche, come dimostrano gli eventi riguardo al trastuzumab, farmaco contro il cancro del seno, meglio conosciuto con il nome commerciale di Herceptin (vedere anche Capitolo 3). All'inizio del 2006, esplicite richieste fatte da gruppi di pazienti e professionisti sanitari, alimentate dalle industrie farmaceutiche e dai mass-media, portarono il Servizio Sanitario Nazionale britannico a fornire Herceptin alle pazienti con cancro del seno in fase precoce. Il "martellante" potere del paziente trionfò - Herceptin venne presentato come un farmaco miracoloso (vedere anche Capitolo 11).

Ma a quel tempo Herceptin era stato autorizzato solo per il trattamento del cancro del seno metastatico (diffuso) e non era stato sufficientemente sperimentato per il cancro del seno in fase precoce. Infatti, l'azienda produttrice aveva appena richiesto l'autorizzazione a usare il farmaco per il trattamento delle fasi iniziali della malattia in un piccolo sottogruppo di donne - quelle che risultavano positive a una proteina nota come HER2. E solo una donna su cinque ha questo profilo genetico. Le difficoltà e i costi per valutare con precisione se una paziente è HER2 positiva, e il rischio potenziale di essere diagnosticata in modo errato - e in seguito trattata -

come “falso positivo” sono stati raramente segnalati da una stampa entusiasta e acritica. Né è stato sottolineato che almeno quattro su cinque pazienti con cancro del seno non sono HER2 positive.⁹⁻¹²

Non più tardi di un anno dopo, il National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) nel Regno Unito - organizzazione incaricata di valutare le prove di efficacia in modo imparziale e di emanare raccomandazioni - è stato in grado di raccomandare Herceptin come opzione di trattamento per le donne con cancro del seno in fase precoce, con HER2 positivo. Anche allora, c'è stato un importante avvertimento. A causa delle prove che Herceptin potesse avere effetti avversi sulla funzione cardiaca, il NICE raccomandò che i medici valutassero la funzionalità del cuore prima di prescrivere il farmaco, evitando di offrirlo alle donne con problemi correlati, dall'angina ad anomalie del ritmo cardiaco. Il NICE ha giudicato che fosse necessaria prudenza a causa dei dati disponibili sugli effetti collaterali a breve termine, alcuni dei quali gravi. Gli effetti a lungo termine invece, sia positivi sia negativi, hanno bisogno di tempo per emergere.¹³

Simili pressioni per l'uso di Herceptin venivano fatte anche in altri paesi.

In Nuova Zelanda, ad esempio, i gruppi di tutela dei diritti dei pazienti, la stampa e i *media*, le aziende farmaceutiche, e i politici tutti chiesero che alle donne con cancro del seno venisse prescritto Herceptin. La New Zealand's Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC), agenzia che funziona come il NICE nel Regno Unito, in modo simile revisionò le prove di efficacia per l'uso di Herceptin nel cancro del seno in fase precoce. Nel giugno 2007, in base alla sua revisione, PHARMAC decise che era appropriato che le pazienti con cancro del seno in fase precoce ricevessero nove settimane di trattamento, da somministrare allo stesso tempo con altri farmaci antitumorali, piuttosto che uno dopo l'altro. Questo ciclo di trattamento di nove settimane è stato uno dei tre regimi poi usato in tutto il mondo. PHARMAC inoltre decise di contribuire - stanziando dei fondi - a uno studio internazionale progettato per determinare la durata ideale del trattamento con Herceptin. Tuttavia, nel novembre 2008, il nuovo governo eletto ignorò la decisione di PHARMAC basata su prove di efficacia e annunciò il finanziamento per un trattamento della durata di 12 mesi.¹⁴

ESSERE RISUCCHIATI IN UN VORTICE

Nel 2006, una paziente nel Regno Unito, competente in campo medico, si trovò a essere trascinata dalla marea Herceptin. Le era stato diagnosticato un cancro del seno HER2 positivo nell'anno precedente.

‘Prima della mia diagnosi, sapevo poco della gestione odierna del cancro del seno e, come molte pazienti, utilizzai risorse online per informarmi. Sul sito di The Breast Cancer Care c’era una raccolta di firme per rendere Herceptin disponibile a tutte le donne HER2 positive e io ho firmato, semplicemente non riuscivo a capire, dai dati presentati sul sito web e dai media, perché un tale farmaco efficace venisse negato a donne che, in caso di recidiva, lo avrebbero ricevuto comunque ... Ho cominciato a sentire che se non ricevevo questo farmaco avrei avuto ben poche probabilità di sopravvivere al mio cancro! Sono stata contattata anche dal quotidiano Sun che stava sostenendo la campagna di Herceptin ed erano interessati alla mia storia, come medico e “vittima di cancro”.

Al completamento della chemioterapia, discussi il trattamento Herceptin con il mio oncologo. Lui espresse preoccupazione per gli effetti collaterali cardiaci a lungo termine emersi dagli studi - che avevano ricevuto ben poca attenzione sul sito web e da parte dei media - soprattutto considerando il fatto che il farmaco era stato somministrato a donne altrimenti sane. Inoltre, da un'analisi più attenta, il “50% dei benefici” che era stato ampiamente citato e fissato nella mia mente, si traduceva in un 4-5% di beneficio reale per me, dato che bilanciava equamente il rischio cardiaco! Così scelsi di non ricevere il farmaco e sarò felice della decisione anche se dovessi avere una ricaduta.

Questa storia dimostra come (anche) una persona con formazione medica e un atteggiamento di solito razionale diventi vulnerabile quando le viene diagnosticata una malattia potenzialmente pericolosa per la vita... gran parte delle informazioni attorno all'uso di Herceptin nel cancro del seno in fase precoce è stata promossa dai media e dall'industria farmaceutica, e alimentata da singoli casi come il mio”.

Cooper J. Herceptin (rapid response). BMJ. Posted 29 November 2006 at www.bmj.com.

Numerose incertezze rimangono su Herceptin - per esempio quando prescriverlo, per quanto tempo, se gli effetti dannosi a lungo termine possono superare i benefici per alcune donne, se il farmaco ritarda o previene la recidiva. Un ulteriore problema emerso è che Herceptin, quando somministrato in combinazione con altri farmaci per il cancro del seno, come antracicline e ciclofosfamide, può aumentare il rischio di avere effetti avversi cardiaci, passando da circa 4 pazienti su cento con effetti avversi cardiaci, a circa 27 pazienti su cento.¹⁵

MESSAGGI CHIAVE

- E' necessario sperimentare i nuovi trattamenti perché trattamenti nuovi hanno la stessa probabilità di essere peggiori o migliori di quelli esistenti
- Sperimentazioni di trattamenti non corrette (con errori sistematici) possono condurre a sofferenza e persino morte dei pazienti
- Il fatto che un trattamento venga messo in commercio non garantisce che sia sicuro
- Gli effetti collaterali dei trattamenti spesso hanno bisogno di tempo per apparire
- I benefici dei trattamenti vengono spesso esagerati, mentre gli effetti nocivi minimizzati

(*) I curatori della versione italiana suggeriscono la visione del film di animazione “La ricerca clinica riguarda anche te: vuoi saperne di più? sviluppato in 23 lingue nell’ambito del progetto Europeo ECRAN, vedere al sito www.ecranproject.eu

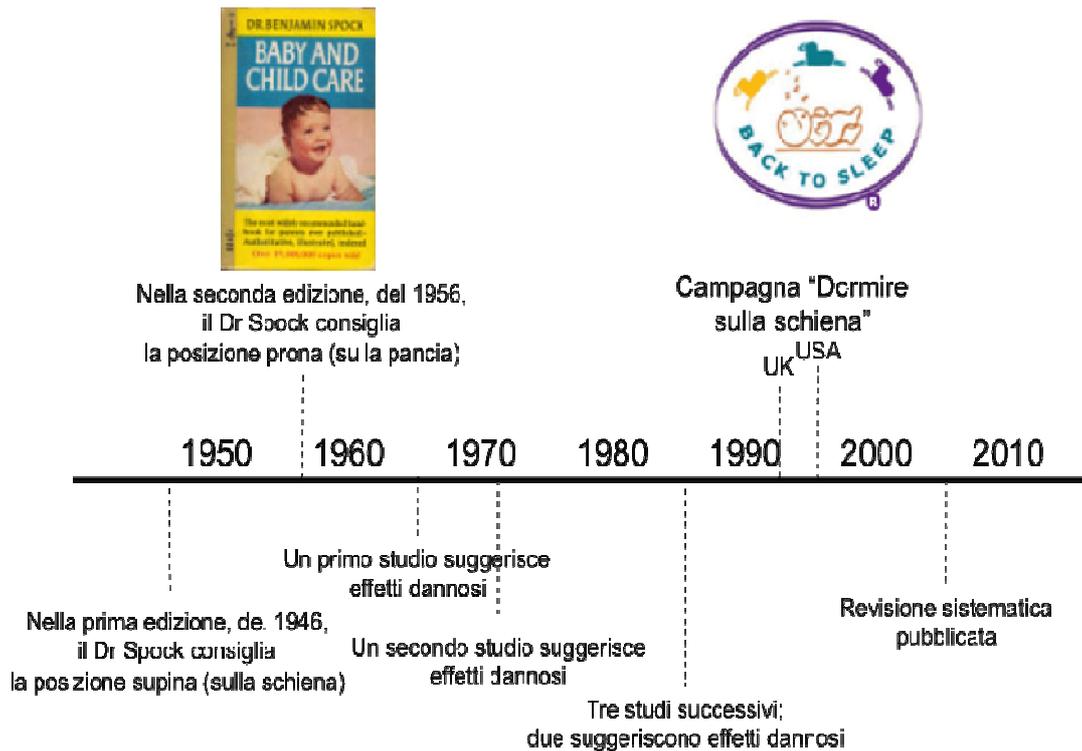
2 Effetti sperati che non si verificano

Alcune terapie rimangono in uso per lungo tempo prima che ci si renda conto che causano più danni che benefici. Gli effetti sperati possono non materializzarsi. In questo Capitolo spieghiamo come questo possa accadere.

UN CONSIGLIO SULLA POSIZIONE PER FAR DORMIRE I BAMBINI

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, *Il bambino. Come si cura e si alleva*, divenne per molti anni 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 inconfutabile - e certamente associata a un certo grado di autorevolezza - nel suo libro, a partire dall'edizione del 1956 fino agli anni '70, scriveva: "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.¹ 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.



Come il consiglio sulla posizione per far dormire i bambini cambia nel tempo.

Quando negli anni '80 emersero delle prove chiare sugli effetti dannosi del far dormire il bimbo sulla pancia, i medici e i media iniziarono a mettere in guardia i genitori su tale pericolo e 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.

FARMACI PER CORREGGERE LE ANORMALITA' NEL RITMO CARDIACO IN PAZIENTI CHE HANNO AVUTO UN ATTACCO DI CUORE

Il consiglio del dottor Spock poteva sembrare logico, ma era basato su una teoria non sperimentata. Non è tuttavia difficile trovare altri esempi dei pericoli di un simile modo di pensare. Dopo aver avuto un infarto cardiaco alcune persone possono sviluppare alterazioni del ritmo cardiaco, le aritmie. Alcune di queste possono portare rapidamente a morte, mentre altre no. Poiché ci sono farmaci capaci di ridurle, sembrerebbe logico supporre che essi siano anche in grado di ridurre la mortalità precoce in

seguito a 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 nel 1983 i risultati accumulati attraverso diversi studi furono rivisti in modo sistematico, non emersero prove che tali farmaci riducessero la mortalità.²

Nonostante ciò essi continuarono a essere utilizzati - e a uccidere persone - per circa un decennio. Al momento del picco del loro utilizzo, alla fine degli anni '80, si stima che negli USA avessero causato ogni anno decine di migliaia di morti premature. Questi farmaci hanno ucciso ogni anno più americani di quanti ne fossero stati uccisi in azione durante la guerra del Vietnam.³ Più tardi emerse che, per motivi commerciali, non erano mai stati resi noti i risultati di alcuni studi che ne suggerivano la letalità (vedere anche Capitolo 8, p 105).⁴

DIETILSTILBESTROLO

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 dietilstilbestrolo 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 da storie di donne che avendo avuto precedenti aborti o nati morti avevano condotto a termine felicemente la gravidanza dopo il trattamento con dietilstilbestrolo. Ad esempio, un'ostetrica inglese prescrisse il dietilstilbestrolo fin dall'inizio di una nuova gravidanza a 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'ostetrica non prescrisse il dietilstilbestrolo, 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'ostetrica, né la donna ebbero dubbi sull'utilità di assumere il dietilstilbestrolo ed entrambe le gravidanze terminarono con la nascita di due bambini vivi. Sia

il medico sia 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 dietilstilbestrolo.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 dietilstilbestrolo 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 dietilstilbestrolo, 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 dietilstilbestrolo 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 dietilstilbestrolo, già disponibili negli anni '50, lo avrebbero prescritto molto meno. Inoltre non è mai stato dimostrato che il dietilstilbestrolo fosse effettivamente efficace nelle condizioni per cui inizialmente veniva prescritto. Tragicamente, questa scarsità di prove sui benefici è stata ampiamente trascurata.⁷

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

Nelle donne in pre-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 terapia ormonale sostitutiva, inclusa la protezione dall'infarto cardiaco e dall'ictus. E milioni di donne, consigliate dai loro medici, hanno cominciato a utilizzare la terapia ormonale sostitutiva 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 terapia ormonale sostitutiva avrebbe ridotto il rischio di questa malattia – però questa raccomandazione era basata sui risultati di studi viziati da errori (vedere anche Capitolo 1 e Capitolo 6). Poi nel 1997 fu lanciato un allarme sulla possibilità che questo parere potesse essere sbagliato: ricercatori finlandesi e inglesi rividero sistematicamente i risultati degli studi di buona qualità.⁸ Essi trovarono che, invece di ridurre la malattia cardiaca, la terapia ormonale sostitutiva avrebbe potuto aumentarla. Alcuni autorevoli commentatori 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 terapia ormonale sostitutiva 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 terapia ormonale sostitutiva aumenta il rischio di ictus e di sviluppo di cancro della mammella.⁹

In generale, la terapia ormonale sostitutiva continua a essere un trattamento utile per i sintomi della menopausa.¹⁰ Tuttavia, è tragico che sia stata intensamente pubblicizzata per il fine specifico di ridurre infarto e ictus. Nonostante il rischio del verificarsi di queste condizioni pericolose sia modesto, il numero totale di donne trattate è veramente molto grande, in quanto la terapia ormonale sostitutiva è stata prescritta diffusamente.

NON C'È DA STUPIRSI CHE FOSSE CONFUSA

Nel Gennaio 2004 una paziente che era stata sottoposta a 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. Per il primo anno assunsi estrogeni coniugati (Premarin), ma dal 1988 fino al 2001 mi furono applicati ogni 6 mesi, da parte del chirurgo che mi aveva operato, impianti contenenti estrogeni. Ero sempre un pò in dubbio su questo trattamento,

perché sentivo di non aver controllo su quello che mi sarebbe successo una volta che mi fosse stato messo 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 terapia ormonale sostitutiva aveva così tanti vantaggi e che mi faceva così bene, che accettai. Con il passar del tempo, la terapia ormonale sostitutiva veniva descritta come capace di dare sempre più benefici e non solo il farmaco a 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 terapia ormonale sostitutiva.

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 terapia ormonale sostitutiva: 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 terapia ormonale sostitutiva per circa 8 mesi. Il mio medico mi disse che era una mia decisione se assumerla o meno. Ero così confusa...

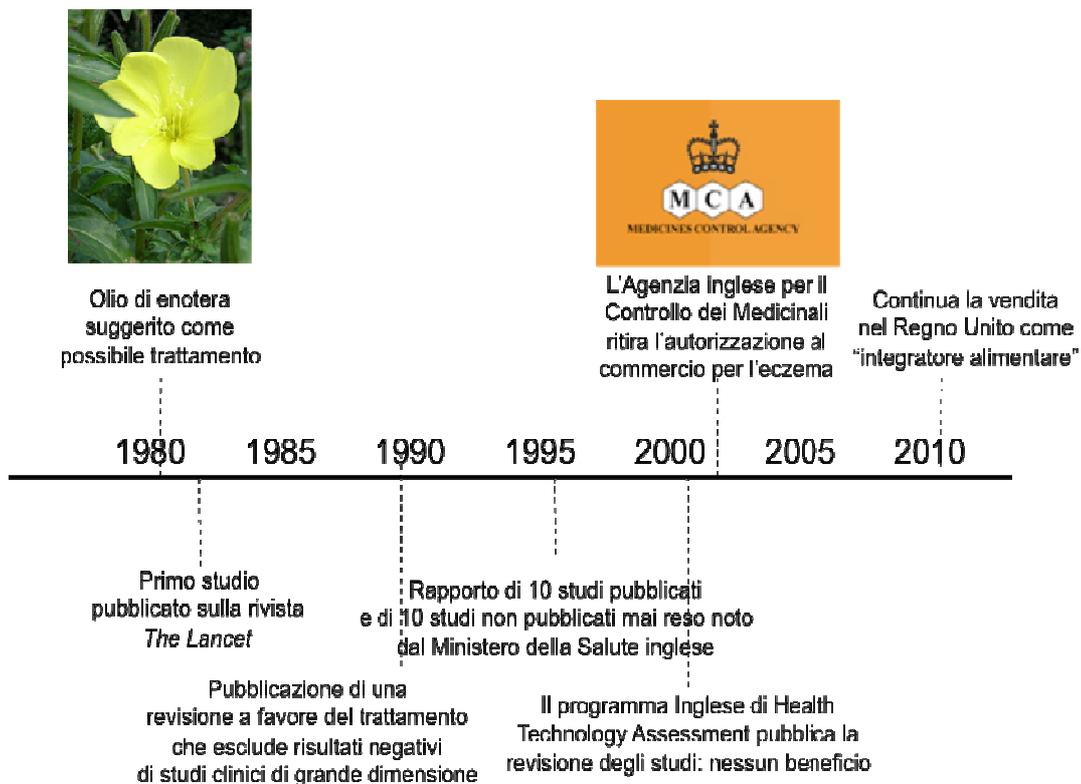
Non riesco a capire come la terapia ormonale sostitutiva e tutti i suoi fantastici vantaggi possano essere stati capovolti in così poco tempo. Come può una persona profana come me essere in grado di fare una scelta pienamente consapevole? Ho passato molto tempo a discutere e a chiedermi se avrei dovuto continuare ad assumere la terapia ormonale sostitutiva, sebbene fino ad allora non avessi 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.

OLIO DI ENOTERA PER L'ECZEMA

Anche se le terapie non adeguatamente sperimentate non uccidono o non provocano danni, possono tuttavia far sprecare denaro. L'eczema è un fastidioso problema della pelle che colpisce sia i bambini sia gli adulti. Le lesioni della pelle sono sgradevoli alla vista e provocano prurito. 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, primula della sera) - emerse come possibile alternativa gravata da pochi effetti collaterali.¹¹ 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'acido gamma linolenico fosse alterata.



Cronologia delle prove sull'utilizzo dell'olio di enotera come trattamento per l'eczema.

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

L'acido gamma linolenico 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. 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.¹²

C'era ancora un problema da risolvere - forse l'acido gamma linolenico funzionava solo in dosi molto alte. Nel 2003, anche questo problema fu risolto da uno studio attentamente condotto.¹³ Ironicamente, in contemporanea alla pubblicazione di questi risultati, nell'ottobre 2002 l'Agenzia inglese per il Controllo dei Medicinali (Medicines Control Agency, successivamente divenuta la Agenzia regolatoria dei prodotti sanitari e farmaci MNRA) ritirò le autorizzazioni al commercio per due preparati all'olio di enotera perché non c'erano prove che funzionassero.

Tuttavia, dato che non furono espresse preoccupazioni circa la sua sicurezza, l'olio di enotera è ancora ampiamente disponibile come prodotto da banco in qualità di "integratore alimentare" per svariate condizioni. Per quanto riguarda il suo uso per l'eczema, le affermazioni che riguardano l'efficacia sono espresse in termini vaghi come ad esempio "le persone con eczema possono trovare sollievo", "può essere di aiuto" e "possiede alcune proprietà medicinali che possono agire come anti-infiammatori per condizioni come l'eczema".

MESSAGGI CHIAVE

- Nessuna teoria, né l'opinione di professionisti da sole costituiscono una guida affidabile per trattamenti sicuri ed efficaci
- Solo perché un trattamento è “riconosciuto” non significa che abbia più benefici che danni
- Anche se i pazienti non soffrono a causa di trattamenti non testati in modo adeguato, usarli può portare a sprecare le risorse degli individui e della comunità

3 Fare di più non significa fare meglio (*)

Per un'errata convinzione popolare si pensa che se una cura fa bene allora farne di più faccia ancora meglio. Questo è semplicemente falso, infatti, di più può essere peggio. Trovare la "dose" giusta - cioè molti benefici e pochi effetti collaterali - è una sfida comune per tutte le cure. Con l'incremento della dose i benefici si stabilizzano, ma gli effetti collaterali, generalmente, aumentano. Quindi, il "di più" potrebbe far diminuire i benefici raggiunti o addirittura causare nel complesso un danno.

I diuretici sono un buon esempio: in piccole dosi abbassano la pressione sanguigna e hanno pochi effetti collaterali. Dosi maggiori non abbassano ulteriormente la pressione del sangue ma portano a effetti indesiderati, quali eccessiva necessità di urinare, impotenza e aumento degli zuccheri nel sangue. Allo stesso modo, l'aspirina a basse dosi - tra un quarto e metà di una normale pillola giornaliera - aiuta a prevenire l'ictus con pochi effetti collaterali. Al contrario, alcune pillole di aspirina al giorno possono alleviare il mal di testa, ma non proteggono maggiormente dall'ictus e aumentano il rischio di ulcere allo stomaco.

Questo principio della "giusta dose" si estende al di là delle terapie farmacologiche a molte altre cure, compresa la chirurgia.

CURE INTENSIVE PER IL TUMORE AL SENO

Le terapie per il tumore al seno - molto spesso discusse anche dai giornali - forniscono alcune significative lezioni sui pericoli del credere che fare di più porti necessariamente a effetti benefici.

FACCIAMO COSE PERCHÉ ...

“Noi [dottori] facciamo cose, perché altri dottori fanno lo stesso e non vogliamo essere diversi, quindi facciamo così; oppure perché siamo stati istruiti così [da insegnanti, colleghi]; oppure perché siamo stati forzati [da insegnanti, amministratori, enti regolatori, coloro che sviluppano linee guida] a fare in questo modo e pensiamo di dover fare così; oppure perché i

pazienti vogliono così e pensiamo di doverlo fare così; oppure pensiamo di dover fare in questo modo a causa di maggiori incentivi [test non necessari (specialmente da medici orientati alla procedura) e visite]; oppure a causa della paura [aspetti legali e controlli] sentiamo di dover fare in quel modo [il cosiddetto “coprirsi le spalle”]; oppure facciamo così perché abbiamo bisogno di più tempo [per far sì che la natura faccia il suo corso]; oppure, infine e più comunemente, perché dobbiamo fare qualcosa [questa è la giustificazione] e sbagliamo nel seguire il senso comune, quindi facciamo così.”

Parmar MS. We do things (rapid response). BMJ. Postato 1 marzo 2004 su www.bmj.it.

Durante il XX e all’inizio del XXI secolo, le donne con un tumore al seno hanno sia richiesto sia patito alcuni trattamenti brutali e dolorosi. Alcuni di questi trattamenti - chirurgici e medici - hanno superato quanto era necessario per contrastare la malattia. Tuttavia questi trattamenti erano indubbiamente popolari tra alcune pazienti, così come tra i loro medici. Le pazienti erano convinte che quanto più la terapia fosse radicale o tossica, quanto più probabilmente la malattia sarebbe stata sconfitta. Ci sono voluti molti medici e pazienti preparate a sfidare nel tempo questa visione ortodossa per iniziare a cambiare le cose. Questi non solo hanno dovuto produrre prove affidabili per smantellare la credenza che “di più è meglio”, ma sono anche stati derisi dai loro pari e hanno incontrato la resistenza di autorevoli colleghi specialisti.

UN TRATTAMENTO DRASTICO NON È SEMPRE IL MEGLIO

“È molto facile per quelli di noi che trattano il tumore pensare che risultati migliori siano dovuti a trattamenti più drastici.

Studi randomizzati che paragonano trattamenti drastici con trattamenti meno drastici sono vitali per poter proteggere le pazienti da rischi non necessari e da precoci o tardivi effetti collaterali di trattamenti inutilmente aggressivi. Il paragone è etico quando quelli a cui sono negati possibili benefici sono anche protetti da possibili ma inutili danni - e nessuno sa come andrà a finire”.

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

Oggi la paura, insieme alla convinzione che “di più” è per forza meglio, guida ancora le scelte sulle cure, anche quando non c’è nessuna prova di efficacia sul beneficio rispetto ad approcci più semplici e anche quando si sa che esiste la possibilità di danni considerevoli, compresa la possibilità di morte a causa del trattamento stesso.

Per esempio, questo modo di pensare spinge ancora alcune pazienti e i loro dottori a optare per la “tradizionale” mastectomia chirurgica mutilante. Altri scelgono una chemioterapia ad alto dosaggio, con i suoi noti sgradevoli e dolorosi effetti collaterali, oppure l’Herceptin che può causare seri problemi cardiaci (vedere anche Capitolo 1), anche quando sarebbero sufficienti trattamenti più semplici.

Come mai questo accade?

Mastectomia chirurgica

Fino alla metà del XX secolo, la chirurgia era il principale trattamento per il tumore al seno. Questo perché si credeva che il tumore progredisse in maniera lenta e regolare, prima propagandosi dal tumore nel seno ai vicini linfonodi, per esempio nell’ascella. Di conseguenza, fu ritenuto che più la chirurgia per il tumore fosse radicale e veloce, maggiori fossero le possibilità di fermare la propagazione del tumore.

Il trattamento era un intervento di chirurgia locale - un intervento chirurgico sul seno o vicino al seno. Anche se definita locale, una mastectomia era tutto tranne che questo: comprendeva la rimozione di grandi aree del muscolo pettorale e molto del tessuto linfonodale sia dalle ascelle sia dal seno stesso.

LA MASTECTOMIA RADICALE CLASSICA (secondo HALSTED)

La mastectomia radicale, ideata verso la fine del XIX secolo da William Halsted, è stata l’operazione più comunemente adottata per il tumore al seno fino a tre quarti del XX Secolo. Oltre alla rimozione di tutto il seno, il chirurgo rimuoveva anche il “grande muscolo pettorale” che copriva la parete toracica. Anche il più “piccolo muscolo pettorale” veniva rimosso per permettere al chirurgo di accedere più facilmente all’ascella così da rimuovere i linfonodi e il grasso circostante.

MASTECTOMIE RADICALI ESTESE

La credenza che “più è meglio” ha permesso a molti chirurghi di portare avanti operazioni anche più estese, in cui venivano rimosse anche le catene di linfonodi sotto la clavicola e i linfonodi mammari interni sotto lo sterno. Per poter arrivare ai linfonodi mammari interni bisognava rimuovere alcune costole e lo sterno veniva aperto con uno scalpello. Non contenti di ciò, alcuni chirurghi andavano oltre rimuovendo il braccio dal lato colpito e rimuovendo varie ghiandole nel corpo (ghiandole surrenali, ipofisi, ovaie) per sopprimere la produzione di ormoni che si credeva alimentassero la diffusione del tumore.

Qualora una donna fosse sopravvissuta a una tale operazione rimaneva con una cassa toracica talmente mutilata che era difficilmente nascondibile sotto qualsiasi tipo di vestito. Se la chirurgia veniva fatta sul lato sinistro, rimaneva solo un piccolo lembo di pelle per coprire il cuore.

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

Tuttavia, alcuni autorevoli specialisti del tumore al seno notarono che queste operazioni sempre più mutilanti non sembravano avere alcun effetto sulla mortalità per tumore al seno. Formularono quindi un'altra teoria, cioè che il tumore al seno, più che espandersi dal seno ai linfonodi limitrofi, fosse una malattia sistemica (cioè diffusa) fin dall'inizio. In altre parole, essi pensarono che le cellule cancerogene dovessero essere già presenti nel corpo nel momento in cui il nodulo al seno veniva individuato (vedi sotto). Quindi suggerirono che la rimozione del tumore con un adeguato margine di tessuto normale insieme a un ciclo di radioterapia locale, sarebbe stata più accettata dalle donne e tanto efficace quanto la chirurgia radicale. Da quel momento l'introduzione di “terapie sistemiche” - trattamenti che riguardassero la produzione e la proliferazione di cellule cancerogene in altre parti del corpo - fu anche basata su questa nuova teoria riguardante la diffusione del tumore al seno.

Come conseguenza diretta di questo nuovo modo di pensare, i dottori promossero una chirurgia più limitata conosciuta come mastectomia

parziale/lampectomia/nodulesctomia - che comporta la rimozione del tumore e dei margini del tessuto normale circostante. La nodulesctomia era seguita da radioterapia e in alcune donne da chemioterapia. Ma i sostenitori della mastectomia parziale incontrarono grandi resistenze nel confrontare il nuovo approccio con la chirurgia radicale. Alcuni medici erano fermamente convinti di uno o dell'altro approccio e le pazienti reclamavano l'uno o l'altro trattamento. Il risultato fu un notevole ritardo nella produzione delle prove cruciali riguardo ai benefici e ai danni del nuovo trattamento rispetto a quello vecchio.

Tuttavia, nonostante queste difficoltà, la chirurgia invasiva fu sfidata, sia dai chirurghi che non erano più intenzionati a continuare a fronte di benefici discutibili per le loro pazienti, sia da donne coraggiose che si rifiutavano di sottoporsi a chirurgie mutilanti.

Verso la metà degli anni '50, George Crile, un chirurgo americano, aprì la strada parlando in pubblico delle sue preoccupazioni riguardo all'approccio "di più è meglio". Credendo che non ci fosse altra strategia se non spingere i medici a pensare in modo critico, Crile si appellò a essi in un articolo nel popolare quotidiano *Life*.¹ Colpì il tasto giusto: il dibattito all'interno della professione medica divenne pubblico e non più confinato nei circoli accademici. In seguito un altro chirurgo americano, Bernard Fisher, lavorando insieme ad altri colleghi e specialisti, concepì una serie di rigorosi esperimenti per studiare la biologia del tumore. I risultati suggerirono che le cellule del tumore potevano in effetti muoversi nel flusso sanguigno, anche prima che il tumore primario venisse scoperto. Quindi, una chirurgia aggressiva aveva poco senso se il tumore era già presente in altre parti del corpo.

Mentre Crile usò il suo giudizio clinico per promuovere e usare terapie locali meno radicali, Fisher, insieme a un crescente gruppo di ricercatori, collaborò in modo più formale e rigoroso. Essi cercarono di provare o di confutare il valore della chirurgia radicale attraverso un noto e imparziale metodo: lo studio clinico randomizzato (vedere anche Capitolo 6). Essi pensarono che facendo questi studi la comunità medica e quella pubblica si sarebbero convinti di una via o di un'altra.

Nel 1971, il coraggioso Fisher dichiarò che anche i chirurghi avevano la responsabilità etica e morale di provare le loro teorie conducendo studi

clinici. E certamente, i 20 anni di *follow-up* degli studi clinici di Fisher dimostrarono che, quando si misurava il rischio di morte precoce, non c'era nessun vantaggio per la mastectomia radicale rispetto alla nodulectomia seguita da radioterapia.²

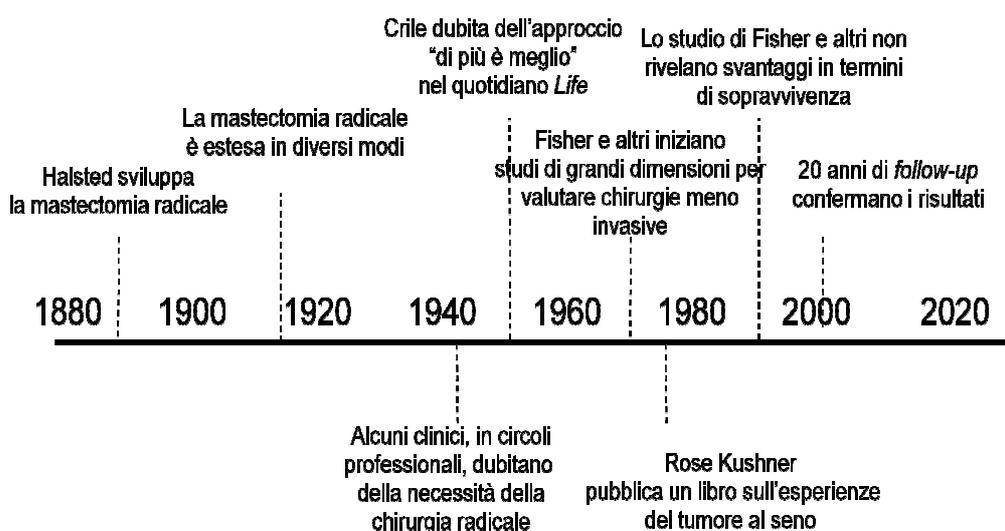
ASSEGNAZIONE CASUALE: UNA SEMPLICE SPIEGAZIONE

“In uno studio clinico la randomizzazione è usata per minimizzare gli errori sistematici e per assicurarsi che i pazienti di ogni gruppo di trattamento siano i più simili possibili per ciò che riguarda tutti i fattori noti o meno.

Ciò assicurerà che qualsiasi differenza di risultato trovata tra i gruppi sia dovuta ai diversi effetti dei trattamenti e non alle differenze esistenti tra i pazienti che ricevono ciascuno dei trattamenti.

Ciò elimina le possibilità che un clinico possa, consciamente o inconsciamente, dare un trattamento a un particolare tipo di paziente e l'altro trattamento a un altro tipo di paziente, o che un certo tipo di paziente scelga un trattamento e un altro tipo di paziente ne scelga un altro”.

Harrison J. Presentation to Consumers' Advisory Group for clinical trials, 1995.



Sfidare l'approccio "di più e meglio" nella chirurgia per il tumore al seno.

Alcuni test clinici randomizzati (vedere anche Capitolo 6) furono eseguiti anche da ricercatori di altri paesi confrontando la terapia conservativa del seno con la mastectomia radicale, per esempio da Hedley Atkins e colleghi nei primi anni '60 in Inghilterra e successivamente da Veronesi e colleghi in Italia. I dati complessivi confermarono i risultati di Fisher: non esistevano prove, anche dopo 20 anni di *follow-up*, che la mastectomia radicale portasse a maggiore sopravvivenza. Altri studi clinici randomizzati, in Svezia e Italia come in Inghilterra e negli Stati Uniti, furono fatti per confrontare molte altre forme di trattamento, per esempio la radioterapia dopo l'intervento chirurgico, o chemioterapie a breve termine verso terapie a lungo termine.

Complessivamente, i risultati di questi primi studi clinici e i dettagliati studi di laboratorio supportarono la teoria che il tumore al seno fosse davvero una malattia sistemica, con cellule cancerogene che si propagavano nel sangue prima che una massa potesse essere scoperta. Grazie alle prove che si accumulavano nel mondo, sempre più medici si convinsero che la chirurgia radicale portasse più danni che benefici. Nell'ultima decade del XX secolo anche l'attitudine delle pazienti e dell'opinione pubblica cominciò a cambiare. Capeggiati dal lavoro di alcune attiviste come Rose Kushner (vedere anche Capitolo 11), negli Stati Uniti e altrove, gruppi di pazienti maggiormente informati si riunirono da tutto il mondo per sfidare l'approccio "di più è meglio" sulla chirurgia nonché l'atteggiamento paternalistico dei medici che spesso lo accompagnava. Il diffuso attivismo sia delle pazienti sia dei professionisti su questo tema mise effettivamente in discussione quasi ovunque gli eccessi della chirurgia. Incredibilmente, tuttavia, ci sono ancora alcune segnalazioni d'inutili operazioni di mutilazione al seno - per esempio, nel 2003, più di 150 operazioni radicali al seno furono eseguite in Giappone.⁵ Dal 1985, l'enorme volume di studi clinici sul tumore al seno condotti su tutti i diversi aspetti dei trattamenti ha reso difficile rimanere sufficientemente aggiornati sui risultati. Per affrontare questo problema, a Oxford Richard Peto e i suoi colleghi unirono tutti i risultati degli studi clinici trovati in una prima serie di revisioni sistematiche (vedere anche Capitolo 8) su tutte le informazioni relative a tutte quelle donne che avevano partecipato agli studi clinici.⁶ Le revisioni sistematiche sui

trattamenti per il tumore al seno sono ora regolarmente aggiornate e pubblicate.^{7,8}

Trapianto di midollo osseo

La scomparsa della chirurgia mutilante non significò però la fine dell'approccio "di più è meglio". Durante le ultime due decadi del XX secolo, fu introdotto un nuovo approccio al trattamento che prevedeva una chemioterapia ad alte dosi seguita da un trapianto di midollo osseo o "cellule staminali di salvataggio". Un articolo del *New York Times* nel 1999 riassunse così le ragioni che stavano dietro questo approccio: "I dottori prelevano una parte di midollo osseo o globuli rossi dal paziente, quindi somministrano una grande quantità di farmaci tossici che distrugge il midollo osseo. La speranza è che questa massiccia dose elimini il tumore e che il midollo osseo preservato, quando reintrodotta nel corpo, ricresca abbastanza velocemente da evitare che il paziente muoia d'infezione. Questo tipo di procedura, usando donazioni di midollo osseo, si era dimostrato efficace per il tumore del sangue, ma solamente perché il tumore era nel midollo che veniva sostituito. L'uso di questo trattamento per il tumore al seno comporta un ragionamento completamente differente e non testato".⁹

Specialmente negli Stati Uniti migliaia di donne disperate fecero pressioni su dottori e ospedali per sottoporsi a questo impegnativo trattamento, anche se 5 pazienti su 100 morivano a causa del trattamento. Furono spese molte migliaia di dollari, inclusi soldi provenienti direttamente dalle tasche dei pazienti. In alcuni casi le pazienti furono rimborsate dalle loro compagnie di assicurazione che furono pressate a farlo nonostante la mancanza di prove riguardo l'utilità del trattamento. Molti ospedali e cliniche si arricchirono con questi trattamenti. Nel 1998, un ente ospedaliero guadagnò 128 milioni di dollari, la maggior parte dei quali provenienti dai suoi centri oncologici che praticavano il trapianto del midollo osseo. Per i medici americani fu un'ottima fonte di denaro e di prestigio, nonché un ricco settore per produrre pubblicazioni scientifiche. L'insistente domanda dei pazienti alimentava il mercato. La competizione tra ospedali americani privati per provvedere al trattamento era forte, con pubblicità per le offerte a basso prezzo. Negli anni '90 anche i centri

medici accademici americani provarono a reclutare pazienti per studi clinici offrendo questo trattamento. Per i centri oncologici questi discutibili programmi divennero una “gallina dalle uova d’oro”.

L’accesso non controllato a questi trattamenti di efficacia non provata ebbe un serio rovescio della medaglia: non c’erano abbastanza pazienti disponibili a prendere parte a studi clinici comparativi tra questi trattamenti e le terapie standard. Come risultato ci volle molto di più del previsto per ottenere risposte affidabili.

LA BATTAGLIA PER LA PROVA CORRETTA

I ricercatori si aspettavano che ci sarebbero voluti 3 anni per includere 1000 donne in due studi clinici. Invece furono necessari 7 anni ... la cosa non sorprende ... le pazienti negli studi clinici devono firmare un consenso che spiega la loro infausta prognosi e che afferma che non ci sono prove che il trapianto di midollo osseo sia meglio delle terapie standard. Per entrare nella sperimentazione bisogna affrontare questa realtà che non è mai semplice. Ma, se un paziente ha un trapianto al di fuori di una sperimentazione con un gruppo di pazienti di controllo, conosciuto come studio randomizzato, dottori entusiasti potrebbero dirle che un trapianto può salvarle la vita. Anche se le pazienti hanno diritto alla verità, comprensibilmente non si recheranno dai dottori che tolgono loro le speranze.

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

Ma nonostante le difficoltà nell’ottenere prove senza errori sistematici in una situazione di tale pressione, alcuni studi clinici furono condotti e altre prove furono riviste in maniera critica. Nel 2004, una revisione sistematica dei risultati accumulati sul confronto tra chemioterapia convenzionale verso chemioterapia ad alte dosi seguita da trapianto di midollo osseo, come trattamento standard per il tumore del seno, dimostrò che non vi erano prove convincenti che questo trattamento fosse utile.^{10,11}

IL CORAGGIO DI PENSARE A FARE MENO

Quindi, di più non sempre è meglio e questo messaggio continua a essere importante. Oggi, tra le donne con tumore al seno metastatico diffuso, c'è un notevole entusiasmo per i trattamenti con Herceptin (vedere anche Capitolo 1). Al momento tuttavia, nella migliore delle ipotesi, Herceptin offre alle pazienti una piccola possibilità di una vita più lunga - che è misurabile talvolta solo in giorni o settimane - controbilanciato da alcuni seri effetti collaterali o talvolta anche dalla morte a causa del trattamento stesso.

Questa tendenza alla sovramedicalizzazione è evidente anche in un'altra condizione legata al tumore al seno. Per esempio, trattamenti eccessivi, e spesso non necessari, sono stati condotti su donne con condizioni precancerose come nel caso del carcinoma duttale in situ (DCIS) trovato dallo screening del seno (vedere anche Capitolo 4). Questo tipo di tumore anche se non trattato potrebbe non causare mai problemi nella vita di una donna. La necessità di un intervento chirurgico di routine per rimuovere i linfonodi dall'ascella, che rischia complicazioni spiacevoli che possono riguardare il braccio come il linfedema (vedere anche Capitolo 5), viene sempre più spesso sconsigliato dato che la sua aggiunta ad altri trattamenti non sembra migliorare la sopravvivenza.¹⁴

MESSAGGI CHIAVE

- Trattamenti più intensivi non sono necessariamente più efficaci e talvolta possono arrecare più danno che beneficio

(*) I curatori della versione italiana sottolineano che questo titolo richiama un progetto avviato in Italia dall'associazione Slow Medicine www.slowmedicine.it.

4 Prima non è necessariamente meglio

Nei primi tre Capitoli abbiamo mostrato come i trattamenti sperimentati in modo non adeguato possano causare gravi danni. Qui poniamo l'attenzione sullo screening. Questo intervento - rivolto a persone all'apparenza sane per individuare i primi segni di una malattia - sembra essere una cosa molto sensata: cosa potrebbe esserci di meglio per evitare le gravi conseguenze di una malattia e rimanere in salute? In realtà, così come alcuni screening sono utili per diverse condizioni, altri possono essere dannosi.

In questo Capitolo si presenteranno vari esempi di malattie per illustrare perché la diagnosi precoce non è sempre meglio, perché alcuni screening non danno benefici, o non si sa se diano benefici e come i benefici degli screening sono stati spesso amplificati, mentre i danni minimizzati o ignorati.

DA PERSONA A PAZIENTE

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

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

Sottoporre a screening persone sane non dovrebbe mai essere preso alla leggera; ci sono sempre importanti ricadute che dovrebbero renderci cauti.

Lo screening è un intervento medico. Non solo, la stessa offerta dello screening è un intervento medico. Anche chi rifiuta di sottoporsi a screening avrà comunque il dubbio assillante di aver fatto o meno la scelta giusta, come è nella natura umana. A prescindere da tutto, *non* essere invitati a fare uno screening è molto diverso.

Al massimo, lo screening dovrebbe essere offerto alle persone sane con l'obiettivo di rassicurarle o curarle solo se c'è una buona prova di efficacia che: (a) fa più bene che male, a un costo sostenibile; (b) sarà offerto come parte di un programma di buona qualità e sarà ben condotto (si veda sotto).¹

Lo screening è molto più di un semplice test. Le persone invitate hanno bisogno di informazioni rilevanti e affidabili che siano sufficienti per poter decidere se accettare o meno - hanno bisogno di sapere per cosa stanno accettando di entrare in un tale programma (si veda sotto).²

Un modo di considerare lo screening è questo:

screening = un test + una strategia di organizzazione efficiente

LEZIONI DALLO SCREENING DEL NEUROBLASTOMA

L'esperienza dello screening del neuroblastoma - un tumore maligno raro che colpisce prevalentemente i bambini - è istruttiva sotto diversi punti di vista. Questo tumore colpisce le cellule nervose in diverse parti del corpo. Il tasso di sopravvivenza dei bambini affetti da questo tumore dipende da fattori come: la parte del corpo colpita dal tumore, quanto si è sviluppato una volta diagnosticato e l'età del bambino. I bambini che hanno tra 1 e 4 anni di età quando viene loro diagnosticato il tumore hanno un tasso di sopravvivenza di circa il 55% a distanza di 5 anni dalla diagnosi.³

Una caratteristica insolita del neuroblastoma è che è uno dei pochi tipi di tumore che qualche volta scompare completamente, senza bisogno di trattamenti - un fenomeno chiamato regressione spontanea.⁴

Il neuroblastoma fu un bersaglio allettante per lo screening per quattro ragioni: (1) i bambini a 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 peggio rispetto a quelli con la malattia

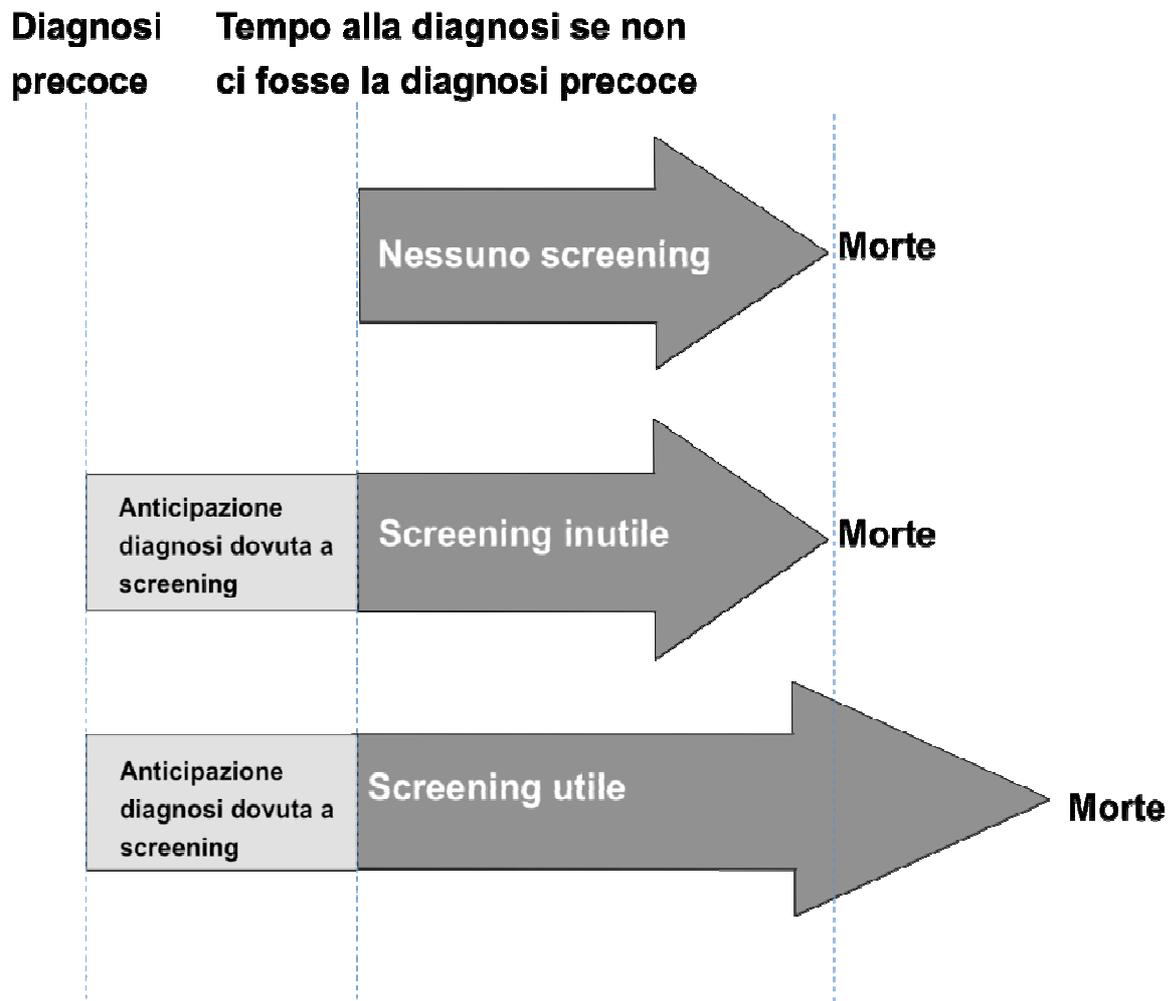
iniziale; (3) esiste un test di screening semplice e poco costoso che può essere effettuato misurando una sostanza nelle urine ricavata dai pannolini dei bambini e (4) su 10 bambini con il neuroblastoma il test ne identifica 9.⁵

Lo screening di massa per il neuroblastoma rivolto ai neonati di 6 mesi venne introdotto per la prima volta in Giappone nel 1985, senza il supporto di prove derivanti da studi clinici ben condotti e privi di errori. Durante i primi tre anni di screening su scala nazionale, oltre 337 neonati hanno avuto diagnosi di neuroblastoma, il 97% dei quali era vivo nel 1990 dopo aver seguito il trattamento. Ma 20 anni più tardi non c'erano prove che questo riducesse il numero di bambini che morivano per questo tumore. Come può essere?

Quando le prove scientifiche, sulla base delle quali lo screening era stato introdotto e promosso in Giappone, furono vagliate con attenzione è emerso che c'erano seri difetti negli studi, che potevano essere spiegati come riportato in seguito. Il dato impressionante del 97% di sopravvivenza illustra in realtà l'effetto di un errore sistematico: lo screening funziona nel trovare condizioni che progrediscono lentamente, in questo caso tumori che crescono lentamente (tecnicamente si chiama "errore sistematico da durata di malattia" - length time bias). Al contrario, i tumori che crescono velocemente hanno meno probabilità di essere trovati dallo screening e porteranno a segni clinici nei bambini - per esempio un rigonfiamento nell'addome - che giungeranno presto all'attenzione del medico. Questi tumori a progressione veloce sono potenzialmente molto più gravi di quelli a lenta progressione. I neuroblastomi a lenta progressione di solito hanno un esito favorevole, inclusa la possibilità di una regressione spontanea (si veda sopra).⁶

Quindi i 337 casi diagnosticati dallo screening avrebbero per la maggior parte avuto un esito favorevole in ogni caso, e non avrebbero incluso i bambini con gli esiti potenzialmente peggiori. E naturalmente lo screening ha trovato anche casi di neuroblastoma che sarebbero scomparsi spontaneamente. Senza lo screening i bambini con questo ultimo tipo di tumore non avrebbero mai saputo di averlo. Con lo screening invece queste sovradiagnosi (diagnosi eccessive perché inutili, in quanto hanno trovato tumori che non avrebbero mai dato segno di sé) hanno trasformato questi

bambini in pazienti, che in seguito alla diagnosi sono stati esposti al rischio di danni non necessari legati al trattamento.



Vivere più a lungo con l'etichetta di malato.

Inoltre i risultati incoraggianti dei piccoli studi che hanno portato in Giappone allo screening su scala nazionale sono stati valutati inizialmente considerando il numero di anni di sopravvivenza dal momento della diagnosi, non dalla nascita del bambino. Questo è importante da notare perché trovare prima una malattia non significa necessariamente far vivere più a lungo una persona - può anche significare solamente farla vivere con l'etichetta di malato per più tempo. In altre parole, la sopravvivenza sembra più lunga perché "l'orologio della malattia" inizia prima a contare il tempo. Questo è un esempio di un altro tipo di errore sistematico chiamato "distorsione da anticipazione diagnostica" (lead time bias) - e

può essere superato analizzando i risultati dalla data di nascita invece che dall'età della persona al momento della diagnosi.

Al contrario, studi clinici condotti in Canada e in Germania, che hanno coinvolto in tutto circa tre milioni di bambini, suggerirono che questo screening non offriva benefici certi, mentre procurava sicuramente dei danni.⁷ Questi includevano trattamenti chirurgici e chemioterapia ingiustificati, entrambi gravati da importanti effetti avversi non desiderati. Alla luce di questi studi, lo screening dei bambini per neuroblastoma è stato fermato in Giappone nel 2004.

Nel frattempo i bambini del Nuovo Galles del Sud in Australia sono stati risparmiati dallo screening del neuroblastoma, pianificato negli anni '80 dopo gli incoraggianti studi preliminari giapponesi.

NON DARE PER SCONTATO CHE LA DIAGNOSI PRECOCE SIA UTILE

“Lo screening del 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 del neuroblastoma non solo fosse privo di valore, ma portasse alla “sovradiagnosi” andando a identificare tumori che sarebbero spontaneamente regrediti. Entrambi gli studi menzionati hanno mostrato che 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'organizzazione di altri programmi di screening, come per esempio quello del cancro alla prostata.”

Morris JK. Screening for neuroblastoma in children. Journal of Medical Screening 002;9:56.

I risultati giapponesi, come detto sopra, mostrarono una sopravvivenza più lunga dalla data della diagnosi dei bambini sottoposti a screening; la sopravvivenza dalla data di nascita non era stata analizzata. Quindi, uno specialista australiano intervenne e analizzò nuovamente i risultati, stavolta

considerando la data di nascita piuttosto che quella della diagnosi e questa analisi non mostrò differenze tra i tassi di sopravvivenza dei bambini sottoposti a screening e quelli dei bambini non sottoposti a screening. Questo convinse le autorità del Nuovo Galles del Sud ad abbandonare il programma di screening, salvando così i bambini da danni non necessari e il servizio sanitario da costi inutili.

SOPPESARE BENEFICI E DANNI

Ci sono molti esempi di screening utili che portano benefici. Probabilmente quello più largamente usato negli adulti è il controllo di fattori di rischio per disturbi cardiaci e ictus, che viene fatto di *routine* in medicina generale. Ci sono buone prove scientifiche che un'alta pressione del sangue, un alto livello di colesterolo nel sangue e il fumo di tabacco aumentano il rischio di queste malattie e che identificare, informare e trattare le persone che hanno questi fattori di rischio può prevenire attacchi cardiaci e ictus.

Lo screening della fenilchetonuria: chiaramente benefico

I bambini appena nati sono sottoposti di *routine* a screening di una malattia ereditaria chiamata fenilchetonuria (PKU). I bambini con questa malattia sono incapaci di trasformare la fenilalanina, una sostanza presente nel cibo di tutti i giorni come latte, carne, pesce e uova. Se questa condizione non viene trattata, la fenilalanina si accumula nel sangue e porta a gravi e irreversibili danni al cervello. Il test per la fenilchetonuria comporta il prelievo di qualche goccia di sangue dal tallone del bambino, che viene analizzato in ambulatorio. Se questo “test del prelievo dal tallone” è positivo e la diagnosi viene confermata da esami successivi, i bambini vengono trattati con una dieta speciale per aiutarli a svilupparsi normalmente.

Screening dell'aneurisma dell'aorta addominale: procedere con cautela

All'altro estremo dello spettro di età, lo screening dell'aneurisma dell'aorta addominale può essere anch'esso benefico. L'aorta è la più grande e

importante arteria del corpo umano, che parte dal cuore e attraversa il torace e l'addome. In alcune persone la parete dell'aorta nel tratto addominale si indebolisce con l'avanzare dell'età e il vaso sanguigno inizia a dilatarsi: questo è l'aneurisma, una condizione che raramente dà segno di sé attraverso sintomi e che è più comune negli uomini dai 65 anni di età. Gli aneurismi di grandi dimensioni possono alla fine rompersi e causare emorragie, senza precedenti avvertimenti, spesso causando la morte.⁸

Queste conoscenze sulla frequenza degli aneurismi in uomini più anziani possono essere usate come base per introdurre un programma di screening. Nel Regno Unito per esempio, agli uomini (ma non alle donne) che compiono 65 anni di età è offerto uno screening con ecografia. L'ecografia può mostrare gli aneurismi di grandi dimensioni in modo che questi uomini possano ricevere un aiuto e un trattamento specialistico, di solito la chirurgia. Gli uomini con aneurismi più piccoli vengono monitorati nel tempo con successive ecografie e quelli con aorta non dilatata non vengono più sottoposti a screening perché non ne hanno bisogno. La chirurgia per il trattamento dell'aneurisma è una procedura specializzata e, se i tassi di complicanze sono alti, allora sono più gli uomini danneggiati di quelli aiutati.

Lo screening del tumore del seno: ben radicato ma rimangono posizioni controverse

Considerato che lo screening del tumore del seno con mammografia è ben radicato in molti paesi, si potrebbe pensare che lo screening mammografico sia basato su prove scientifiche robuste che dimostrano che i benefici superano i danni. Come sottolineò un esperto di salute pubblica statunitense nel 2010: “nessun test di screening è stato studiato con più accuratezza di questo. Negli ultimi 50 anni, oltre 600.000 donne hanno partecipato a 10 studi clinici randomizzati, ognuno con circa 10 anni di *follow-up*”. Ma prosegue: “considerato questo straordinario sforzo di ricerca, è ironico che lo screening mammografico continui a essere uno dei temi più controversi all'interno della comunità medica”.⁹

Perché lo screening mammografico è così dibattuto? Una ragione fondamentale è che è stato “venduto” alle donne come una cosa sensata da fare da parte di chi organizza gli screening e dai gruppi di pazienti.

L'informazione data alle donne che sono invitate a fare lo screening enfatizza i benefici, mentre sorvola su danni, limiti e conseguenze.¹⁰ La mammografia non solo conduce alla diagnosi precoce ma, come con il tumore della prostata (si veda sotto), anche alla diagnosi di tumori che non si sarebbero mai manifestati nel corso della vita della persona. E inevitabilmente ci saranno anche risultati falsi positivi.

Le prove scientifiche più affidabili derivano da una revisione sistematica dei risultati di studi clinici in cui le donne sono state assegnate in modo casuale (random) al gruppo sottoposto a screening o al gruppo non sottoposto a screening. E i risultati sono interessanti. Mostrano che se 2.000 donne sono sottoposte a screening periodicamente per 10 anni, una donna beneficerà dello screening e non morirà di tumore del seno grazie allo screening. Ma allo stesso tempo 10 donne sane diventeranno “pazienti malate di tumore” come conseguenza dello screening e saranno trattate inutilmente, senza benefici. La mammografia in queste donne infatti trova lesioni che sono a lenta crescita (o addirittura che non crescono per niente), che non si sarebbero mai sviluppate in un vero tumore. Queste donne sane avranno parte del seno rimosso, o anche l'intero seno, e spesso saranno sottoposte a radioterapia e qualche volta a chemioterapia.¹¹

Inoltre, 200 donne su 2.000 sottoposte a screening andranno incontro a un falso allarme (casi falsi positivi) e la tensione psicologica che proveranno fino a quando non sapranno se si tratta davvero di tumore e anche dopo, può essere grave. La mammografia è spesso proposta alle donne insieme al consiglio di fare l'autopalpazione o di osservare e prestare attenzione periodicamente al proprio seno, quando invece entrambi questi metodi hanno mostrato di portare più danni che benefici.¹²

Un esperto di salute pubblica britannico rilevò che per la singola donna il beneficio potenziale della mammografia è molto piccolo. “Questo non viene compreso a pieno” commentò, “in parte è dovuto alla non chiarezza da parte degli enti che organizzano programmi di screening che partono dall'idea che enfatizzare in modo positivo è necessario per garantire un'adesione ragionevole allo screening”. Prendendo in considerazione la letteratura scientifica disponibile nel 2010, commentò: “la mammografia salva le vite, in modo più efficace tra le donne più anziane, ma causa anche danni”. Cioè sovradiagnosi e falsi positivi. Egli sottolineò criticamente che

i singoli risultati degli studi più recenti sugli screening non erano ancora mai stati valutati in modo imparziale.¹³

Nell'attesa di questa imparziale valutazione, le donne continuano a essere invitate a sottoporsi a screening. Nel proporre questo screening, quantomeno vanno date informazioni sufficientemente bilanciate per permettere alle donne di decidere (insieme ai familiari e al medico se lo desiderano) se partecipare o meno.

Screening del tumore della prostata: danni chiari e benefici incerti

Il tumore della prostata è il secondo tumore più comune tra gli uomini in tutto il mondo e a grandi linee ricade in due tipologie. Alcuni uomini hanno una forma aggressiva di questo tumore - queste forme sono pericolose, si sviluppano velocemente e hanno un alto tasso di mortalità. Ma molti uomini hanno forme tumorali che crescono lentamente, che di per sé non causerebbero danni alla salute durante tutto il corso della loro vita. Idealmente, un test di screening dovrebbe riuscire a trovare i tumori pericolosi - con la speranza che possano essere trattati - e non i tumori a lenta crescita. Questo perché trattare il tumore della prostata, di qualsiasi tipo sia, comporta il rischio di effetti collaterali dolorosi come l'incontinenza urinaria e l'impotenza sessuale, un alto prezzo da pagare se il tumore non avesse dato di per sé nessun problema.

I livelli presenti nel sangue di una sostanza chiamata antigene prostatico specifico (PSA) sono alti nella maggior parte degli uomini con tumore della prostata. Però manca un chiaro livello soglia che permetta di distinguere tra gli uomini che hanno il tumore e quelli che non lo hanno, e su cinque uomini che hanno un tumore della prostata clinicamente importante, uno ha un livello normale di PSA. Inoltre, nonostante il nome, l'antigene prostatico specifico è tutto fuorché specifico - per esempio, tumori benigni alla prostata, infezioni e anche alcuni farmaci antidolorifici da banco possono aumentare i livelli di PSA.

SOVRADIAGNOSTICARE IL TUMORE DELLA PROSTATA

“Il tumore della prostata è stato descritto come l'esempio di sovradiagnosi per eccellenza. Questo *non* significa che non ci siano uomini la cui vita è

salvata dalla morte precoce grazie alla diagnosi precoce di tumore della prostata. Ma... abbiamo poco modo di sapere in anticipo quali uomini beneficranno dello screening e quali saranno trattati inutilmente, spesso con gravi conseguenze sulla loro vita. Il problema fondamentale è che facendo lo screening del tumore della prostata stiamo trovando molti più tumori della prostata rispetto al passato e, per quanto strano possa sembrare, molti di questi tumori non sarebbero mai diventati un pericolo per la vita della persona. Nel passato questi uomini non avrebbero mai saputo di avere un tumore della prostata, sarebbero morti di qualcos'altro, morendo *con* il tumore della prostata anziché *per* il tumore della prostata. Trovando tutti questi tumori della prostata che crescono lentamente stiamo dando una diagnosi di tumore della prostata a molti più uomini di quanti sia mai accaduto in passato. Da qui il termine sovradiagnosi. Questo è il cuore del dilemma che deve affrontare ogni uomo che deve decidere se fare il test”.

Chapman S, Barratt A, Stockler M. Let sleeping dogs lie? What men should know before getting tested for prostate cancer. Sydney: Sydney University Press, 2010: p25.

Partendo da queste basi il PSA, nonostante abbia chiaramente molti limiti come test di screening, è stato entusiasticamente promosso come test di *routine* per lo screening del tumore della prostata in uomini sani da parte di società scientifiche, associazioni di pazienti e aziende che vendono il test, ed è stato ampiamente adottato in molti paesi. La lobby a favore del test PSA si è fatta particolarmente sentire negli Stati Uniti, dove si stima che ogni anno 30 milioni di uomini facciano il test, nella convinzione che sia la cosa sensata da fare. Dunque, quali sono le prove scientifiche che la diagnosi precoce del tumore della prostata attraverso lo screening con il test PSA migliora gli esiti per un uomo? Cosa si sa dei danni associati a questo test? Di recente sono state pubblicate conoscenze scientifiche robuste e di alta qualità sui benefici e i danni dello screening con test PSA. Nel 2010, i risultati di tutti gli studi rilevanti furono sottoposti a una revisione sistematica. Questa valutazione mostrò che, nonostante lo screening con test PSA aumentasse la probabilità di avere una diagnosi di

tumore della prostata (come era normale aspettarsi), non c'era prova dell'impatto dello screening sulla mortalità per tumore della prostata e sulla mortalità generale.¹⁷

La situazione si sta quindi ribaltando rispetto a prima, e sta andando contro lo screening con test PSA. Richard Ablin, che scoprì il PSA, di certo pensa che la situazione dovrebbe cambiare e lo sta dicendo da molti anni. Nel 2010 scrisse: “non mi sarei mai immaginato che la mia scoperta 40 anni dopo sarebbe diventata un simile disastro di salute pubblica, guidato dal profitto. La comunità medica deve confrontarsi con la realtà e smettere l'uso non appropriato dello screening con PSA. Fare questo permetterebbe di risparmiare miliardi di dollari e salvare milioni di uomini da trattamenti non necessari e debilitanti”. Quantomeno ogni uomo, prima di essere sottoposto al test PSA, dovrebbe essere informato dei suoi limiti e delle possibili conseguenze dannose. Come notò un gruppo di esperti: “[gli uomini] dovrebbero essere avvisati che il test non può dire [loro] se hanno un tumore pericoloso, ma può condurli attraverso una selva di test e trattamenti che avrebbero fatto meglio a evitare”.¹⁸

CHI HA SCOPERTO IL PSA DICHIARA...

“La popolarità del test ha portato a un disastro di salute pubblica enormemente costoso. E' un argomento che mi è dolorosamente familiare: ho scoperto il PSA nel 1970...

Gli americani spendono un'enorme quantità di soldi facendo il test per il tumore della prostata. Il conto annuale per lo screening con PSA è di almeno 3 miliardi di dollari, la maggior parte dei quali sono pagati da *Medicare* e dalla *Veterans Administration*.

Il tumore della prostata può ottenere molta attenzione dalla stampa, ma considerate i numeri: un americano ha una probabilità del 16% di ricevere una diagnosi di tumore della prostata durante la vita, ma solo il 3% di probabilità di morire a causa di esso. Questo perché la maggioranza dei tumori della prostata cresce lentamente. In altre parole, gli uomini che hanno la fortuna di raggiungere un'età avanzata hanno più probabilità di morire con un tumore della prostata piuttosto che a causa di esso. Inoltre, il test è poco più affidabile del lancio di una moneta nel predire se si tratta di

tumore o no. Come sto cercando di chiarire da molti anni a questa parte, il test PSA non è capace di identificare il tumore della prostata e, cosa più importante, non è capace di distinguere tra i due tipi di tumore - quelli più aggressivi, che portano alla morte, e quelli che non lo sono.”

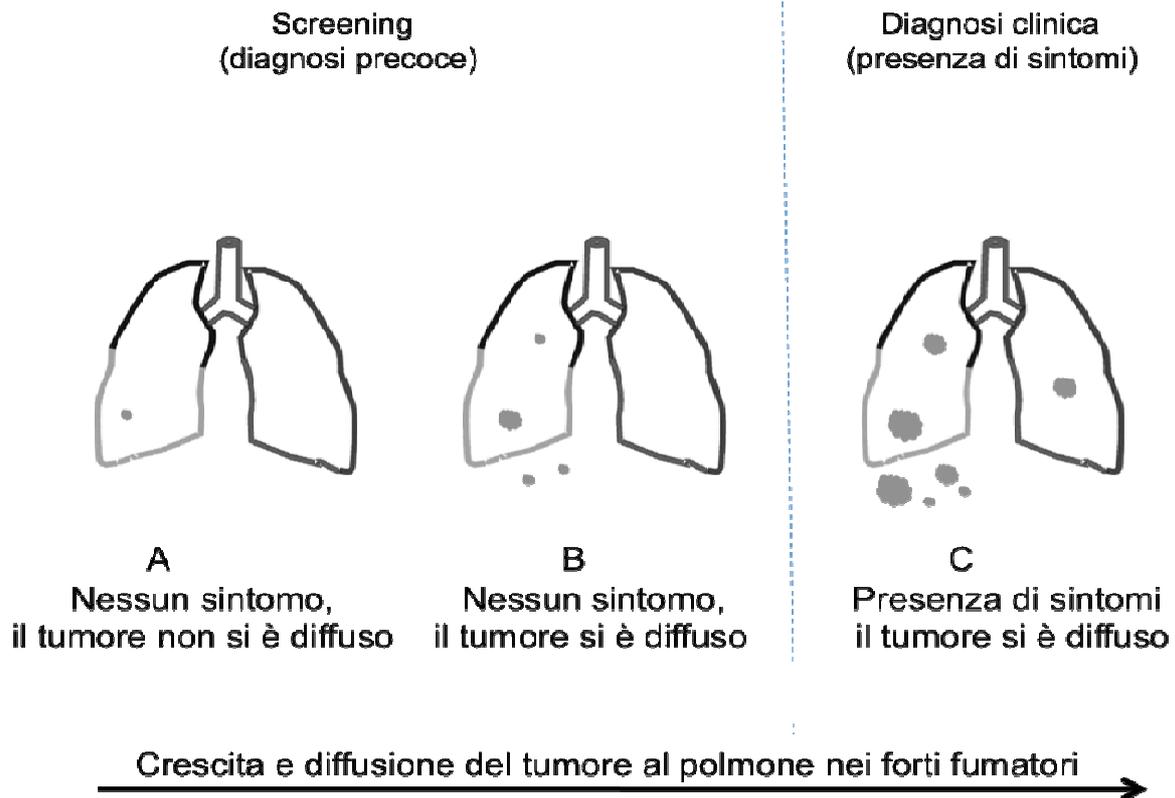
Ablin RJ. The great prostate mistake. New York Times, 10 March 2010.

Lo screening del tumore del polmone: precoce, ma non abbastanza?

Lo screening può scoprire una malattia in fase iniziale, ma non sempre abbastanza precocemente da fare la differenza (vedere figura sotto).

Alcuni tumori, per esempio il tumore del polmone, si sviluppano nel corpo prima che il paziente abbia alcun sintomo e prima che qualsiasi esame possa rilevarne la presenza. I tentativi di trovare il tumore del polmone usando i raggi X illustrano bene questo problema (vedere fase B in figura). Negli anni '70 diversi grandi studi su forti fumatori hanno mostrato che, sebbene i tumori venissero trovati prima, questo non portava a una diminuzione delle morti per questa malattia. I tumori del polmone identificati con i raggi X infatti si erano già sviluppati nei polmoni. In definitiva, questi pazienti sapevano in anticipo di avere un tumore (rispetto a non fare lo screening con raggi X), vivevano quindi più anni con una diagnosi di tumore e venivano trattati prima, ma non c'erano prove che questo facesse alcuna differenza nella loro aspettativa di vita. La loro vita non veniva allungata grazie allo screening e all'intervento precoce. Più di recente, un grande studio clinico randomizzato che ha coinvolto 53.000 forti fumatori ed ex fumatori ha confrontato lo screening tramite raggi X con lo screening tramite una speciale tomografia assiale computerizzata (TAC), chiamata tomografia computerizzata spirale (TAC spirale). I partecipanti sono stati divisi in due gruppi, sottoposti ciascuno a un tipo di screening (con raggi X oppure con TAC spirale). Entrambi i gruppi sono stati sottoposti a tre procedure di screening all'anno. La TAC spirale trovava il tumore in fasi ancora più precoci rispetto ai raggi X e in una piccola percentuale di casi in fasi sufficientemente precoci (vedere fase A in figura) da far sì che il trattamento portasse benefici (tumore del polmone: 346 morti nel gruppo sottoposto a TAC spirale, 425 morti nel gruppo sottoposto a raggi X). Ma questo esito positivo si è avuto al costo

di una grande percentuale di persone etichettate in modo sbagliato come persone con tumore del polmone (falsi positivi). In tutto, ogni 1.000 forti fumatori che avevano fatto tre radiografie o TAC in un anno, su un periodo di 8 anni di *follow-up*, tre in meno sono morti di tumore del polmone. Ma 13 sono comunque morti di tumore del polmone nonostante la diagnosi precoce e 233 hanno ricevuto un risultato falso positivo che ha richiesto ulteriori esami diagnostici.¹⁹



VENDERE GLI SCREENING

“Vendere gli screening può essere facile. Indurre paure esagerando il rischio. Offrire speranza esagerando il beneficio dello screening e non parlare dei danni. E’ facile soprattutto quando si parla di tumore: nessuna diagnosi è più temuta. E tutti conosciamo il mantra “prevenire è meglio che curare”. Esprimi un dubbio su questo e qualcuno potrebbe suggerire che hai bisogno di un controllo al cervello. “*Se sei una donna sopra i 35 anni di età, assicurati di prenotare una mammografia. A meno che tu non abbia dubbi sulla sua utilità. In questo caso, forse hai bisogno di fare un controllo a qualcos’altro oltre che al seno*”. Poster dell’Old

American Cancer Society. I messaggi che promuovono gli screening sono ovunque. I mass media raccontano regolarmente storie di celebrità che dicono che si sono salvate grazie alla diagnosi precoce. E' davvero poco usuale sentire i racconti di chi è stato danneggiato dalla sovradiagnosi e dal sovratrattamento dovuti a uno screening. Le riviste popolari riportano storie cariche dal punto di vista emotivo, ma per nulla rappresentative, riguardo a giovani donne con tumore del seno che hanno paura di morire e lasciare i loro giovani figli. I centri medici usano gli screening come strategia di affari, offrendo test gratuiti per attirare i pazienti. D'altra parte, le campagne di sensibilizzazione - come lo slogan dell'American Cancer Society riportato sopra - parlano da sole.”

Woloshin S, Schwartz LM. Numbers needed to decide. Journal National Cancer Institute 2009;101:1163-5.

Test genetici, qualche volta utili, ma spesso dubbi

Non molto tempo fa i test genetici erano più o meno confinati alle malattie rare associate a geni singoli - per esempio la distrofia muscolare di Duchenne, che insorge durante l'infanzia e porta ad atrofia dei muscoli, o la malattia di Huntington, una malattia degenerativa del sistema nervoso che di solito colpisce persone di mezza età. Alcuni test genetici vengono fatti per diagnosticare queste condizioni, ma possono anche essere usati per fare lo screening di persone sane la cui storia familiare indica una probabilità di avere queste malattie superiore alla media e aiutare a indirizzare i piani familiari di queste persone.

Tuttavia, molte malattie non possono essere attribuite a singoli geni difettosi. Di solito, le malattie dipendono da come interagiscono le varianti di rischio per diversi geni e da come queste varianti di rischio genetico interagiscono con i fattori ambientali. La malattia si manifesta solo quando c'è una combinazione “critica” di varianti genetiche e fattori ambientali.¹

Nonostante la complessità di ricondurre molte condizioni a geni alterati, i mass media e coloro che vendono test genetici direttamente ai consumatori celebrano le supposte virtù di questi test e la semplicità di delineare il profilo di rischio genetico. Tutto quello di cui hai bisogno è spedire un

campione di saliva a un'azienda per l'analisi del DNA che prenderà i tuoi soldi e ti invierà il tuo profilo. Ma è molto improbabile che l'informazione che riceverai aiuti te - o il tuo medico - a fare qualche predizione significativa riguardo al tuo rischio di malattia, per non parlare di cosa potrebbe essere fatto al riguardo, sempre che si possa fare qualcosa. Questo approccio "fai da te" chiaramente non rispetta i criteri di un test di screening utile (vedi sotto). Inoltre, il risultato potrebbe renderti ansioso e rendere difficile prendere decisioni e potrebbe avere implicazioni più ampie, per esempio sui componenti della tua famiglia. Come sottolinea un giornalista australiano "per chi è preoccupato della strisciante e crescente medicalizzazione della vita, il mercato dei test genetici è sicuramente una delle ultime frontiere, dove tecnologie apparentemente innocue possono aiutare a trasformare persone sane in pazienti spaventati, la cui personalità viene ridefinita da predisposizioni genetiche multiple per malattie e morte precoce."²⁰

NON GIOCARE A POKER CON I TUOI GENI

"Decidere sulla base della conoscenza di una singola variante genetica, o anche di poche varianti, è come puntare tutti i soldi su una mano di poker quando hai visto solo una carta. Non sai quale mano ti hanno distribuito i fattori genetici e nemmeno quali effetti avrà il tuo ambiente e qui, invece di 5 carte, hai oltre 20.000 geni e molte migliaia di fattori ambientali. E l'effetto di un gene può essere spazzato via dall'effetto dello stile di vita, della storia familiare, o dalla presenza di altri geni protettivi. Molti di noi hanno geni difettosi che non causano alcuna malattia."¹

Sense About Science. Making sense of testing: a guide to why scans and other health tests for well people aren't always a good idea. London: Sense About Science 2008, p7. www.senseaboutscience.org

Quale è l'obiettivo di uno screening e perché le prove di efficacia contano

Gli esempi che abbiamo presentato mostrano che prima di buttarsi a capofitto in uno screening è meglio fermarsi un momento e considerare le

caratteristiche chiave dei programmi di screening e ricordare a sé stessi quale obiettivo hanno.

Le persone a cui viene offerto uno screening non hanno, o non hanno notato, i sintomi o i segni della malattia per cui vengono sottoposti al test - in definitiva non hanno destato l'attenzione del medico per la condizione in questione.

L'obiettivo di sottoporre a screening individui o popolazioni è di ridurre il rischio di morte o di future malattie dovute a specifiche condizioni, offrendo un test che vuole aiutare a identificare le persone che possono beneficiare di un trattamento disponibile.^{1,21} L'obiettivo dello screening non è solo diagnosticare prima - questo potrebbe non essere di aiuto e anzi potrebbe addirittura causare danni.

I criteri di base per valutare un test di screening furono definiti in un rapporto della Organizzazione Mondiale della Sanità nel 1968.²² Questi criteri sono stati poi ridefiniti e aggiornati in modo da rispecchiare il sistema sanitario attuale. Le persone invitate a sottoporsi a screening hanno bisogno di informazioni sufficienti e bilanciate riguardo al test offerto, inclusi possibili danni, conseguenze e limiti, così come potenziali benefici, in modo da poter fare una scelta informata.

Essenzialmente, i punti chiave possono essere riassunti dicendo “sottoponi a screening solo se”:

- le condizioni per cui è proposto lo screening sono importanti in termini di salute pubblica, per esempio se sono gravi e/o riguardano un gran numero di persone
- la fase precoce della malattia è riconoscibile
- esiste un trattamento efficace e accettabile per la malattia o la condizione di interesse, in modo che lo screening possa fare una differenza sull'esito della malattia
- esiste un test affidabile e valido, che sia accettabile per le persone a cui viene proposto lo screening
- il programma di screening è di buona qualità e costo-efficace nel contesto in cui viene offerto
- le informazioni date alle persone sono: prive di errori sistematici e non sono fuorvianti; basate su prove scientifiche di buona qualità; chiare sui possibili danni (per esempio sovradiagnosi che porta al

sovratrattamento) così come sui benefici potenziali

- l'invito a sottoporsi allo screening non è coercitivo, cioè indica che può essere ragionevole rifiutare
- la probabilità di avere danni fisici o psicologici per coloro a cui viene offerto lo screening è minore della probabilità di avere benefici
- ci sono strutture adeguate per la diagnosi e il trattamento delle condizioni risultate fuori norma in seguito allo screening.

Questi criteri rinforzano il messaggio riportato all'inizio di questo Capitolo: ogni decisione di introdurre un programma di screening dovrebbe essere basata su prove scientifiche di qualità, non solo riguardo all'efficacia sul campo ma anche al suo potenziale di causare danni.

LA FIERA DEGLI SCREENING

Nel 2009, un professore di neurologia andato da poco in pensione con un interesse di lunga data per la prevenzione dell'ictus, venne a sapere che i suoi vicini avevano ricevuto un opuscolo con un invito a sottoporsi a screening per la prevenzione dell'ictus e di altre complicazioni cardiache. L'opuscolo, inviato da un'azienda che vende test di screening vascolare, invitava le persone a recarsi alla chiesa di zona (e pagare 152 sterline/ 230 dollari/ 170 euro) per una serie di test. Intrigato - non da ultimo perché alcune informazioni riportate nell'opuscolo erano davvero fuorvianti - il professore decise di andare lui stesso a vedere.

“Il primo caso in cui mi sono imbattuto era uno screening dell'aneurisma dell'aorta [allargamento della principale arteria che trasporta il sangue dal cuore] con ultrasonografia, fatto da una donna che non ne voleva sapere di essere coinvolta in una conversazione su quali potessero essere le conseguenze di trovare un aneurisma. Il successivo era la misurazione della pressione sanguigna di caviglia e braccia “per problemi con la mia circolazione”.... seguito da un piccolo *bonus* che non riguardava la circolazione: screening dell'osteoporosi della caviglia. Poi c'era ... elettrocardiogramma per rilevare “problemi con l'atrio destro e l'atrio sinistro del mio cuore”... poi, alla fine, ultrasonografia della carotide

(un'arteria nel collo) per scoprire "la formazione di placche".

Quando chiesi loro che implicazioni potessero avere le placche, mi risposero che i coaguli di sangue possono formarsi e causare l'ictus. Incalzati su quale tipo di trattamento si potesse ricevere in questi casi, mi diedero una vaga risposta su farmaci anticoagulanti, ma nulla sulla chirurgia fino a quando non chiesi direttamente se quella potesse essere un'opzione, e infatti lo era. "Potrebbe essere rischiosa?" domandai in modo ingenuo.

La risposta fu che il rischio sarebbe dipeso totalmente dalla visita presso il mio medico, con cui avrei dovuto discutere le anomalie risultanti da ciascun esame. Tutto questo fu fatto senza alcuna privacy (eccetto per lo screening dell'aneurisma dell'aorta) ... non sembrava ci fosse nessun medico presente e il *team* che effettuava gli screening non mostrava alcuna intenzione o volontà di affrontare una discussione sulle implicazioni di risultati falsi positivi o falsi negativi, sulle implicazioni rispetto alla prognosi dei veri valori fuori norma, o sui rischi e sui benefici di eventuali trattamenti.

Questo era uno screening, niente di più e niente di meno, fatto solo per profitto - con i risultati scaricati addosso alla persona nel giro di 21 giorni lavorativi e il medico che deve poi gestire le conseguenze emotive e fisiche di qualsiasi anomalia, vera o falsa che sia, rilevata da esami di screening che non ha richiesto ... Inevitabilmente tutta questa fiera dello screening porta a far crescere l'ansia nelle persone vulnerabili, senza discutere o prendersi la minima responsabilità delle conseguenze di qualsiasi valore fuori norma trovato.

Warlow C. The new religion: screening at your parish church. BMJ 2009;338:b1940.

DA VICINO NESSUNO È NORMALE

La TAC completa

Tra gli esami che vengono offerti in cliniche private c'è la TAC completa per vedere testa, collo, torace, addome e pelvi. Viene offerta direttamente al pubblico e di solito viene fatta senza nessuna richiesta da parte del

medico di medicina generale della persona. La TAC completa è spesso promossa come modo per stare un passo avanti a possibili malattie, partendo dal presupposto che un risultato “normale” sia rassicurante.

Non solo queste TAC sono costose, ma non c'è neanche prova scientifica che ci sia alcun beneficio generale di salute nel fare questi esami in persone senza sintomi o segni di malattia.

Inoltre, l'esposizione alle radiazioni è considerevole – 400 volte di più di una radiografia al torace. Talmente tanto che nel 2007 nel Regno Unito il Comitato governativo sugli aspetti medici delle radiazioni nell'ambiente (Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment COMARE) raccomandò fortemente che i “servizi” che offrivano la TAC completa a persone senza sintomi smettessero di farlo.

Nel 2010, dopo una consultazione, il Governo inglese annunciò l'intenzione di introdurre regole più rigide per l'uso della TAC completa. In modo simile, la Food and Drug Administration - ente regolatorio dei farmaci negli Stati Uniti - avvertì il pubblico che questo tipo di TAC non porta benefici certi per le persone sane, dicendo “molte persone non si rendono conto che fare uno screening del corpo con TAC completa non dà loro necessariamente «la pace mentale» che sperano, o le informazioni che potrebbero permettere loro di prevenire un problema di salute. Un risultato fuori dalla norma, per esempio, potrebbe non essere grave, e un risultato nella norma potrebbe non essere accurato”.^{23,24,25}

Centrare il bilanciamento

Trovare il bilanciamento tra “una pesca a strascico” eccessivamente zelante in cerca di una malattia e il fallimento nell'identificare le persone che possono beneficiare di una diagnosi precoce non è mai semplice e porta inevitabilmente a scelte impopolari.

Tutti i sistemi sanitari hanno necessità di usare le loro risorse con parsimonia, se l'intera popolazione deve beneficiarne. Questo principio fondamentale significa senza dubbio che i programmi di screening per essere introdotti devono essere non solo basati su prove scientifiche robuste, ma devono anche essere tenuti sotto controllo per monitorare se sono ancora utili man mano che le prove scientifiche progrediscono e le circostanze si modificano. Una considerazione importante è se i programmi

di screening debbano essere offerti a larghi settori di popolazione o indirizzati solo a coloro che sono a maggior rischio di una condizione.

MESSAGGI CHIAVE

- La diagnosi precoce non porta necessariamente a esiti migliori, qualche volta anzi peggiora le cose
- I programmi di screening dovrebbero essere introdotti solo sulla base di robuste prove scientifiche riguardo ai loro effetti
- Non introdurre un programma di screening può essere la scelta migliore
- Le persone invitate a fare uno screening hanno bisogno di informazioni bilanciate
- I benefici dello screening sono spesso sovrastimati
- I danni dello screening sono spesso minimizzati o ignorati
- E' essenziale una buona comunicazione su benefici, danni e rischi dello screening

5 Affrontare l'incertezza sugli effetti dei trattamenti

In questo Capitolo esaminiamo le incertezze che circondano quasi inevitabilmente gli effetti dichiarati dei trattamenti, sia nuovi che vecchi. Per esempio, pochi avrebbero probabilmente messo in discussione l'uso routinario dell'ossigeno in persone che hanno avuto un attacco di cuore; tuttavia non ci sono prove di efficacia che dimostrino che questo serva, anzi alcune prove mostrano che può causare danni. Questa incertezza non è mai stata adeguatamente affrontata¹ e molti altri effetti dei trattamenti sono messi in discussione.

EFFETTI ECLATANTI: RARI E FACILMENTE IDENTIFICABILI

Solo raramente le prove di efficacia saranno così chiare che non vi sarà alcun dubbio sul fatto che un trattamento funzioni.² In tali casi l'effetto del trattamento è spesso eclatante e immediato. Prendete il disturbo del ritmo cardiaco, conosciuto come fibrillazione ventricolare, dove la contrazione muscolare nei ventricoli (le camere inferiori) del cuore diventa selvaggiamente scoordinata. Questa è una emergenza medica - la morte può accadere in pochi minuti. La tecnica di “zapping” del cuore, con una corrente elettrica continua di un defibrillatore applicato al torace, viene utilizzata per ripristinare il normale ritmo del cuore; quando ha successo, l'effetto è praticamente istantaneo.

Altri effetti eclatanti (vedere anche il Capitolo 6, p 74) includono: il drenaggio di pus per alleviare il dolore da ascessi, trasfusioni di sangue per lo shock provocato da una grave emorragia e l'insulina (un ormone prodotto dal pancreas) per il diabete. Fino al 1920, i pazienti avevano una breve aspettativa di vita e soffrivano immensamente per le devastanti complicanze prodotte da alti livelli di glucosio nel sangue. I primi risultati

degli esperimenti sugli animali portarono molto rapidamente all'uso dell'insulina nei pazienti, con un successo eccezionale - che a quel tempo sembrò quasi un miracolo.

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 guarirono rapidamente e ora la vitamina B12 viene prescritta abitualmente per questa forma di anemia. Alcuni esempi di questo inizio secolo evidenziano risultati similmente eclatanti.

Il trattamento laser del nevo vinoso (“Portwine stain”)

Le voglie, conosciute come nevo vinoso, sono causate da vasi sanguigni della pelle dilatati, permanenti e malformati. Comunemente si manifestano sul viso, persistono e spesso si oscurano con la crescita del bambino e possono essere gravemente deturpanti. Numerosi trattamenti sono stati provati nel corso degli anni tra cui il congelamento, la chirurgia e la radioterapia, ma con poco impatto e molti effetti collaterali. L'introduzione del trattamento laser ha portato a risultati sorprendenti: il miglioramento appare solitamente dopo una singola seduta di laser in molti tipi di lesioni e il danno causato da dispersione del calore dal laser ai tessuti cutanei circostanti è temporaneo.^{2,3}

Imatinib per la leucemia mieloide cronica

Sono stati riscontrati risultati impressionanti anche nei pazienti trattati con imatinib, farmaco usato per la leucemia mieloide cronica.^{4,5} Prima dell'introduzione dell'imatinib alla fine del 1990, questo tipo di leucemia rispondeva scarsamente ai trattamenti tradizionali. Quando il nuovo farmaco fu sperimentato in pazienti che non avevano risposto alla terapia standard, le prospettive per i pazienti migliorarono notevolmente: imatinib stabilizza la malattia, sembra prolungare sostanzialmente la vita rispetto all'era pre-imatinib, e causa effetti collaterali di media gravità. È ormai considerato come la prima opzione di trattamento.

Bacio della mamma

Approcci a bassa tecnologia possono avere anche effetti eclatanti. I bambini a volte mettono piccoli oggetti - giocattoli di plastica o perline, per esempio - nel naso. Ma spesso hanno difficoltà a soffiare il naso per espellere tali corpi estranei. La tecnica del “bacio della madre” per l'espulsione dell'oggetto incriminato - un genitore chiude la narice libera mentre soffia nella bocca del bambino - è semplice, oltre a essere molto efficace.^{2,6}

Un nuovo trattamento per le “voglie di fragola”

Trattamenti con effetti eclatanti vengono a volte scoperti per caso. Prendiamo l'esempio di una condizione che si verifica nei neonati chiamata emangioma, che, come le macchie del nevo vinoso, è anche dovuta a malformazione dei vasi sanguigni immaturi. Negli emangiomi, piccoli vasi sanguigni si uniscono per formare un grumo. Gli emangiomi interessano principalmente la pelle, di solito sulla testa e sul collo, ma possono manifestarsi in organi all'interno del corpo, come il fegato. Le lesioni cutanee, che sono spesso chiamate “voglie di fragola” a causa del loro colore rosso brillante, dall'aspetto sollevato, di solito non sono visibili alla nascita, ma compaiono generalmente nella prima settimana o poco dopo. Esse tendono a crescere rapidamente nei primi tre mesi e poi il tasso di crescita rallenta. Nella maggior parte dei casi scompaiono spontaneamente con il tempo, entro i cinque anni di età del bambino, lasciando dietro di sé un segno di colore rosa tenue o qualche segno di pelle flaccida.

Tuttavia, in base alla loro posizione, alcuni emangiomi necessitano di un trattamento - ad esempio, se coprono un occhio o bloccano il naso. Oppure un trattamento può essere necessario a causa di altre complicazioni. Emangiomi ulcerati possono essere infettati, o possono svilupparsi insufficienze cardiache nei pazienti con lesioni molto grandi, perché il cuore deve pompare tanto sangue attraverso i vasi sanguigni del grumo.

Fino a poco tempo fa, gli steroidi sono stati il trattamento medico di prima scelta per emangiomi problematici. Poi, nel 2008, alcuni medici hanno avuto risultati eclatanti con un altro trattamento, nel quale si sono imbattuti per caso. Stavano usando gli steroidi per il trattamento di un bambino con

un grande emangioma che quasi “inghiottiva” il volto e l'occhio destro. Nonostante questo trattamento, tuttavia, il bambino sviluppò un'insufficienza cardiaca. Quindi, per curare l'insufficienza cardiaca hanno iniziato a somministrare al bambino un farmaco standard per questa condizione chiamato propranololo. Con loro stupore, l'aspetto dell'emangioma iniziò a migliorare entro le 24 ore, e in una settimana si era ridotto in misura sufficiente da permettere al bambino di aprire la palpebra. Dopo sei mesi di trattamento l'emangioma si sciolse. Nel corso dell'anno seguente i medici hanno continuato a usare propranololo in una dozzina di bambini con un successo simile. Questi risultati impressionanti furono replicati da altri medici in un piccolo numero di bambini e il propranololo è ora in fase di studio per poter essere utilizzato su un maggior numero di bambini.^{7,8}

IL PROGRESSO GRADUALE NON FINISCE IN PRIMA PAGINA

“La scienza in sé funziona molto male come notizia: per sua natura è un soggetto per la sezione "approfondimenti", perché in genere non si muove con improvvise ed epocali scoperte. Progredisce attraverso temi e teorie via via emergenti, sostenuti da una serie di prove di efficacia che derivano da una serie di discipline diverse su una serie di livelli esplicativi differenti. Eppure i media rimangono ossessionati dalle "nuove scoperte"”.

Goldacre B. Bad Science. London: Fourth Estate, 2008, p219.

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.

Benché non ci siano dubbi sull'efficacia della vitamina B12 nella terapia dell'anemia perniciosa (vedi sopra), si continua ancora oggi a discutere se quest'ultima debba essere somministrata con un'iniezione trimestrale o

molto più frequentemente. 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 dell'uso delle protesi 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. Sul trattamento laser del nevo vinoso (vedi sopra), vi è ancora molto da imparare. Anche se questo trattamento rimane il migliore trattamento disponibile, la ricerca continua a indagare sul perché alcune lesioni si scuriscono nuovamente dopo diversi anni e sugli effetti di diversi tipi di laser, eventualmente combinati con il raffreddamento della pelle.^{9,10}

E mentre l'aspirina - se somministrata tempestivamente alla diagnosi, riduce sostanzialmente il rischio di morte nei pazienti colpiti da un attacco di cuore - se l'assunzione di aspirina per prevenire infarti e ictus faccia più male che bene, dipende dal fatto che i pazienti abbiano malattie cardiovascolari non manifestate. I vantaggi - riduzione del rischio di attacchi cardiaci, ictus e morte per cause cardiovascolari - necessitano di essere valutati rispetto ai rischi, quali sanguinamento, un tipo di ictus causato da sanguinamento nel cervello e sanguinamento dall'intestino. Nei pazienti che hanno già malattie cardiovascolari, i benefici del farmaco superano di gran lunga i rischi. Ma in persone in buona salute, i benefici dell'aspirina non superano chiaramente il rischio di sanguinamento (vedere anche Capitolo 7).¹¹

QUANDO I MEDICI HANNO OPINIONI E CONVINZIONI DIVERSE

Per molte malattie e condizioni, vi è una notevole incertezza su quanto i trattamenti funzionino, o su quale trattamento sia migliore per il paziente. Questo non ferma i medici dall'avere opinioni molto forti sui trattamenti, anche se esse possono differire da un medico all'altro, portando a variazioni considerevoli dei trattamenti prescritti per la stessa condizione. Negli anni '90 Iain Chalmers, uno degli autori di questo libro, mentre era

in vacanza negli Stati Uniti si ruppe una caviglia e fu curato da un ortopedico. Questi gli fece una steccatura temporanea, dicendo che il passo successivo, una volta diminuita la tumefazione, sarebbe stato l'ingessatura dell'arto inferiore per le successive sei settimane. Un paio di giorni dopo, una volta fatto ritorno in Inghilterra, Iain si recò presso la locale clinica ortopedica, dove un medico, senz'alcuna esitazione, fu di tutt'altro avviso. L'ortopedico inglese gli disse che l'ingessatura della gamba sarebbe stata assolutamente inappropriata. Alla luce di queste ovvie incertezze professionali Iain chiese di poter partecipare a uno studio clinico controllato che potesse offrire una risposta su quale fosse il miglior trattamento. 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 di essere nel giusto.

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 così fosse stato, nessuno dei due ortopedici ne era a conoscenza? Oppure proprio nessuno sapeva dire quale trattamento fosse il migliore?

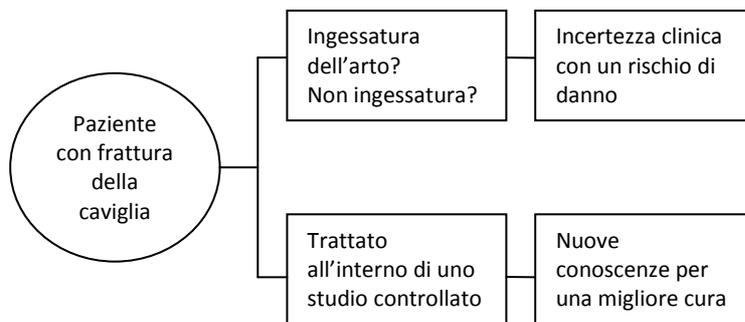
Forse i due ortopedici avevano una diversa valutazione degli specifici esiti dei trattamenti: è possibile che quello americano si preoccupasse particolarmente di ridurre il dolore - da qui la raccomandazione di ingessare - mentre è possibile che la sua controparte britannica fosse più preoccupata del danno muscolare che poteva prodursi con l'immobilizzazione prolungata dell'arto. Se così fosse stato, perché nessuno dei due ortopedici ha chiesto a Iain qual era l'esito che interessava di più a lui, ossia al paziente? Due decenni più tardi, c'è ancora incertezza su come gestire questa condizione molto comune.¹²

Ci sono diverse questioni su cui riflettere. Primo, c'erano studi affidabili che confrontassero i due differenti approcci terapeutici raccomandati? Se sì, queste prove di efficacia mostravano specifici effetti su esiti (riduzione del dolore o del danno muscolare, ad esempio) che avrebbero potuto essere

d'interesse per Iain o per altri pazienti che, rispetto a essi, avrebbero potuto esprimere preferenze diverse? E se non ci fossero state prove in grado di fornire le informazioni necessarie?

Alcuni clinici hanno ben chiaro cosa fare quando non ci sono prove affidabili sugli effetti di trattamenti alternativi e sono preparati a discutere di questa incertezza con i propri pazienti.

Ad esempio, uno specialista nella cura di pazienti colpiti da ictus ha commentato che, anche se la ricerca delle prove di efficacia mostra che i suoi pazienti potrebbero avere esiti migliori se curati in una unità di terapia intensiva dedicata ai pazienti con ictus (stroke unit), resta incerto - per molti tipi di pazienti - se debbano ricevere farmaci trombolitici (vedere anche Capitolo 11, p 151).



Cosa dovrebbe fare un medico?

AFFRONTARE LE INCERTEZZE: UNA QUESTIONE DI VITA E DI MORTE

“Non affrontare le incertezze sugli effetti dei trattamenti può causare su larga scala sofferenze e morti evitabili. Se quando diazepam e fenitoina sono stati introdotti come anticonvulsivanti per l'eclampsia (grave patologia della gravidanza caratterizzata da convulsioni) fossero stati confrontati con solfato di magnesio - in uso da decenni - centinaia di migliaia di donne in meno avrebbero sofferto e sarebbero morte. Allo stesso modo, se gli effetti degli steroidi sistemici per traumi cerebrali fossero stati valutati prima che questo trattamento diventasse ampiamente adottato, avrebbero potuto essere evitate decine di migliaia di morti inutili.

Questi sono solo due esempi tra molti che potrebbero essere utilizzati per illustrare perché i medici hanno la responsabilità professionale di contribuire a risolvere le incertezze sugli effetti dei trattamenti”.

Chalmers I. Addressing uncertainties about the effects of treatments offered to NHS patients: whose responsibility? Journal of the Royal Society of Medicine 2007; 100: 440.

Parlando di opzioni di trattamento con i propri pazienti, questo medico spiegava che questi farmaci possono portare più benefici che danni, ma - per alcuni pazienti - possono fare più male che bene. Poi, parlando con un paziente per il quale il bilancio tra rischi e benefici non era chiaro, proseguiva spiegando perché, sentiva di poter raccomandare questo trattamento solo nel contesto di un confronto attentamente controllato, che avrebbe aiutato a ridurre l'incertezza¹³. Le incertezze su diversi aspetti dei farmaci trombolitici persistono anche oggi¹⁴.

AFFRONTARE L'INCERTEZZA È PROFESSIONALE

“Uno degli attributi chiave della professionalità dovrebbe essere la capacità di identificare e affrontare l'incertezza in medicina. Ogni giorno i professionisti si confrontano e fanno i conti con le incertezze sulla patogenesi (sull'origine della malattia), sulla diagnosi e sul trattamento. Eppure le incertezze intrinseche in tutti questi ambiti di attività medica sono raramente riconosciute in modo esplicito e alcuni professionisti sono a disagio nell'ammettere l'incertezza, in particolare nei loro rapporti con i pazienti.

L'incertezza è anche un primo stimolo utile alla ricerca medica per migliorare la salute dell'uomo, che è un aspetto centrale per la missione del Medical Research Council. In futuro sarà sempre più importante per i medici professionisti fare propri i risultati delle ricerche accumulate rilevanti nella loro area di pratica, in modo da essere consapevoli delle aree di incertezza ancora esistenti e di quali sono le ricerche in corso, o di dove è necessario indirizzare la ricerca. Nel complesso, un segno di

professionalità per il futuro sarà avere consapevolezza dei risultati della ricerca a beneficio dei pazienti. Alcuni medici professionisti parteciperanno attivamente alla ricerca, ma tutti dovrebbero cercare di favorirla, dove appropriato, coinvolgere i loro pazienti attivamente nel definire l'agenda di ricerca e implementare i risultati di questa ricerca nella loro pratica professionale”.

Da: Medical Research Council response to Royal College of Physicians consultation on medical professionalism, 2005.

Caffeina per problemi respiratori nei bambini prematuri

Grandi variazioni nei trattamenti utilizzati per una particolare condizione forniscono una chiara prova di incertezza professionale sui vantaggi dei diversi trattamenti. Pratiche radicate potrebbero significare che ci vuole molto tempo per affrontare tali incertezze con corrette sperimentazioni. L'uso di caffeina in bambini prematuri offre un esempio significativo. Questi bambini spesso hanno difficoltà a respirare correttamente e talvolta smettono di respirare per brevi periodi - questa condizione è conosciuta come apnea della prematurità e colpisce la maggior parte dei bambini nati sotto la 34esima settimana di gestazione. Alla fine degli anni '70 il trattamento con caffeina ha mostrato la riduzione di questi episodi e alcuni pediatri hanno iniziato a utilizzarlo.

Tuttavia gli effetti della caffeina restavano controversi. Sebbene delle corrette sperimentazioni avessero mostrato che la caffeina riducesse gli episodi di apnea, molti pediatri non pensavano che gli episodi fossero sufficientemente gravi da giustificare l'uso del farmaco e alcuni erano preoccupati che potesse non essere un trattamento sicuro in questi bambini piccoli. Questo ha fatto sì che alcuni bambini venissero trattati e altri no. Quando queste incertezze diffuse furono infine valutate da un grande studio internazionale, più di 30 anni dopo che il trattamento era stato introdotto, si scoprì che questa semplice terapia non solo riduceva le difficoltà di respirazione, ma anche, cosa molto importante, migliorava in modo significativo la probabilità di sopravvivenza a lungo termine senza paralisi cerebrale e ritardo nello sviluppo infantile. Se questa incertezza

fosse stata affrontata quando il trattamento è stato introdotto, meno bambini avrebbero sviluppato disabilità.^{15,1}

Gli antibiotici nei parti pre-termine

Sperimentazioni corrette di trattamenti con effetti benefici sperati, e che si presume siano innocui, possono arrivare a dimostrare che nessuno dei due assunti è vero (cioè che siano benefici e innocui). I medici prescrivono i trattamenti con le migliori intenzioni, in particolare quando possono offrire una speranza in situazioni disperate. Ad esempio, una teoria suggeriva che una infezione “silente” potesse innescare un parto prematuro. La teoria portò i medici a prescrivere gli antibiotici ad alcune donne in gravidanza, nella speranza che questo potesse aiutarle a prolungare la gravidanza. Nessuno pensava seriamente che l'uso di antibiotici in questo senso avrebbe causato problemi gravi. Anzi, ci sono alcune prove che le donne stesse fossero desiderose di ricevere gli antibiotici - con lo spirito di “proviamo questo, tanto non può fare alcun danno”.

Quando una valutazione appropriata di questo trattamento fu infine effettuata, i risultati mostrarono chiare implicazioni cliniche. Per cominciare, non furono individuati benefici. Di più, il follow-up a lungo termine dei bambini in studio mostrò che coloro che erano stati esposti agli antibiotici avevano più probabilità di avere paralisi cerebrale e problemi nel linguaggio, nella visione e nel camminare rispetto ai bambini appartenenti al gruppo di confronto. Questi rischi degli antibiotici sono rimasti non riconosciuti per decenni, durante i quali gli antibiotici sono stati prescritti alle donne senza adeguate prove di efficacia provenienti da sperimentazioni sui loro effetti.

Come spesso accade, coloro che nella “normale” pratica clinica avevano ricevuto un trattamento non adeguatamente valutato avevano più probabilità di essere danneggiati di quelli a cui era stato prescritto lo stesso trattamento, nell'ambito di un contesto di ricerca. In altre parole, le persone erano generalmente più a rischio quando non stavano prendendo i farmaci come parte di una corretta sperimentazione terapeutica.^{17,18,19}

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 poterlo fare. Così cosa facciamo? Ci comportiamo a nostro piacimento. E sono sicuro che a volte funziona - applicare l'esperienza clinica e tutto il resto. Forse altre volte potrebbe andare sia bene sia male; ma dal momento che quello che stiamo facendo, qualunque cosa sia, non può definirsi studio, nessuno lo regola e nessuno di noi impara nulla”.

Adattato da Petit-Zeman S. Doctor, what's wrong? *Making the NHS human again*. London: Routledge, 2005, pp79-80.

Il tumore della mammella

Il trattamento del tumore della mammella (vedere anche Capitolo 3) fornisce un altro esempio di incertezza professionale. Vi è una considerevole variabilità nell'uso della chirurgia, della radioterapia e della chemioterapia. La questione su quale sia il miglior trattamento per il carcinoma della mammella in stadio ancora molto iniziale e del cosiddetto 'pseudo pre-cancro' è irrisolta, così come quella su quale sia il numero ideale di linfonodi del cavo ascellare che dovrebbero essere rimossi, o se addirittura debbano essere rimossi del tutto.²⁰ Come se non bastasse, temi di particolare interesse per la paziente, come ad esempio il sollievo dalla *fatigue* associata alla terapia, o il modo migliore di trattare il linfedema del braccio - una conseguenza dolorosa e invalidante lasciata dalla chirurgia e radioterapia nel cavo ascellare - ancora non sono stati testati adeguatamente.

AFFRONTARE LE INCERTEZZE SUGLI EFFETTI DEI TRATTAMENTI

Quali conclusioni trarre da tutto ciò? I medici devono essere in grado di attingere alle risorse che forniscono le migliori prove di efficacia aggiornate su un trattamento, tratte dall'esperienza collettiva e da revisioni sistematiche degli studi primari affidabili che esistono. Se, dopo aver fatto questo, scoprono che l'incertezza su un trattamento resta, hanno bisogno di essere preparati a discutere di questo con i loro pazienti e di spiegare perché sia così. I pazienti e i clinici possono poi discutere le opzioni insieme, tenendo conto delle preferenze del paziente. Queste discussioni possono sollevare ulteriori incertezze che devono essere riconosciute e affrontate. Solo riconoscendo insieme che esistono ancora incertezze possono essere fatti dei progressi costanti che rendano i trattamenti più appropriati e più sicuri. L'incertezza è quindi un requisito indispensabile per il progresso, non un'ammissione di "sconfitta". Questo atteggiamento positivo per affrontare le incertezze ora si riflette in una indicazione professionale. Nel Regno Unito, l'ultima versione del *General Medical Council* sulle *Good Medical Practice* istruisce i medici che, come parte di mantenimento e miglioramento delle loro prestazioni, si "deve contribuire a risolvere le incertezze circa gli effetti dei trattamenti".²¹ A questo scopo, i pazienti e i medici devono lavorare insieme per progettare una ricerca migliore (vedere anche Capitolo 11).

FORNIRE UN TRATTAMENTO COME PARTE DI UNA SPERIMENTAZIONE

Che cosa dovrebbe accadere quando esiste un'importante incertezza sugli effetti dei nuovi o vecchi trattamenti che non sono stati adeguatamente valutati? Una risposta ovvia è quella di seguire l'esempio del medico che cura i pazienti colpiti da ictus, così come abbiamo descritto sopra: affrontare l'incertezza offrendo trattamenti non adeguatamente valutati solo nel contesto di una ricerca progettata per saperne di più sui loro effetti, desiderati e indesiderati.

Un esperto di etica medica si esprime così: 'Se siamo incerti sui vantaggi intrinseci di ogni [differente] trattamento, non possiamo essere certi dei

vantaggi di uno di essi in un determinato impiego - come nel trattamento di un singolo paziente. Quindi sembra irrazionale e non etico insistere in una direzione o nell'altra prima del completamento di uno studio clinico adeguato. Quindi la risposta alla domanda "Qual è il miglior trattamento per il paziente?" è: "Lo studio clinico". Lo studio clinico è il trattamento. È questa la sperimentazione? Sì. Ma tutto quello che intendiamo con questo è scegliere in condizioni di incertezza, e in più raccogliere i dati. Ha importanza che la scelta sia "casuale"? Logicamente no. Dopo tutto, quale miglior meccanismo esiste per una scelta in condizioni di incertezza?²²

Fornire trattamenti come parte di una buona sperimentazione può aiutare a fare una profonda differenza nella valutazione degli esiti per i pazienti. La storia della leucemia infantile fornisce un esempio plateale di questo. Fino agli anni '60 praticamente tutti i bambini con la leucemia morivano poco dopo che si era fatta la diagnosi. Ora circa 85 bambini su 100 sopravvivono. Questo è stato possibile perché la maggior parte dei bambini affetti da leucemia ha partecipato a studi randomizzati che confrontavano l'attuale trattamento standard con una nuova variante del trattamento.²³

Per la maggior parte dei bambini con il cancro, quindi, la migliore opzione di trattamento è stata scegliere di partecipare a questi studi.

I PAZIENTI POSSONO FAR FRONTE ALL'INCERTEZZA?

"A che punto siamo con l'affrontare le incertezze sugli effetti dei trattamenti?... Malgrado il generale riconoscimento che i pazienti sono partner nella ricerca medica e nelle decisioni sanitarie, per alcuni medici è snervante la complessità di discutere dell'incertezza terapeutica. Alcuni hanno semplicemente paura di provocare ansia - senza dubbio una genuina preoccupazione, qualche volta altri cercano di giustificare le loro azioni nei termini di un equilibrio tra due argomenti etici: se il dovere etico di dire la verità si estende a essere espliciti sulle incertezze, rispetto al dovere morale di proteggere i pazienti da un carico emotivo. I pazienti sono preparati a vivere con l'incertezza? Dobbiamo scoprirlo. Forse le persone sono molto più forti di quanto i medici sospettino".

Evans I. More nearly certain. Journal of the Royal Society of Medicine 2005; 98:15-6.

Se questi studi non sono disponibili, per lo meno i risultati dell'utilizzo di trattamenti nuovi non sperimentati dovrebbero essere registrati in modo standardizzato, per esempio utilizzando una lista per punti tra cui i test di laboratorio o gli altri test che verranno utilizzati per diagnosticare una condizione, e i test che saranno fatti per valutare l'impatto del trattamento. Il protocollo di ricerca potrebbe anche essere registrato in una banca dati, come dovrebbe accadere per gli studi clinici (vedere anche Capitolo 8). In questo modo, i risultati possono contribuire al corpo di conoscenze per il beneficio sia dei pazienti che ricevono il trattamento non sperimentato, sia degli altri pazienti. Enormi somme di denaro sono già state investite in sistemi informatizzati in ambito sanitario che potrebbero facilmente essere utilizzati per acquisire queste informazioni, a beneficio dei pazienti e del pubblico (vedere anche Capitolo 11).²⁴

Dovrà cambiare qualcosa se le incertezze sui trattamenti si vorranno affrontare in modo più efficace ed efficiente. Discuteremo alcuni di questi cambiamenti - in particolare il sempre maggior coinvolgimento dei pazienti - dopo nel libro (vedere anche Capitolo 11 e 12). C'è comunque un particolare aspetto, cui abbiamo già accennato in precedenza, che vorremmo enfatizzare qui. 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 condotta formalmente, fino a che non si sappia di più sul suo valore e sui possibili effetti collaterali. Eppure alcuni atteggiamenti predominanti, inclusi i sistemi che regolamentano la ricerca (vedere anche Capitolo 9), in realtà scoraggiano questo approccio di riduzione dei rischi. Questo problema ossessionava più di 30 anni fa un pediatra inglese 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 e il farmaco già in uso all'altra metà), mentre invece non ci voleva alcun tipo di autorizzazione per somministrarla a tutti come prescrizione standard.²⁵ Questo illogico doppio standard di riferimento si ripeteva continuamente, scoraggiando i clinici che volevano affrontare e ridurre le incertezze sugli effetti delle

terapie. L'effetto complessivo è che i professionisti della salute possono essere dissuasi dal generare conoscenze dalle loro esperienze nel curare i pazienti. Come il sociologo americano Charles Bosk una volta sottolineò: “va bene tutto, purché ci impegniamo a non imparare dall'esperienza”.

Essere capaci di spiegare in modo chiaro l'incertezza richiede competenze e un certo grado di umiltà da parte dei medici. Molti medici provano disagio quando cercano di spiegare ai pazienti che stanno per partecipare a uno studio in cui non si sa quale dei trattamenti a confronto sia il migliore. Ma l'atteggiamento del pubblico è cambiato: 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 (vedere anche Capitolo 11 e 12).

Uno dei maggiori ostacoli per molti clinici e per i pazienti è la mancanza di familiarità con le caratteristiche delle corrette sperimentazioni terapeutiche, un problema che affronteremo successivamente (vedere anche Capitolo 6).

MESSAGGI CHIAVE

- Gli effetti eclatanti dei trattamenti sono rari
- Le incertezze circa gli effetti dei trattamenti sono molto comuni
- Piccole differenze negli effetti di trattamenti diversi ci sono sempre, ed è importante rilevarle in modo affidabile
- Quando nessuno conosce la risposta ad una importante incertezza sugli effetti di un trattamento, devono essere fatti alcuni passi per ridurre l'incertezza
- Molto di più si potrebbe fare per aiutare i pazienti a contribuire a ridurre le incertezze sugli effetti dei trattamenti

6 La corretta sperimentazione dei trattamenti

I principi alla base della corretta sperimentazione dei trattamenti possono non essere familiari a molti lettori, tuttavia non sono complicati. Infatti, gran parte della nostra quotidiana e intuitiva comprensione del mondo dipende da loro. Eppure questi principi non si insegnano nelle scuole e sono spesso inutilmente espressi in un linguaggio complicato. Il risultato è che molte persone evitano l'argomento nella convinzione che sia al di là di ogni possibile comprensione. Ci auguriamo che questo Capitolo e i due seguenti facciano capire ai lettori che in realtà sono già a conoscenza di questi principi fondamentali e quindi capiranno subito perché sono così importanti.

Coloro che desiderano approfondire questi temi in modo più dettagliato potranno trovare ulteriore materiale nei siti <http://it.testingtreatments.org/> e the James Lind Library (www.jameslindlibrary.org) (*).

PERCHE' SONO NECESSARIE SPERIMENTAZIONI CORRETTE DEI TRATTAMENTI?

La natura, il guaritore

Senza trattamenti, molti problemi di salute tenderanno a peggiorare, così come alcuni tenderanno a peggiorare nonostante i trattamenti. Tuttavia, alcuni problemi miglioreranno da soli e infatti vengono definiti "auto-limitanti". Come suggerì un ricercatore coinvolto nella sperimentazione di un trattamento proposto per il comune raffreddore: "se il raffreddore viene trattato intensamente migliorerà in ben sette giorni, mentre se lasciato a se stesso migliorerà da solo in una settimana".¹ Ancora più cinicamente si dice: "la natura cura, ma il medico fa la parcella". E naturalmente, il trattamento può effettivamente peggiorare le cose.

L'esito di una malattia senza trattamento, proprio perchè le persone spesso guariscono senza alcun intervento specifico, deve essere specialmente preso in considerazione quando i trattamenti sono in fase di

sperimentazione. Pensate un momento a quando si ha un mal di gola, un crampo allo stomaco o un'insolita eruzione cutanea. Questi problemi spesso si risolvono da soli, senza ricorrere ad alcun farmaco. Eppure, se avessimo ricevuto un trattamento (anche inefficace), si potrebbe credere lo stesso che questo abbia portato alla risoluzione dei sintomi. Riassumendo, la conoscenza della storia naturale di una malattia, tra cui la probabilità che migliorando possa migliorare da sola (remissione spontanea), può evitare l'uso di trattamenti non necessari e false credenze su rimedi la cui efficacia non è provata.

Quando i sintomi di una malattia vanno e vengono è poi particolarmente difficile cercare di definire con precisione gli effetti dei trattamenti. Per esempio, i pazienti con artrite sono più propensi a cercare aiuto quando sono in una fase acuta che, per sua natura, è improbabile che possa durare a lungo. Nonostante il trattamento ricevuto - convenzionale o complementare, efficace o inefficace - è probabile che il loro dolore migliorerà dopo averlo ricevuto, semplicemente perché la fase acuta va placandosi. Comprensibilmente, tuttavia, i medici e i pazienti tenderanno ad attribuire tali miglioramenti al trattamento assunto, anche se può non aver avuto nulla a che fare con i miglioramenti.

SBAGLIANDO LA CURA

... "Si sostiene di aver trovato una prova, ossia che prendere il tabacco in caso di malattie da decompressione fa bene; d'altra parte, nessun uomo aveva ricevuto danno. In questa affermazione c'è un grande errore e anche una mostruosa assurdità: ... quando un malato prende il tabacco al culmine della sua malattia, e in quel momento migliora in quanto essa ha seguito il suo normale declino, allora il tabacco sarà riconosciuto come l'artefice di quel miracolo."

James Stuart, King of Great Britaine, France and Ireland. A counter blaste to tobacco. In: The works of the mos thig hand mightie prince, James. Published by James, Bishop of Winton, and Deane of his Majesties Chappel Royall. London: printed by Robert Barker and John Bill, printers to the Kings most excellent Majestie, 1616: pp214-222.

I benefici effetti dell'ottimismo e dell'aspettativa

Si capiscono ora meglio le ragioni psicologiche delle persone che attribuiscono qualsiasi miglioramento della loro condizione al trattamento che hanno ricevuto. Noi tutti abbiamo la tendenza a pensare che se un evento segue a un altro, il primo possa essere stato responsabile del secondo. Inoltre siamo inclini a trovare un modello anche dove non esiste - un fenomeno che è stato dimostrato molte volte in settori diversi come il lancio di una moneta, i prezzi del mercato azionario e i tiri di basket. Noi tutti siamo anche soggetti a un problema noto come errore sistematico (*bias*) di conferma: vediamo quello che ci aspettiamo di vedere – “credere è vedere”. Qualsiasi appiglio noi troviamo per le nostre convinzioni, questo amplificherà il nostro convincimento di avere ragione. Al contrario, non possiamo riconoscere o accettare subito le informazioni che contraddicono le nostre opinioni e quindi tendiamo a chiudere un occhio, spesso inconsapevolmente.

CREDERE È VEDERE

Così il medico britannico Richard Asher annotava in uno dei suoi saggi per i medici:

“Se voi credete con entusiasmo nel vostro trattamento, anche se sperimentazioni controllate dimostrano che è abbastanza inutile, allora i vostri risultati sono migliori, i vostri pazienti stanno meglio e anche il vostro reddito sta molto meglio. Io credo che questo spieghi il successo di alcuni rappresentanti della nostra professione tra i meno dotati e i più creduloni, ma spieghi anche la violenta avversione verso le statistiche e le sperimentazioni controllate che i medici alla moda e di successo sono abituati a mostrare.”

Asher R. Talkingsense (Lettsomian lecture, 16 Feb, 1959). Transactions of the Medical Society of London, vol LXXV, 1958-59. Reproduced in: Jones, FA, ed. Richard Asher talking sense. London: Pitman Medical, 1972.

La maggior parte dei pazienti e dei medici sperano, ovviamente, che i trattamenti li aiuteranno. Possono concludere che qualcosa funziona semplicemente perché è in linea con la loro convinzione che dovrebbe funzionare. Non cercano, o scartano, le informazioni che sono in contrasto con le loro credenze. Questi effetti psicologici spiegano anche perché i pazienti che credono che un certo trattamento contribuisca ad alleviare i loro sintomi possono realmente verificare miglioramenti nella loro condizione - anche se il trattamento, di fatto, non contiene nessun principio attivo (un trattamento “finto”, spesso conosciuto come un “placebo”). Alcuni pazienti hanno riportato miglioramenti dopo aver ricevuto pillole a base di zucchero, iniezioni di acqua, trattamenti con dispositivi elettrici inattivati, o interventi chirurgici in cui non era successo niente di diverso da un piccolo taglio fatto e ricucito.

Prendiamo l'esempio di un esperimento di confronto tra diverse diete dimagranti. Alcuni ricercatori hanno ingaggiato gli spettatori di un popolare programma televisivo che volevano perdere peso e li hanno assegnati a una di sei diverse diete. Una di queste - chiamata “the bai lin” - era stata promossa come un modo efficace per perdere peso. Il peso medio dei partecipanti scese in tutti e sei i gruppi, ma in un certo gruppo scese molto più che negli altri. Tuttavia, quando i risultati sono stati presentati in televisione, si è rilevato che una delle diete - la dieta della carota - non era affatto una dieta dimagrante. Questa era stata inclusa nella sperimentazione per fornire un “gruppo di controllo” sulla perdita di peso dovuta, quindi, non a una delle sei diete, ma a cambiamenti nelle abitudini alimentari derivanti da altri fattori che hanno portato i partecipanti a mangiare in maniera diversa.²

La necessità di andare oltre le impressioni

Non è sufficiente che i pazienti credano che qualcosa li possa aiutare? Perché è importante prendersi il disturbo e affrontare i costi di una ricerca per cercare di valutare gli effetti del trattamento in modo più formale, e, forse, per cercare di scoprire se e come il trattamento li ha aiutati? Ci sono almeno due ragioni. Una è che i trattamenti che non funzionano potrebbero distrarci dai trattamenti che funzionano. L'altra ragione è che molti trattamenti (se non la maggior parte) hanno effetti collaterali negativi,

alcuni a breve termine, alcuni a lungo termine e alcuni ancora non conosciuti. Se i pazienti non utilizzano questi trattamenti si possono risparmiare anche gli effetti indesiderati. Quindi vale la pena di individuare quei trattamenti che è improbabile che aiutino o che potrebbero causare più danni che benefici. Inoltre, la ricerca può anche scoprire importanti informazioni su come i trattamenti funzionano e così indicare la possibilità di sviluppo di trattamenti migliori e più sicuri.

La ricerca sugli effetti dei trattamenti è rilevante ovunque, ma soprattutto laddove si cerca di condividere le risorse sanitarie in modo equo tra tutti i pazienti - per esempio, nel servizio sanitario nazionale britannico, la US Veterans Health Administration o il sistema sanitario italiano. In queste circostanze le decisioni devono sempre essere prese per quei trattamenti che rappresentano un buon investimento per le limitate risorse disponibili per l'assistenza sanitaria. Se ad alcuni pazienti sono dati trattamenti di non dimostrata utilità questo può significare privare altri pazienti di trattamenti che hanno dimostrato di essere di beneficio.

Tutto ciò non dovrebbe tuttavia portare a concludere che le impressioni e le idee di pazienti e medici sugli effetti dei trattamenti non siano importanti. Al contrario, esse sono spesso il punto di partenza di ricerche su nuovi trattamenti apparentemente promettenti. Seguendo proprio queste impressioni attraverso ricerche formali a volte si può arrivare alla identificazione di effetti dannosi o utili dei trattamenti. Ad esempio, è stata proprio una donna che era stata trattata due decenni prima con il farmaco dietilstilbestrolo (DES) durante la gravidanza, a suggerire che quest'ultimo avrebbe potuto causare la rara forma di cancro vaginale di cui era affetta la figlia (vedere anche Capitolo 2, p 16-17). Così come quando un paziente ha rilevato inaspettati effetti collaterali di un nuovo trattamento prescritto per la sua aumentata pressione arteriosa, né lui né il suo medico avrebbero potuto immaginare che questo commento avrebbe portato alla identificazione del farmaco più venduto di tutti i tempi - il sildenafil (Viagra).

Quindi, le impressioni delle persone sugli effetti dei trattamenti non devono essere ignorate, tuttavia solo raramente sono una base affidabile per trarre solide conclusioni sugli effetti dei trattamenti, tanto meno per raccomandare trattamenti ad altri.

Quindi quali sono le sperimentazioni corrette?

La maggior parte di noi sa che può essere un errore prendere per buona una notizia riportata dai *media* su un nuovo progresso medico. Ma la triste verità è che si deve essere cauti anche nel caso di articoli pubblicati su riviste apparentemente rispettabili. Affermazioni fuorvianti ed esagerate sui trattamenti sono comuni ed è importante essere in grado di valutarne la loro affidabilità. Nel considerare per buono qualsiasi articolo sugli effetti dei trattamenti corriamo due rischi. Da un lato si potrebbe erroneamente concludere che un trattamento utile è in realtà inutile o addirittura pericoloso. Dall'altro si potrebbe erroneamente concludere che un trattamento inutile o addirittura pericoloso è in realtà utile. Le sperimentazioni sui trattamenti sono state messe a punto per ottenere informazioni attendibili sugli effetti dei trattamenti attraverso: (i) il confronto simile con simile per ridurre gli errori sistematici (*bias*), (ii) la considerazione dell'effetto del caso e (iii) la valutazione della rilevanza. In questo e nei prossimi due Capitoli verranno considerate queste tre principali caratteristiche delle corrette sperimentazioni.

CONFRONTARE SIMILE CON SIMILE

I confronti sono un punto chiave

I confronti sono fondamentali per tutte le sperimentazioni dei trattamenti. I medici e i pazienti a volte confrontano nelle loro menti i vantaggi di due trattamenti. Per esempio, possono avere l'impressione che i pazienti stiano rispondendo a un trattamento in modo diverso rispetto alle risposte avute con altri trattamenti precedenti. A volte i confronti sono fatti in modo più formale. Già nel IX secolo il medico persiano al-Razi, per capire se il salasso fosse utile in pazienti con meningite, confrontò il risultato ottenuto in pazienti con salasso rispetto a quello ottenuto in pazienti senza salasso.

I trattamenti sono generalmente valutati confrontando gruppi di pazienti che hanno ricevuto trattamenti diversi. Se la valutazione deve essere corretta, i confronti devono assicurare che simile sia confrontato con simile: la sola differenza sistematica tra i gruppi di pazienti deve essere il trattamento che hanno ricevuto. Questa intuizione non è nuova. Ad esempio, nel 1747 prima di iniziare il confronto tra sei trattamenti per lo

scorbuto a bordo della nave Salisbury della Marina Britannica, James Lind (i) ha avuto cura di selezionare i pazienti che erano a un stadio equivalente di questa malattia spesso letale, (ii) si è assicurato che i pazienti avessero la stessa dieta di base e (iii) ha organizzato condizioni simili di assistenza (vedere anche Capitolo 1, p 1-3).

Lind aveva riconosciuto che altri fattori, oltre ai trattamenti stessi, potessero influenzare le possibilità di guarigione dei suoi pazienti. Un modo per fare una sperimentazione non corretta sarebbe stato quello di dare uno dei trattamenti consigliati per lo scorbuto - come l'acido solforico consigliato dal Royal College of Physicians di Londra - ai pazienti che erano meno malati e nelle prime fasi della malattia e un altro trattamento - come gli agrumi che cominciavano a essere raccomandati da alcuni marinai - ai pazienti che erano già in punto di morte. Questo avrebbe fatto sembrare l'acido solforico il migliore trattamento anche se, in realtà, era il peggiore. Errori sistematici come questi possono capitare se non si è attenti ad assicurarsi che simile sia confrontato con simile per tutti gli aspetti rilevanti.

Trattamenti con effetti clamorosi

A volte i pazienti sperimentano risposte ai trattamenti che si differenziano in modo così clamoroso dalle proprie passate esperienze e dalla storia naturale della loro malattia che possono essere tratte conclusioni certe sugli effetti del trattamento anche in assenza di scrupolose sperimentazioni (vedere anche Capitolo 5, p 53-56).³ Ad esempio, nel caso di un paziente con un polmone collassato (pneumotorace), l'inserimento di un ago nel petto che permette all'aria intrappolata di uscire provoca un sollievo talmente immediato che i benefici di questo trattamento sono decisamente chiari. Altri esempi di effetti clamorosi sono la morfina per il dolore, l'insulina per il coma diabetico e la protesi artificiale dell'anca per il dolore da artrite. Anche gli effetti avversi del trattamento possono essere altrettanto clamorosi. A volte i farmaci provocano gravi, anche mortali, reazioni allergiche; altri effetti clamorosi includono per esempio le rare deformità degli arti causate dalla talidomide (vedere anche Capitolo 1, p 4-5).

Tuttavia, effetti così eclatanti, sia benefici sia dannosi, sono rari. La

maggior parte degli effetti di un trattamento sono più modesti, comunque vale la pena di conoscerli. Ad esempio, sono necessarie attente sperimentazioni per identificare quali schemi di dosaggio di morfina sono efficaci e sicuri, o se l'insulina geneticamente prodotta ha dei vantaggi rispetto a quelle animali, o ancora se un'anca artificiale di nuova commercializzazione, 20 volte più costosa rispetto ad altre tipologie in uso, valga questo costo in più in termini apprezzabili per i pazienti. In tutte queste comuni circostanze abbiamo bisogno di evitare confronti distorti, nonché le conclusioni sbagliate che ne possono derivare.

Trattamenti con effetti moderati ma importanti

Confrontare i dati di pazienti che oggi prendono certi trattamenti con quelli di pazienti apparentemente simili con la stessa malattia che hanno preso in passato altri trattamenti

Talvolta i ricercatori confrontano i dati di pazienti che oggi prendono determinati trattamenti con quelli di pazienti apparentemente simili e con la stessa malattia che hanno preso in passato altre terapie. Tali confronti possono fornire prove affidabili se gli effetti del trattamento sono clamorosi - per esempio, quando un nuovo trattamento porta alcuni pazienti a sopravvivere a una malattia che era sempre stata letale. Tuttavia, quando le differenze non sono clamorose, ma vale comunque la pena conoscerle, i confronti che utilizzano “controlli storici” sono potenzialmente problematici. Anche se i ricercatori utilizzano aggiustamenti statistici e particolari analisi per cercare di garantire che simile sarà confrontato con simile, queste analisi non possono tener conto di alcune caratteristiche rilevanti dei pazienti nei gruppi di controllo che non sono state registrate. Di conseguenza, non possiamo mai essere del tutto sicuri che simile sia stato confrontato con simile.

I possibili problemi possono essere illustrati confrontando i risultati di uno stesso trattamento riservato a pazienti simili, ma somministrato in tempi diversi. Ad esempio, pensiamo a una analisi di 19 casi di pazienti con carcinoma polmonare avanzato confrontando i tassi di mortalità annui in pazienti simili trattati in tempi diversi con esattamente gli stessi trattamenti. Nonostante ci si aspetterebbero poche differenze nei tassi di mortalità le

differenze sono notevoli: i tassi di mortalità variano dal 24% (meglio) al 46% (peggio).⁴ Chiaramente queste differenze non sono attribuibili ai trattamenti, che erano gli stessi, o a pazienti diversi dato che in effetti non lo erano. I diversi tassi di mortalità presumibilmente riflettono differenze non considerate tra i pazienti, o ancora variazioni non registrate nel tempo (ad esempio una migliore assistenza infermieristica o un diverso controllo delle infezioni) che quindi non hanno potuto essere prese in considerazione nei confronti.

Confrontare gruppi apparentemente simili di pazienti a cui è capitato di ricevere trattamenti diversi nello stesso periodo di tempo

Il confronto tra gruppi apparentemente simili di pazienti a cui è capitato di ricevere trattamenti diversi nello stesso periodo di tempo, è anche usato come metodo per cercare di valutare gli effetti dei trattamenti. Tuttavia questo metodo può essere molto fuorviante. Il problema, come i confronti con i "controlli storici", è quello di sapere se i gruppi di persone che ricevevano i diversi trattamenti fossero sufficientemente simili già prima di iniziare la terapia da permettere un confronto valido - in altre parole se simile è stato messo a confronto con simile. Come nel caso dei "controlli storici", i ricercatori possono utilizzare aggiustamenti statistici e particolari analisi per cercare di garantire che simile sia confrontato con simile, ma solo se le principali caratteristiche dei pazienti nei gruppi di controllo sono state registrate e prese in considerazione. Queste condizioni sono soddisfatte così raramente che tali analisi devono essere sempre considerate con grande cautela. Credere in queste analisi può portare a grandi tragedie. Un esempio riguarda la terapia ormonale sostitutiva (TOS). Le donne che avevano utilizzato la terapia ormonale sostitutiva durante e dopo la menopausa sono state confrontate con donne apparentemente simili che non l'avevano usata. Questi confronti hanno suggerito che la terapia ormonale sostitutiva riducesse il rischio di infarti e ictus - notizia che, se vera, sarebbe stata molto apprezzata. Purtroppo non è stato così. Confronti successivi, progettati prima dell'inizio del trattamento per garantire che i gruppi di confronto fossero simili, hanno dimostrato che la terapia ormonale sostitutiva aveva esattamente l'effetto opposto - addirittura aumentava gli infarti e gli ictus (vedere anche Capitolo 2, p 17-19). In

questo caso l'apparente differenza nei tassi di infarti e ictus era dovuta al fatto che le donne che avevano utilizzato la terapia ormonale sostitutiva erano generalmente più sane di quelle che non la prendevano; la differenza non era quindi dovuta alla terapia ormonale sostitutiva. Una ricerca che non assicuri che simile sia confrontato con simile può provocare danni, così è successo per decine di migliaia di persone.

Come insegna l'esperienza della terapia ormonale sostitutiva, il modo migliore per garantire che simile sia confrontato con simile è quello di assemblare i gruppi di confronto prima di iniziare il trattamento. I gruppi devono essere composti di pazienti che sono simili non solo in termini di fattori noti e misurabili, quali l'età e la gravità della malattia, ma anche in termini di fattori non misurati che possono influenzare la guarigione della malattia, come la dieta, lo stato occupazionale e altri fattori sociali, o l'ansia per la malattia o per i trattamenti proposti. Se i gruppi sono stati assemblati dopo aver iniziato il trattamento è sempre difficile - anzi spesso impossibile - essere sicuri che i gruppi di trattamento siano simili.

La domanda cruciale è dunque questa: le differenze nei risultati riflettono le differenze negli effetti dei trattamenti a confronto o le differenze nei pazienti dei gruppi di controllo?

Distribuzione imparziale e prospettica ai diversi trattamenti

Nel 1854, Thomas Graham Balfour, un medico dell'esercito a capo di un orfanotrofio, ha mostrato come si sarebbero potuti creare gruppi di trattamento al fine di garantire che simile venisse comparato con simile. Balfour voleva scoprire se l'uso della Belladonna (una pianta medicinale) proteggesse i bambini dalla scarlattina, così come alcune persone andavano sostenendo. Quindi "al fine di evitare l'accusa di aver selezionato i soggetti"- come lui stesso diceva - assegnò i bambini alternativamente a ricevere il farmaco o a non riceverlo.⁵ L'utilizzo di metodi di assegnazione alternativa, o di qualche altro modo imparziale di creare gruppi di confronto, è una caratteristica fondamentale per le sperimentazioni corrette dei trattamenti. Questi metodi aumentano la probabilità che i gruppi di confronto siano simili, non solo in termini di fattori importanti, definiti e misurati, ma anche di fattori non misurati che possono influenzare la

guarigione dalla malattia e per i quali è impossibile fare aggiustamenti statistici.

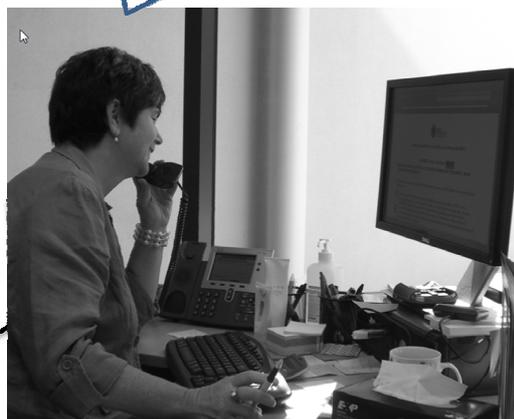
Per raggiungere un'equa ripartizione ai diversi trattamenti, è importante che coloro che progettano la sperimentazione garantiscano che i clinici e i pazienti non sappiano, o non possano prevedere, quale trattamento sarà assegnato a quali pazienti. Se lo sapessero, potrebbero essere tentati, consciamente o inconsciamente, a scegliere un trattamento particolare. Ad esempio, se un medico sapesse che il prossimo paziente in programma a partecipare a un studio clinico sarà assegnato al placebo, potrebbe scoraggiare un paziente più grave a partecipare allo studio attendendo un paziente meno malato. Quindi, anche se è stata prevista una distribuzione casuale al trattamento, una distribuzione veramente imparziale ai gruppi di trattamento si verifica solo se le assegnazioni sono nascoste a chi deve decidere se un paziente può entrare nello studio clinico. In questo modo, nessuno sarà in grado di dire quale trattamento sta per essere assegnato e cercherà di discostarsi da assegnazioni imparziali.

L'assegnazione al trattamento di solito è fatta generando schemi di assegnazione (arruolamento) che sono meno prevedibili della semplice alternanza - per esempio, basando l'assegnazione su numeri casuali (random) - e nascondendo questo programma. Esistono diversi metodi per nascondere o mascherare questi programmi. Per esempio, per un paziente che risulta eleggibile a partecipare allo studio, l'assegnazione casuale può essere assegnata a distanza, per telefono o via computer. Un altro modo è quello di utilizzare una serie di buste numerate, ciascuna contenente una allocazione - quando un paziente risulta eleggibile per lo studio si apre la prima busta disponibile della serie per rivelare a quale trattamento assegnare il paziente. Per fare in modo che questo sistema funzioni, le buste devono essere opache in modo che i medici non possano "barare" mettendo la busta in controluce per vedere l'allocazione all'interno!

Questo approccio è oggi riconosciuto come una caratteristica chiave nella corretta sperimentazione dei trattamenti. Gli studi in cui sono utilizzati numeri casuali per assegnare i trattamenti sono noti come "studi randomizzati" (vedere anche box nel Capitolo 3).

La condizione della paziente è adeguata allo studio e lei ha acconsentito a partecipare. Quale confezione di farmaco devo darle?

Sì dottore, la sua paziente è eligibile. Sarà allocata alla confezione X32. Al termine dello studio le diremo quale farmaco è associato alla confezione X32.



Utilizzo della randomizzazione telefonica per mascherare la sequenza di assegnazione dei pazienti al trattamento.

Come usare l'assegnazione casuale (random) - priva di errori sistematici - quando si confrontano i trattamenti

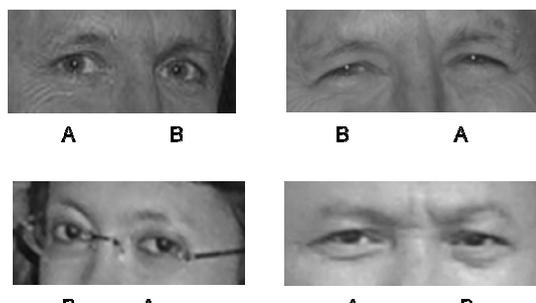
L'assegnazione casuale per i confronti tra i trattamenti può essere usata in vari modi. Per esempio, può essere usata per confrontare trattamenti diversi dati in momenti differenti allo stesso paziente, seguendo un ordine di somministrazione casuale - il cosiddetto "studio randomizzato *cross-over*". Per esempio, per valutare se un farmaco per via inalatoria possa aiutare un singolo paziente con una tosse secca persistente, si potrebbe disegnare uno studio che duri pochi mesi. Durante alcune settimane, scelte a caso, il paziente userebbe un inalatore contenente il farmaco; durante le altre settimane il paziente userebbe un inalatore del tutto simile per aspetto al precedente, che però non contiene il farmaco. Quando si può fare, adeguare in questo modo i risultati della ricerca a pazienti singoli è chiaramente desiderabile. Ma ci sono molte circostanze in cui questi studi *cross-over* semplicemente non sono possibili. Per esempio, operazioni chirurgiche differenti non possono essere confrontate con questo metodo, e nemmeno i trattamenti per problemi di salute eccezionali, acuti, come una grave emorragia dopo un incidente stradale.

L'assegnazione casuale può essere anche usata per confrontare diversi trattamenti somministrati a zone del corpo differenti dello stesso paziente. Per esempio, in caso di problemi alla pelle come l'eczema o la psoriasi, le zone della pelle colpite possono essere selezionate a caso per decidere quale debba essere trattata con una pomata contenente il farmaco e quale con una pomata senza principi attivi. Oppure nel trattare disturbi a entrambi gli occhi, l'occhio da trattare può essere selezionato a caso e confrontato con l'altro occhio non trattato.

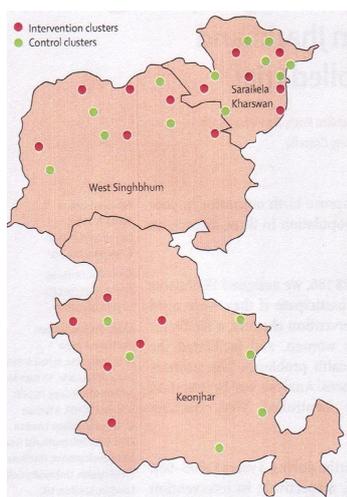
Un altro uso dell'assegnazione casuale è confrontare diversi trattamenti dati a popolazioni o gruppi differenti, per esempio tutte le persone che si rivolgono a un gruppo specifico di ambulatori di medicina generale o di ospedali.

	LUNEDI'	MARTEDI'	MERCOLEDI'	GIOVEDI'	VENERDI'
Maggio Settimana 1	A	B	A	B	B
Maggio Settimana 2	A	A	B	B	A
Maggio Settimana 3	B	A	B	A	A
Maggio Settimana 4	B	A	B	B	A
Maggio Settimana 5	A	B	A	B	B

Randomizzare i giorni in una persona



Randomizzare gli occhi in una persona



Randomizzare comunità in una regione

Diverse possibili unità di assegnazione casuale.



Randomizzare individui in un gruppo

Questi confronti sono noti come “studi randomizzati per *cluster* (o gruppi)”. Per esempio, in Messico, per valutare gli effetti del programma di

assicurazione sanitaria universale, alcuni ricercatori hanno confrontato tra loro 74 coppie di bacini di utenza sanitaria, *cluster* che rappresentavano nell'insieme 118.000 famiglie in 7 stati. All'interno di ogni coppia confrontata, una era assegnata in modo casuale al programma di assicurazione sanitaria.⁶

Comunque, il modo di gran lunga più comune di usare l'assegnazione casuale è per decidere quali pazienti riceveranno il trattamento e quali il controllo.

Monitorare nel tempo ogni persona coinvolta in studi di confronto tra trattamenti

Dopo aver fatto lo sforzo di mettere insieme gruppi confrontabili per assicurare che il simile venga confrontato con il simile, è importante evitare di introdurre errori sistematici (*bias*) che potrebbero verificarsi se venisse ignorato come si evolve la malattia di alcuni pazienti.

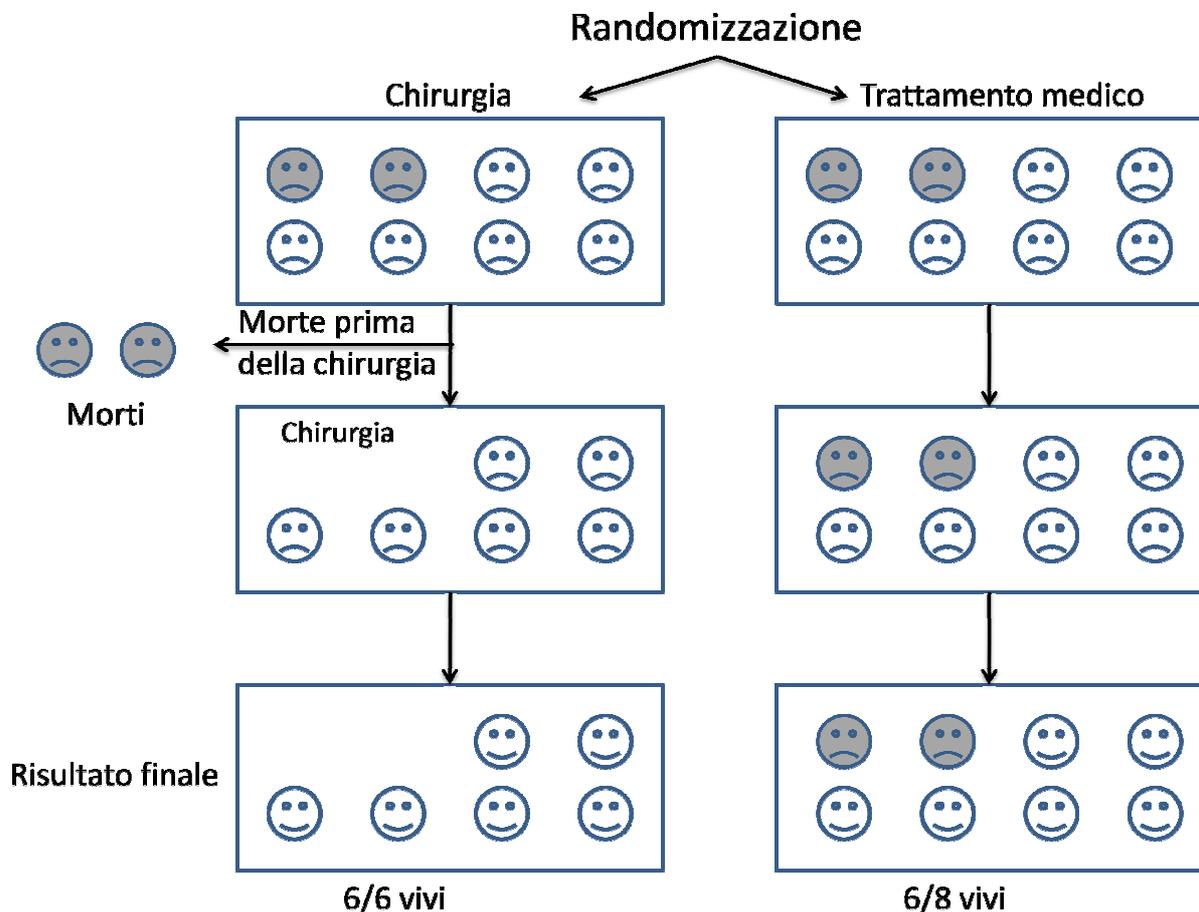
Per quanto possibile, tutti i pazienti assegnati ai gruppi in confronto dovrebbero essere seguiti nel tempo e inclusi nelle analisi principali dei risultati del gruppo a cui sono stati assegnati, indipendentemente da quale trattamento hanno effettivamente ricevuto (se ne hanno ricevuti). Questa viene chiamata analisi per "intenzione al trattamento". Se non viene condotta, il simile non verrà più confrontato con il simile.

A prima vista potrebbe sembrare illogico confrontare gruppi in cui alcuni pazienti non hanno ricevuto il trattamento a cui erano stati assegnati, ma ignorare questo principio può rendere scorretta la sperimentazione e può rendere i risultati confondenti. Per esempio, i pazienti che hanno un'ostruzione parziale dei vasi sanguigni che alimentano il cervello e che hanno le vertigini corrono un rischio superiore alla media di avere un ictus. Alcuni ricercatori fecero una sperimentazione per scoprire se fare un'operazione per "liberare" i vasi sanguigni di questi pazienti avrebbe ridotto il rischio di ictus successivi. I ricercatori confrontarono giustamente tutti i pazienti assegnati all'intervento chirurgico - indipendentemente dal fatto che fossero sopravvissuti all'intervento - con i pazienti assegnati a non ricevere l'intervento.

Se avessero registrato la frequenza di ictus solo nei pazienti sopravvissuti agli effetti immediati dell'intervento, avrebbero perso l'informazione

importante che lo stesso intervento chirurgico può causare ictus e morte e, essendo uguali tutte le altre variabili, i pazienti sopravvissuti in questo gruppo sarebbero risultati con meno ictus. Quindi, sarebbe stata una sperimentazione scorretta degli effetti dell'intervento, i cui rischi avrebbero dovuto essere considerati nella valutazione dei risultati.

I risultati della chirurgia e del trattamento medico mostrati nella figura sotto in realtà sono uguali. Però, se le due persone assegnate all'intervento chirurgico muoiono prima dell'operazione e vengono escluse dall'analisi, il confronto tra i due gruppi risulterà scorretto (influenzato da errori sistematici). Lo studio suggerirà che la chirurgia è migliore, quando in realtà non lo è.



Perché tutti i pazienti randomizzati devono essere inclusi nella valutazione degli esiti finali (“intenzione al trattamento”).

Affrontare i casi di abbandono al trattamento assegnato.

Per tutti i motivi presentati finora in questo Capitolo, vi sarete resi conto che le corrette sperimentazioni dei trattamenti devono essere pianificate con attenzione.

I documenti che riportano come è pianificata una sperimentazione sono noti come protocolli di ricerca. Tuttavia, anche i protocolli meglio preparati potrebbero non funzionare esattamente come previsto - qualche volta i trattamenti realmente ricevuti dai pazienti sono diversi da quelli a cui sono stati assegnati. Per esempio, i pazienti potrebbero non assumere i trattamenti come progettato, o uno di essi potrebbe non essere dato perché le scorte o il personale non sono più disponibili. Se queste discrepanze con la pianificazione iniziale vengono scoperte, le implicazioni devono essere considerate e affrontate attentamente.

Durante gli anni '70 e '80 ci sono stati progressi notevoli nel trattamento dei bambini con leucemia linfoblastica acuta, il tipo di leucemia più comune in questa fascia di età. Tuttavia, era sconcertante il fatto che i bambini americani stessero molto meglio dei bambini britannici nonostante entrambi ricevessero esattamente lo stesso regime farmacologico.⁷ Durante una visita a un centro di cura oncologica per bambini in California, uno statistico britannico molto attento notò che i bambini americani malati di leucemia venivano trattati molto più “aggressivamente” con la chemioterapia rispetto ai bambini nel Regno Unito. Il trattamento aveva effetti avversi pesanti (nausea, infezioni, anemia, perdita di capelli, ecc) e quando gli effetti avversi si facevano particolarmente problematici, i medici e gli infermieri britannici, diversamente dai loro corrispettivi americani, tendevano a ridurre o sospendere il trattamento prescritto. Sembra che questo “approccio più delicato” abbia ridotto l'efficacia del trattamento, e fu probabilmente la ragione della differenza tra il successo di trattamento americano e britannico.

Aiutare le persone a rimanere nei trattamenti assegnati

Le differenze tra trattamenti assegnati e trattamenti realmente seguiti durante i confronti di trattamenti possono verificarsi in diversi modi e possono complicare l'interpretazione dei risultati delle sperimentazioni.

Ai partecipanti alla ricerca non dovrebbero essere negati i trattamenti necessari. Quando un nuovo trattamento che si spera abbia effetti benefici, non provati, viene studiato in una corretta sperimentazione, i pazienti che partecipano devono essere assicurati che riceveranno comunque tutti i trattamenti di provata efficacia.

Se le persone (medici, pazienti...) sanno chi sta prendendo cosa all'interno di uno studio, possono verificarsi diversi errori sistematici. Uno di questi è che i pazienti e i medici possono avere la sensazione che le persone assegnate ai "nuovi" trattamenti siano state fortunate e questo può portarli inconsapevolmente a esagerarne i benefici. D'altro lato, i pazienti e i medici possono pensare che sia ingiusto che le altre persone siano assegnate ai "vecchi trattamenti" e questo disappunto può portarli a sottostimare qualsiasi effetto positivo. Sapere a quale trattamento sono assegnati i pazienti può portare i medici a dare trattamenti o cure extra ai pazienti assegnati ai vecchi trattamenti, per compensare il fatto che non ricevono il trattamento più nuovo, anche se non provato. Fornire tali trattamenti in più ai pazienti di uno dei gruppi a confronto, senza fornirli all'altro gruppo, complica la valutazione del nuovo trattamento e rischia di rendere il confronto scorretto e i risultati confondenti.

Un modo per ridurre le differenze nel confronto tra il trattamento standard e quello nuovo è cercare di rendere il nuovo trattamento e quello standard uguali per aspetto, sapore, odore.

Questo è quello che viene fatto quando un trattamento che si spera abbia effetti benefici è confrontato con un trattamento senza principio attivo (un trattamento falso, in inglese *sham*, o placebo) che viene preparato per essere simile al trattamento "reale" nell'aspetto, nell'odore, nel sapore e al tatto. Questo processo è chiamato "rendere cieco", o "mascherare". Se si può ottenere questo "mascheramento" (e ci sono molte circostanze in cui non è possibile) i pazienti nei due gruppi a confronto tenderanno a essere diversi in un solo aspetto - la loro assegnazione al nuovo trattamento o a quello senza principio attivo.

In modo simile, sarà meno probabile che gli operatori sanitari che curano i pazienti siano capaci di dire se i loro pazienti hanno ricevuto il nuovo trattamento oppure no. Se né i medici né i pazienti sanno quale trattamento viene dato, lo studio si chiama "doppio cieco". Come risultato, i pazienti nei due gruppi a confronto saranno motivati in modo simile a stare nel gruppo a cui erano stati assegnati ed è più probabile che i clinici che li curano li trattino tutti allo stesso modo.

Misurazione corretta degli esiti di un trattamento

Anche se una delle ragioni per usare trattamenti falsi (*sham*) nel confronto tra trattamenti è aiutare i pazienti e i medici a seguire quelli a cui sono stati assegnati, una ragione più ampiamente riconosciuta per questo “mascheramento” è di ridurre gli errori sistematici quando vengono valutati gli esiti. Il “mascheramento” con questo intento ha una storia interessante. Nel XVIII secolo, Luigi XVI di Francia richiese un’inchiesta sulle affermazioni di Anton Mesmer che il “magnetismo animale” (chiamato a volte “mesmerismo”) avesse effetti benefici. Il re voleva sapere se gli effetti fossero dovuti a qualche “forza reale” o se piuttosto alle “illusioni della mente”. In una sperimentazione del trattamento, ad alcune persone bendate fu detto che stavano o non stavano ricevendo magnetismo animale, mentre in realtà, a volte, accadeva il contrario. Le persone riportarono di sentire gli effetti del “trattamento” solo quando veniva loro detto che lo stavano ricevendo.

Per alcuni esiti del trattamento - la sopravvivenza, per esempio - una valutazione scorretta degli esiti è molto improbabile dal momento che c’è poco spazio per dubbi sul fatto che una persona sia morta o meno. Tuttavia, valutare la maggior parte degli esiti comporta una certa soggettività, perché gli esiti potrebbero, come spesso accade, riguardare l’esperienza dei pazienti su sintomi come il dolore e l’ansia.

Le persone possono avere ragioni personali per preferire uno dei due trattamenti a confronto. Per esempio, potrebbero essere più attenti a segni di possibili benefici se credono che un trattamento sia bene per loro e più pronti ad attribuire effetti dannosi a un trattamento che li preoccupa.

In queste normali circostanze, il “mascherare” è una caratteristica auspicabile delle corrette sperimentazioni. Questo significa che i trattamenti a confronto devono sembrare uguali. Nella sperimentazione dei trattamenti per la sclerosi multipla, per esempio, tutti i pazienti furono esaminati sia da un medico che non sapeva quali pazienti avessero ricevuto il nuovo trattamento o quello senza principio attivo (cioè, il medico era “in cieco”), sia da un medico che sapeva il gruppo a cui i pazienti erano assegnati (cioè, il medico non era “in cieco”). La valutazione fatta dal medico “in cieco” suggerì che il nuovo trattamento non fosse utile, mentre

la valutazione fatta dal medico non “in cieco” suggerì che il nuovo trattamento fosse benefico.⁸ Questa differenza indica che il nuovo trattamento non era efficace e che sapere l’assegnazione al tipo di trattamento ha portato il medico non “in cieco” a vedere quello che credeva o che sperava. In generale, più è grande il fattore soggettivo nella valutazione degli esiti del trattamento, maggiore è la necessità di progettare lo studio “in cieco” per ottenere una sperimentazione dei trattamenti corretta.

A volte è perfino possibile che i pazienti siano “in cieco” rispetto all’aver ricevuto o meno un’operazione chirurgica. Uno studio simile fu fatto in pazienti con osteoartrite al ginocchio. Non risultò un vantaggio chiaro dell’approccio chirurgico, che comportava il lavaggio (*washing out*) delle articolazioni artritiche, se confrontato con una semplice incisione della pelle sopra il ginocchio sotto anestesia, fatta fingendo che fosse seguita da un lavaggio dell’area dell’articolazione.⁹

Spesso è semplicemente impossibile fare in modo che i pazienti e i medici siano “in cieco” rispetto ai trattamenti a confronto. Questo accade per esempio quando si confrontano un intervento chirurgico e un trattamento farmacologico o quando un farmaco ha effetti collaterali caratteristici.

Tuttavia, anche per alcuni esiti in cui potrebbe introdursi un errore sistematico - per esempio nella valutazione della causa di morte di una persona o nella lettura di una radiografia - questo può essere evitato facendo sì che gli esiti siano valutati in modo indipendente da persone che non sanno quali trattamenti hanno ricevuto i singoli pazienti.

Produrre e verificare segnalazioni sugli effetti avversi inattesi dei trattamenti

Produrre le segnalazioni sugli effetti inattesi dei trattamenti

Gli effetti inattesi dei trattamenti, che siano cattivi o buoni, sono spesso segnalati per primi da operatori sanitari o da pazienti.¹⁰ Dal momento che le sperimentazioni dei trattamenti necessarie per ottenere la registrazione per l’immissione in commercio includono solo poche centinaia o poche migliaia di persone trattate per un periodo di pochi mesi, possono essere trovati in questa fase solo gli effetti avversi relativamente a breve termine e quelli frequenti. Effetti rari e quelli che impiegano del tempo per

svilupparsi, non saranno scoperti finché i trattamenti non saranno usati in modo più diffuso, per un periodo di tempo più lungo e in una gamma di pazienti più ampia di quella che ha partecipato alle sperimentazioni pre-registrazione.

In un numero crescente di Paesi - inclusi Regno Unito, Paesi Bassi, Svezia, Danimarca, e gli Stati Uniti (*) - ci sono strutture per clinici e pazienti per segnalare sospette reazioni avverse al farmaco che possono poi essere studiate formalmente.¹¹ Sebbene nessuna di queste modalità di segnalazione sia stata particolarmente di successo nell'identificare importanti reazioni avverse ai farmaci, ci sono stati casi in cui si sono rivelate utili. Per esempio, quando la rosuvastatina, farmaco che riduce il colesterolo, fu lanciata nel Regno Unito nel 2003, le segnalazioni iniziarono presto a identificare un effetto avverso grave, raro, inatteso sui muscoli, chiamato rabdomiolisi. In questa condizione, i muscoli si rompono rapidamente e i prodotti della rottura possono causare gravi danni ai reni. Ulteriori indagini aiutarono a mostrare che i pazienti più a rischio di questa complicazione erano quelli che prendevano alte dosi del farmaco.

Verificare le segnalazioni sugli effetti inattesi dei trattamenti

Le segnalazioni di effetti avversi spesso si rivelano falsi allarmi.¹⁰

Quindi, come dovrebbero essere indagate le segnalazioni di effetti avversi inattesi per scoprire se questi effetti sono reali? Le sperimentazioni per confermare o smentire effetti segnalati devono osservare gli stessi principi degli studi per identificare gli effetti attesi sperati. E questo significa evitare confronti condotti in modo scorretto, assicurarsi che “il simile sia confrontato con il simile” e studiare un adeguato numero di casi.

IL MODELLO YELLOW CARD

Il modello Yellow Card fu lanciato in Gran Bretagna nel 1964, dopo che la tragedia della talidomide dimostrò quanto fosse importante monitorare i danni indotti da un farmaco dopo la sua registrazione. Le segnalazioni furono inviate all'agenzia Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), che analizzò i risultati. Ogni anno, l'Agenzia riceve oltre 20.000 segnalazioni di possibili effetti avversi. Inizialmente, solo i

medici potevano inviare le segnalazioni, ma in seguito infermieri, farmacisti, *coroner* (medico legale), dentisti, operatori che fanno radiografie, optometristi furono incoraggiati a fare altrettanto. Dal 2005, pazienti e loro curanti sono stati invitati a segnalare reazioni avverse sospette. Le segnalazioni possono essere messe online all'indirizzo www.yellowcard.gov.uk, o fatte per telefono, o inviate per posta.

Un paziente ha riassunto così la sua esperienza: “essere in grado di segnalare effetti avversi attraverso lo schema *yellow card* ti dà un senso di controllo. Significa che tu puoi segnalare direttamente senza dover aspettare che lo faccia un impegnato professionista sanitario... Significa mettere il paziente al centro della cura. E' un balzo notevole verso il coinvolgimento del paziente e segna l'inizio della via futura e di un cambiamento di punto di vista nell'atteggiamento”.

Bowser A. A patient's view of the Yellow Card Scheme. In: Medicines & Medical Devices Regulation: what you need to know. London: MHRA, 2008. Disponibile al link: www.mhra.gov.uk

Così come gli effetti sperati dei trattamenti, gli effetti inattesi eclatanti sono più facili da rimarcare e confermare effetti rispetto a quelli meno plateali. Il fatto che un esito ritenuto raro inizi a presentarsi più frequentemente dopo la somministrazione del trattamento farà allarmare clinici e pazienti.

Nel tardo XIX secolo un chirurgo svizzero, Theodor Kocher, venne a sapere tramite un medico di medicina generale che una delle ragazze a cui alcuni anni prima aveva rimosso la tiroide a causa del gozzo era diventata apatica e letargica. Quando analizzò questo caso e i casi di precedenti pazienti con gozzo che aveva operato, scoprì che la rimozione completa della ghiandola tiroidea ingrossata aveva causato cretinismo e mixedema – come oggi sappiamo, disturbi rari e gravi causati dalla mancanza di ormoni prodotti dalla tiroide.¹²

Gli effetti inattesi della talidomide (vedere anche Capitolo 1, p 4-5) furono sospettati e confermati perché l'associazione tra l'uso del farmaco in gravidanza e la nascita di bambini nati senza arti era plateale. Tali anomalie erano quasi senza precedenti.

Effetti inattesi meno plateali qualche volta emergono in studi randomizzati progettati per valutare il valore relativo di trattamenti alternativi.

Un confronto randomizzato di due antibiotici dati a neonati per prevenire un'infezione rivelò che uno dei farmaci interagiva con la capacità del corpo di metabolizzare la bilirubina, prodotto di scarto dal fegato. Il suo aumento portò a danni al cervello nei bambini che avevano ricevuto uno degli antibiotici confrontati.¹³

A volte, analisi ulteriori di studi randomizzati fatti nel passato possono aiutare a identificare effetti avversi meno vistosi. Dopo che fu dimostrato che il farmaco dietilstilbestrolo (DES) dato alle donne durante la gravidanza provocava il tumore nelle figlie di alcune di loro, si fecero alcune ipotesi su altri possibili effetti avversi. Questi furono identificati contattando i figli e le figlie delle donne che avevano partecipato agli studi clinici controllati. Questi studi di *follow-up* rivelarono anomalie genitali e infertilità negli uomini così come nelle donne. Più di recente, quando il refocoxib (Vioxx), un nuovo farmaco per l'artrite, fu sospettato di causare attacchi cardiaci, un'indagine più dettagliata dei risultati dei relativi studi clinici randomizzati mostrò che il farmaco aveva davvero questi effetti avversi (vedere anche Capitolo 1, p 5-7).¹⁴

Il monitoraggio nel tempo di pazienti (il cosiddetto *follow-up*) che hanno partecipato agli studi randomizzati è ovviamente un modo molto desiderabile di assicurare che il simile sia confrontato col simile quando vengono indagate segnalazioni di effetti inattesi.

Sfortunatamente, a meno che non se ne sia tenuto conto in anticipo, questa opzione è raramente praticabile. Verificare le segnalazioni su possibili effetti avversi dei trattamenti presenterebbe meno ostacoli se i dettagli dei contatti delle persone che hanno partecipato a studi randomizzati venissero raccolti di *routine*. Potrebbero così essere ricontattate e si potrebbero chiedere loro ulteriori informazioni sulla loro salute.

L'indagine di effetti avversi sospetti è resa più facile se gli effetti avversi riguardano un problema di salute totalmente diverso da quello per cui il trattamento viene prescritto.¹⁵ Per esempio, quando il dottor Spock raccomandava che i bambini fossero messi a dormire sulla pancia, la sua prescrizione riguardava *tutti* i bambini, non solo quelli considerati a rischio maggiore della media di morte in culla (vedere anche Capitolo 2, p 14). La

manca di qualsiasi collegamento tra la prescrizione consigliata (“mettere i bambini a dormire sulla pancia”) e la sospetta conseguenza di questo consiglio, cioè la morte in culla, rafforzò la conclusione che l’associazione osservata tra il consiglio prescritto e la morte in culla fosse davvero un’associazione di causa-effetto. Di converso, non è facile valutare il sospetto che i farmaci prescritti per la depressione possano indurre l’aumento dei pensieri suicidi, considerato che questi sono spesso presenti in pazienti affetti proprio da depressione. È difficile immaginare che le persone che prendono o che non prendono il farmaco siano sufficientemente simili tra loro da fornire un confronto affidabile, a meno che non ci siano studi randomizzati dei farmaci sospetti con altri trattamenti.¹⁶

MESSAGGI CHIAVE

- Le sperimentazioni corrette dei trattamenti sono necessarie perché altrimenti a volte si può concludere che i trattamenti che sono utili non lo sono e viceversa
- I confronti sono fondamentali per tutte le sperimentazioni ben condotte
- Quando i trattamenti vengono confrontati (o un trattamento è confrontato con nessun trattamento) il principio di confrontare “simile con simile” è essenziale
- Devono essere fatti tutti gli sforzi possibili per limitare gli errori sistematici nel valutare gli esiti dei trattamenti

(*)

I curatori della versione italiana suggeriscono di consultare questi siti per raccogliere maggiori informazioni: www.ecranproject.ue e www.partecipasalute.it

I curatori della versione italiana ricordano che in Italia, AIFA (Agenzia Italiana del farmaco, <http://www.agenziafarmaco.gov.it/>) ha istituito un registro di farmacovigilanza con la possibilità di segnalazione da parte di medici e pazienti.

7 Tenere conto del ruolo del caso

IL CASO E LA LEGGE DEI GRANDI NUMERI

Le prove di efficacia degli effetti dei trattamenti sono attendibili se si basano sulla prevenzione degli errori sistematici (e sulla gestione di quelli che non è stato possibile prevenire). Se non vengono rispettate le condizioni per una loro corretta valutazione, per quanto si manipolino i risultati di una ricerca, non sarà possibile risolvere i problemi, che rimarranno, e le loro pericolose - e talvolta gravi - conseguenze (vedere anche Capitolo 1 e 2). Tuttavia, anche quando le misure adottate per ridurre gli errori sistematici hanno successo è ancora possibile essere ingannati dal caso.

Chiunque comprende che, lanciando ripetutamente una moneta, non è raro osservare serie consecutive di “testa” o di “croce”, una dopo l’altra; e non è difficile immaginare che, più volte lanciamo la moneta, più sarà probabile che il numero di “testa” e “croce” finisca per essere simile.

Quando si confrontano due trattamenti, è possibile che le differenze nei risultati riflettano semplicemente la casualità. Ipotizziamo che, dopo aver ricevuto il Trattamento A, muoia il 40% dei pazienti, mentre dopo aver ricevuto il Trattamento B, ne muoia il 60%. La Tabella 1 mostra ciò che ci aspetteremmo se dieci pazienti ricevessero uno dei due trattamenti. La differenza nel numero dei decessi per i due trattamenti è espressa come “rischio relativo”. In questo esempio, il rischio relativo è pari a 0,67.

Sulla base di questi piccoli numeri, sarebbe ragionevole concludere che il Trattamento A è migliore del Trattamento B? Probabilmente no. Il motivo per cui alcuni soggetti di un gruppo sono stati meglio rispetto all’altro potrebbe essere semplicemente attribuibile al caso. Se il confronto fosse ripetuto in altri piccoli gruppi di pazienti, il numero di decessi in ciascun gruppo potrebbe essere ribaltato (6 contro 4) oppure risultare identico (5 contro 5), o in qualche altro rapporto, per puro caso.

	Trattamento A	Trattamento B	Rischio Relativo (A:B =)
Numero di decessi	4	6	(4:6 =) 0,67
Su (un totale di)	10	10	

Tabella 1. Questo studio di piccole dimensioni fornisce una stima attendibile della differenza tra il Trattamento A e il Trattamento B?

Cosa ci aspetteremmo di vedere, invece, se la percentuale di decessi rimanesse esattamente la stessa in ciascun gruppo (40% e 60%), dopo che 100 pazienti avessero ricevuto uno dei due trattamenti (Tabella 2)? Sebbene la misura della differenza, espressa come rischio relativo, sia identica a quella mostrata in Tabella 1 (0,67), quaranta decessi paragonati a sessanta rappresentano una differenza più importante rispetto a quattro decessi invece di sei, ed è meno probabile che riflettano la casualità.

Di conseguenza, per evitare di essere ingannati dal caso quando si confrontano dei trattamenti, occorre basare le proprie conclusioni sullo studio di un numero sufficientemente ampio di pazienti che sperimentano gli eventi di interesse (ad esempio: morte, peggioramento, miglioramento o nessun cambiamento) Questo concetto viene talvolta definito come “legge dei grandi numeri”.

	Trattamento A	Trattamento B	Rischio Relativo (A:B =)
Numero di decessi	40	60	(40:60 =) 0,67
Su (un totale di)	100	100	

DETERMINARE IL RUOLO DEL CASO IN UNA CORRETTA SPERIMENTAZIONE

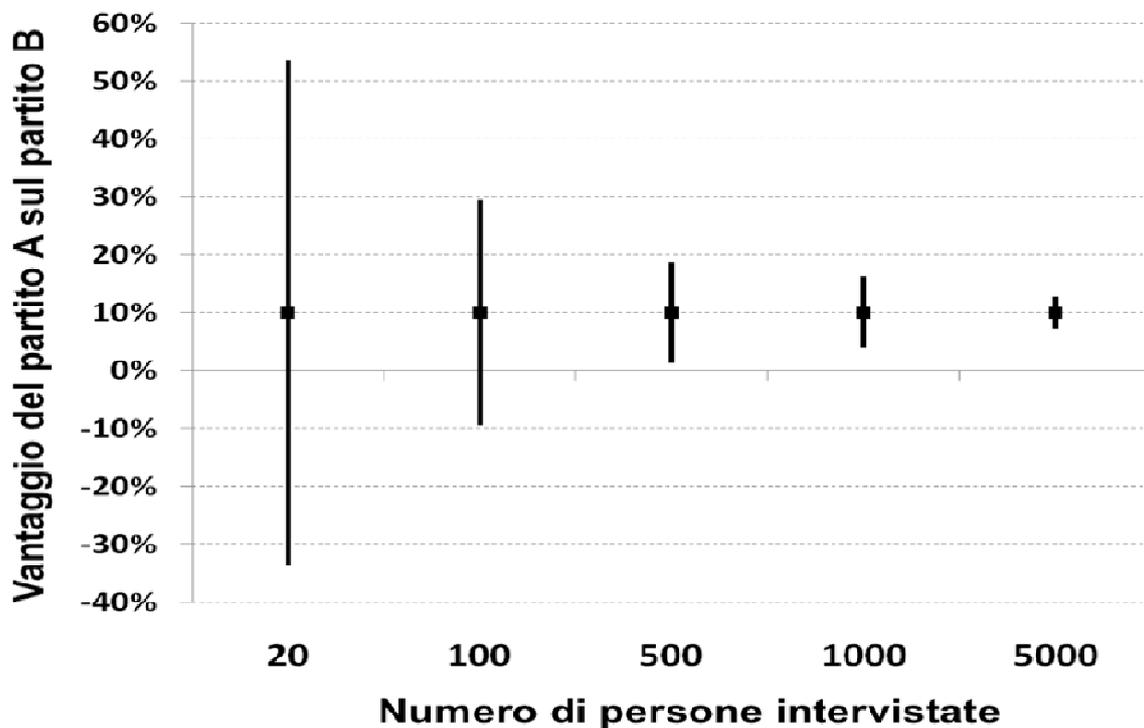
Il caso può indurci a compiere due tipi di errore nell’interpretazione dei risultati di un corretto confronto tra i trattamenti: potremmo concludere che vi siano delle reali differenze negli esiti delle cure quando in realtà non ve ne sono oppure che non vi siano differenze quando ve ne sono.

Maggiore sarà il numero degli esiti terapeutici di interesse che osserviamo, minore sarà la probabilità di commettere uno di questi errori.

Poiché i confronti tra le cure non possono includere chiunque abbia sofferto o soffrirà della condizione trattata, sarà impossibile trovare le “reali differenze” tra le terapie; gli studi dovranno, invece, produrre le migliori stime di quelle che sono le reali differenze.

Spesso, l’attendibilità delle differenze stimate sarà indicata da “intervalli di confidenza” (IC). Essi indicano l’intervallo in cui è probabile che siano comprese le reali differenze. Molti avranno già familiarità con il concetto di intervallo di confidenza, pur non conoscendo questo termine. Per esempio, in vista di una elezione politica, i sondaggi potrebbero segnalare che il Partito A è in vantaggio sul Partito B di 10 punti percentuali; il rapporto, tuttavia, spesso aggiungerà che il divario tra i due partiti potrebbe andare da un minimo di 5 a un massimo di 15 punti. Questo “intervallo di confidenza” indica che la distanza reale tra i partiti si trova probabilmente in un punto tra 5 e 15.

Maggiore è il numero delle persone intervistate, minore sarà l’incertezza sui risultati e, di conseguenza, più piccolo sarà anche l’intervallo di confidenza correlato alla stima della differenza.



L’Intervallo di Confidenza (IC) al 95% per la differenza tra Partito A e Partito B si restringe quanto più aumenta il numero delle persone intervistate.

Come quando si valuta il grado di incertezza relativo alla differenza tra le percentuali di votanti che sostengono due partiti politici, allo stesso modo è possibile valutare il grado di incertezza sulla differenza tra le percentuali di pazienti che migliorano o peggiorano dopo due diversi trattamenti. Anche in questo caso, maggiore sarà il numero degli esiti terapeutici osservati confrontando due trattamenti (come ad esempio la guarigione dopo un infarto), più piccoli saranno gli intervalli di confidenza che riguardano le ipotesi sulle differenze tra i trattamenti. Più l'intervallo di confidenza è ristretto, meglio è.

Solitamente, l'intervallo di confidenza è accompagnato dall'indicazione di quanto è verosimile che il valore reale sia compreso nell'intervallo delle stime presentate. Un "intervallo di confidenza al 95%", ad esempio, significa che possiamo essere certi al 95% che il valore reale di una qualunque stima sia compreso all'interno dell'intervallo di confidenza. Ciò significa che, effettivamente, in 5 casi su 100 (5%) il valore "reale" si troverà al di fuori dell'intervallo.

COSA SI INTENDE PER "DIFFERENZA SIGNIFICATIVA" TRA I TRATTAMENTI?

Si tratta di una domanda trabocchetto, perché "differenza significativa" può avere diverse interpretazioni. In primo luogo, può indicare una differenza di grande importanza per il paziente. Tuttavia, quando gli autori di una ricerca affermano che esiste una "differenza significativa", spesso si riferiscono a un "significatività statistica", e le "differenze statisticamente significative" non sono necessariamente "significative" nel senso comune del termine. Una "differenza statisticamente significativa", ossia una differenza nei trattamenti che è molto improbabile che dipenda dal caso, può avere un'importanza pratica ridotta o pari a zero.

Considerate ad esempio una revisione sistematica di studi randomizzati che confrontavano le esperienze di decine di migliaia di uomini sani che prendevano una aspirina al giorno con quelle di altrettanti uomini sani che non l'assumevano. Questa revisione rilevò una percentuale di infarto minore nei soggetti trattati con aspirina e la differenza risultò "statisticamente significativa", ossia difficilmente spiegabile dal caso. Ciò,

tuttavia, non significa che i risultati abbiano necessariamente un'importanza da un punto di vista pratico.

CHE COSA VUOL DIRE “STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVO”?

Ad essere onesti, è un concetto ingannevole. Ci può dire se, ad esempio, la differenza tra un farmaco e un placebo o tra le aspettative di vita di due gruppi di persone è dovuta solo alla casualità [...]. Significa che è improbabile che una differenza così grande come quella osservata sia dovuta soltanto al caso.

In statistica si utilizzano livelli standard di “improbabilità”. Generalmente, si usa un livello del 5% (talvolta espressa come $p=0,05$). In questo caso una differenza è definita “statisticamente significativa” quando ha meno di 1 probabilità su 20 di accadere se ciò che sta avvenendo è dovuto al caso”.

Spiegelhalter D, tratto da: Making Sense of Statistics. 2010.
www.senseaboutscience.org

Se infatti il rischio di infarto negli uomini sani è già molto basso, assumere un farmaco per ridurlo ulteriormente potrebbe non essere giustificato, soprattutto perché l'aspirina ha degli effetti collaterali, alcuni dei quali - ad esempio il sanguinamento - occasionalmente letali.¹

Sulla base dell'evidenza ottenuta da questa revisione sistematica, possiamo stimare che se mille uomini prendessero un'aspirina al giorno per dieci anni, in quel lasso di tempo cinque di loro eviterebbero un infarto, ma tre in più avrebbero un grave episodio emorragico.

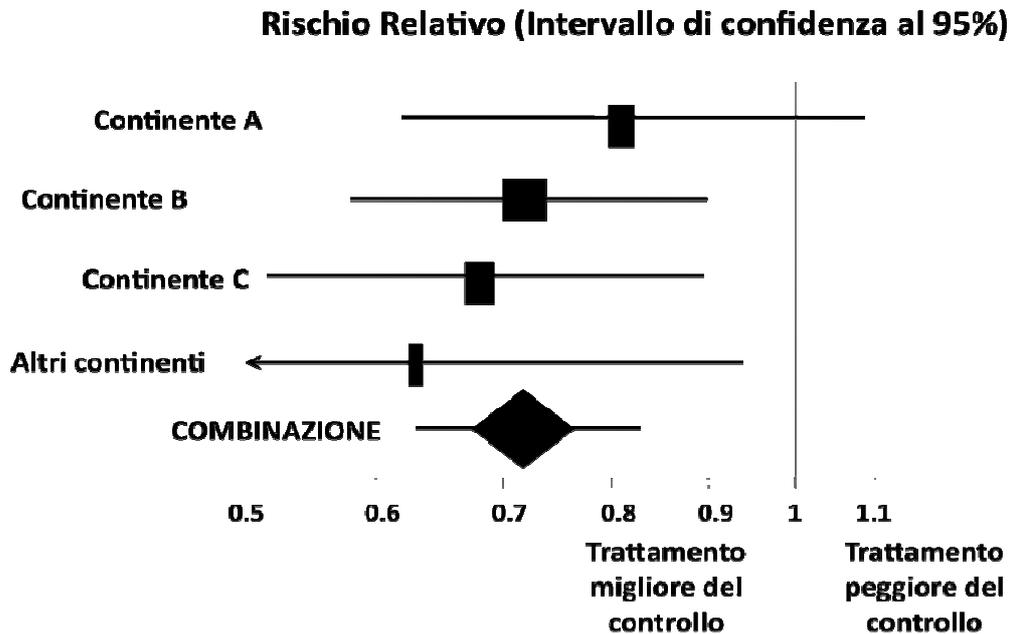
ESEGUIRE STUDI DI DIMENSIONI ADEGUATE PER OTTENERE RISULTATI PIU' AFFIDABILI

Talvolta, per valutare dei trattamenti, è possibile ottenere un numero elevato di pazienti arruolandoli da pochi centri che partecipano allo studio. Tuttavia, per valutare l'impatto delle cure su esiti rari come la morte, al fine di ottenere stime attendibili è necessario invitare pazienti di molti centri, e spesso di molti paesi. Ad esempio, la partecipazione di diecimila pazienti in tredici nazioni ha dimostrato che l'uso dei farmaci steroidei in persone con gravi danni cerebrali - un trattamento in uso da oltre trent'anni - era letale.²

In un altro studio clinico, organizzato dallo stesso gruppo di ricerca, la partecipazione di ventimila pazienti in quaranta paesi ha dimostrato che un farmaco a basso costo chiamato acido tranexamico riduce la morte per emorragia dopo un trauma.³ Poiché questi studi sono stati disegnati per ridurre gli errori sistematici e le incertezze derivanti dal caso, rappresentano sperimentazioni esemplari, in grado di fornire una prova di buona qualità e di grande rilevanza per la sanità mondiale. Infatti, in un sondaggio organizzato dal *British Medical Journal*, il secondo di questi studi randomizzati è stato votato come il più importante del 2010.

La figura nella pagina seguente si basa sui dati gentilmente forniti dal gruppo vincitore del premio, e illustra come, per ridurre il rischio di essere fuorviati dal caso, sia importante basare le stime riguardanti gli effetti dei trattamenti sul maggior numero possibile di dati. Il rombo nella parte inferiore della figura, rappresenta il risultato complessivo dello studio clinico condotto sull'acido tranexamico e mostra che il farmaco riduce la morte per emorragia quasi del 30% (rischio relativo superiore a 0,7).

Morte per emorragia



Effetti dell'acido tranexamico sulla mortalità nei pazienti traumatizzati con emorragia significativa, sia complessivi che per ogni singolo continente dei partecipanti (dati non pubblicati da CRASH-2: *Lancet* 2010;376:23-32).

Questo risultato finale fornisce la stima più attendibile dell'effetto di questo farmaco, sebbene la stima ricavata dai centri del Continente A suggerisca un effetto meno evidente (non statisticamente significativo e che potrebbe sottovalutare l'effetto reale), mentre quella dei centri compresi nella categoria "Altri continenti" indica un effetto *più* evidente (che probabilmente lo sopravvaluta).

Più o meno allo stesso modo in cui possiamo ridurre l'effetto della casualità, attraverso la combinazione dei dati ottenuti da più centri in uno studio clinico multinazionale, è possibile combinare statisticamente i risultati di studi simili ma indipendenti tra loro, mediante un processo noto come "metanalisi" (vedere anche Capitolo 8). Benché questi metodi siano stati sviluppati dagli statistici già da molto tempo, è solo dopo gli anni '70 che iniziano a essere applicati in modo più ampio, prima dai sociologi statunitensi e poi dai ricercatori in medicina. Entro la fine del XX secolo, la metanalisi era già ampiamente accettata come elemento importante nella corretta valutazione dei trattamenti.

Ad esempio, sono stati organizzati e sovvenzionati separatamente cinque studi, in altrettante nazioni, per rispondere a una domanda rimasta in sospeso per sessant'anni: nei neonati prematuri "quale livello di ossigeno nel sangue ci dà maggiori garanzie che i bambini sopravviveranno senza gravi disabilità?" Se i livelli ematici di ossigeno sono troppo elevati, i neonati potrebbero essere colpiti da cecità, mentre se sono troppo bassi, potrebbero morire o sviluppare una paralisi cerebrale. Poiché, anche in questi bambini così delicati, è probabile che le differenze derivanti dai diversi livelli di ossigeno siano modeste, sono necessari grandi numeri per individuarle. Per questo, i gruppi di ricerca responsabili di ciascuno studio hanno concordato di combinare i risultati delle loro rispettive sperimentazioni, per ottenere una stima più attendibile di quella che avrebbero potuto ricavare individualmente.⁴

MESSAGGI CHIAVE

- E' necessario tenere conto del "ruolo del caso" valutando l'attendibilità delle prove disponibili, dal punto di vista della loro qualità e quantità

8 Valutare tutte le prove rilevanti e affidabili

UN SINGOLO STUDIO E' SUFFICIENTE?

La risposta è semplice: “quasi mai”. E' molto raro che un singolo confronto fra trattamenti, un unico studio, sebbene correttamente eseguito, possa fornire una prova sufficientemente attendibile su cui basare una decisione riguardo a una scelta terapeutica. Tuttavia, a volte accade. Tra questi rari casi di singoli studi, ce n'è uno che ha dimostrato come l'assunzione di aspirina durante un infarto riduca il rischio di morte prematura,¹ un altro che ha evidenziato come la somministrazione di steroidi a persone affette da un danno cerebrale acuto di origine traumatica possa essere letale (vedere anche più avanti e Capitolo 7, p 96) e un terzo che ha identificato la caffeina come unico farmaco in grado di prevenire la paralisi cerebrale nei nati pretermine (vedere anche Capitolo 5, p 61-62). Di solito, comunque, il risultato proveniente da un singolo studio rappresenta uno dei tanti possibili risultati che possono essere ottenuti effettuando studi identici o simili, pertanto occorre che le prove ottenute da un'unica sperimentazione siano valutate insieme a quelle di altri studi simili.

Uno dei pionieri della buona sperimentazione, lo statistico Austin Bradford Hill, negli anni sessanta affermò che gli studi clinici dovrebbero rispondere a quattro interrogativi:

- Perché hai iniziato?
- Che cosa hai fatto?
- Che cosa hai scoperto?
- Che cosa significa?

PERCHÉ HAI INIZIATO?

“Per una ricerca clinica valida ed etica pochi principi hanno un’importanza maggiore delle nozioni per cui gli studi dovrebbero essere eseguiti per affrontare domande che hanno bisogno di una risposta e dovrebbero essere disegnati in modo tale che queste risposte abbiano un significato. Un prerequisito per entrambi questi scopi è l’identificazione della ricerca effettuata in precedenza [...]. Un quadro incompleto delle prove di efficacia preesistenti viola il contratto etico implicito stipulato con i partecipanti alla ricerca, secondo cui, le informazioni che essi forniscono sono necessarie e saranno utili agli altri”.

Robinson KA, Goodman SN. A systematic examination of the citation of prior research in reports of randomized, controlled trials. Annals of Internal Medicine 2011;154:50-55.

Ancora oggi, nella ricerca, questi interrogativi rimangono rilevanti, anche se spesso sono ignorati o affrontati in maniera inadeguata.

L’ultimo quesito - che cosa significa? - è di particolare interesse, dal momento che la risposta può influenzare le decisioni sui trattamenti e sulla futura ricerca.

Consideriamo l’esempio della somministrazione di un ciclo breve ed economico di farmaci steroidei a donne a rischio di parto prematuro. Nel 1972 è stata pubblicata la prima e ben condotta sperimentazione su questo trattamento. I risultati hanno mostrato una riduzione del rischio di morte nei neonati le cui madri erano state trattate con uno steroide. Altri studi furono condotti nei dieci anni successivi.

Tuttavia questi studi erano di piccole dimensioni e singolarmente fornivano risultati poco chiari. Il motivo di tale incertezza nelle conclusioni era dovuto al fatto che nessuno di questi studi considerava in maniera sistematica i risultati delle sperimentazioni simili effettuate in precedenza. Se queste informazioni fossero state tenute in considerazione, sarebbe stata evidente l’efficacia degli steroidi.

Di fatto, poiché ciò non fu fatto fino al 1989, molti ginecologi, ostetrici, pediatri e infermieri di neonatologia, nel frattempo, non capirono la reale

efficacia del trattamento e, di conseguenza, decine di migliaia di bambini prematuri continuarono a soffrire e morire inutilmente.²

SINTETIZZARE LE INFORMAZIONI OTTENUTE DALLA RICERCA

Più di un secolo fa, il presidente dell'Associazione Britannica per il Progresso della Scienza, Lord Rayleigh, si espresse sulla necessità di collocare i risultati provenienti da nuove ricerche nel contesto delle evidenze già acquisite:

“Se la scienza consistesse, come a volte si pensa, nel solo accumulo laborioso dei fatti, andrebbe rapidamente in stallo, schiacciata sotto il suo stesso peso [...]. Così due processi sono in azione: la raccolta di nuovo materiale e la comprensione e assimilazione del vecchio; poiché entrambi sono essenziali, ci possiamo risparmiare la discussione sulla loro relativa importanza. [...] Il lavoro che merita la maggior parte del credito, anche se temo non sempre lo riceva, è quello svolto per presentare come una nuova scoperta e la sua spiegazione si relazionano con la conoscenza antecedente”.

Rayleigh, Lord. 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, 1884: pagg. 3-23.

Per rispondere alla domanda “che cosa significa?” è necessario che le prove di efficacia ottenute da un particolare confronto tra i trattamenti, correttamente eseguito, siano interpretate insieme a quelle ricavate da altri confronti simili.

Descrivere i risultati di nuove sperimentazioni senza interpretarli alla luce delle altre prove disponibili, attraverso una revisione sistematica, può ritardare l'identificazione delle cure utili o dannose, e condurre a una ricerca non necessaria.

REVISIONI SISTEMATICHE DI TUTTE LE PROVE RILEVANTI E AFFIDABILI

Sebbene sia semplice affermare che i risultati di un particolare studio dovrebbero essere esaminati insieme alle altre evidenze rilevanti e affidabili già disponibili, questo rappresenta una sfida per diversi motivi. Le revisioni sono importanti perché le persone dovrebbero potervi fare affidamento. Affinché questo accada, le revisioni devono essere condotte in modo sistematico, in caso contrario potrebbero fornire risultati ingannevoli.

L'IMPORTANZA DELLE REVISIONI SISTEMATICHE

“Le revisioni sistematiche e le metanalisi hanno acquisito un’importanza sempre maggiore in ambito sanitario. Sono lette dai medici che vogliono tenersi aggiornati nei propri settori e spesso sono utilizzate per sviluppare linee guida cliniche. Le agenzie per il finanziamento della ricerca possono richiedere revisioni sistematiche su particolari quesiti clinici per valutare se sono giustificabili altri studi su tali argomenti. Anche alcune riviste del settore sanitario si stanno muovendo in questa direzione. Come per tutta la ricerca, il valore di una revisione sistematica dipende da ciò che è stato fatto, da ciò che è stato scoperto e dalla chiarezza dell’esposizione. Come per le altre tipologie di pubblicazioni, la qualità delle revisioni sistematiche è variabile, e ciò limita la capacità del lettore di valutare i punti di forza e di debolezza di questi studi”.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement (www.equator-network.org), 2009.

Può accadere che diverse revisioni sistematiche che rispondono a una domanda apparentemente identica sui trattamenti possano giungere a conclusioni differenti. I motivi possono essere molteplici: potrebbe essere dovuto al fatto che i quesiti clinici sono in realtà leggermente diversi o che i metodi utilizzati dai ricercatori per riassumere le informazioni siano dissimili, o che i ricercatori abbiano enfatizzato diversamente i risultati

ottenuti nelle revisioni sistematiche. Per questo, è importante individuare le revisioni che rispondano al quesito clinico di nostro interesse, che abbiano la maggiore probabilità di essere state eseguite in modo da limitare gli effetti degli errori sistematici e del caso, e di giungere a conclusioni corrette che riflettono le prove di efficacia presentate.

Ridurre gli errori sistematici

Gli errori sistematici, così come possono creare delle distorsioni nelle singole sperimentazioni dei trattamenti e condurre a conclusioni errate, possono distorcere anche le conclusioni delle revisioni sistematiche. Ad esempio, è possibile che i ricercatori “selezionino” solo quegli studi che sanno essere a sostegno delle affermazioni che desiderano fare in merito a un particolare trattamento.

Per evitare queste distorsioni occorre mettere a punto un dettagliato protocollo di ricerca sia per fare revisioni sistematiche, sia per le singole sperimentazioni. In questi protocolli i ricercatori descrivono le azioni che adotteranno durante tutto il processo di conduzione della revisione sistematica per ridurre gli errori sistematici e l'effetto del caso. Nei protocolli i ricercatori specificano il quesito clinico, i criteri di eleggibilità degli studi da includere nella revisione, le modalità con cui saranno identificati gli studi potenzialmente eleggibili, quali procedure adottare per minimizzare gli errori sistematici nella selezione degli studi da includere nella revisione sistematica e i metodi per l'analisi dei dati.

Identificare tutte le prove rilevanti

Identificare tutte le prove di efficacia rilevanti per le revisioni sistematiche – indipendentemente dalla lingua in cui sono state pubblicate o dal tipo di formato utilizzato negli studi – è tutt'altro che semplice, soprattutto se si considera che spesso non vengono pubblicate. La non pubblicazione dei risultati della ricerca è essenzialmente imputabile ai ricercatori quando decidono di non redigere o inviare alle riviste scientifiche le relazioni delle proprie ricerche, perché insoddisfatti dei risultati ottenuti. Anche le aziende farmaceutiche occultano gli studi che non favoriscono i loro prodotti. Perfino le riviste scientifiche contribuiscono a introdurre delle distorsioni, quando ad esempio rifiutano di pubblicare i lavori dei ricercatori giustificandone la decisione sulla base del fatto che i risultati non sono

sufficientemente “interessanti”.³ L’errore sistematico legato alla mancata pubblicazione dei risultati di ricerca è contrario alla scienza e all’etica e oggi si è ampiamente concordi nel considerarlo un problema molto serio. Questo errore, infatti, può ingannare coloro che hanno la responsabilità di decidere quali trattamenti utilizzare, visto che gli studi che ottengono risultati “insoddisfacenti” o “negativi” hanno una minore probabilità di essere pubblicati, mentre quelli con risultati considerati interessanti hanno una maggiore probabilità di essere pubblicati più volte. L’entità del fenomeno della mancata pubblicazione è impressionante: almeno la metà di tutti gli studi clinici effettuati non sono mai pubblicati interamente. La non pubblicazione dei risultati della ricerca, indipendentemente dalle dimensioni degli studi introduce un errore sistematico. Una delle misure adottate per contrastare questo problema è stata quella concernente l’accordo per la registrazione delle sperimentazioni al loro inizio e di incoraggiare i ricercatori a pubblicare i protocolli dei loro studi.³

MEDICINA BASATA SUL MARKETING

“Le documentazioni interne all’industria farmaceutica suggeriscono che le prove di efficacia disponibili pubblicamente potrebbero non rappresentare fedelmente i dati originari sui prodotti. L’industria e le imprese di comunicazione medica a essa associate affermano che le pubblicazioni in letteratura medica soddisfano in primo luogo gli interessi del marketing. L’occultamento e la manipolazione dei dati negativi, il *ghostwriting* (cioè chi scrive per conto di un altro) (vedere anche Capitolo 10, p 133-134) si sono rivelati strumenti utili per rendere le pubblicazioni sulle riviste mediche più adatte alla vendita dei prodotti, mentre il *disease mongering*, ovvero la creazione a tavolino delle malattie e la segmentazione del mercato dei medici sono utilizzati anch’essi per incrementare al massimo i profitti. Sosteniamo che, sebbene la medicina basata sulle prove di efficacia sia un’idea nobile, quella basata sul marketing rappresenti l’attuale realtà dei fatti”.

Spielmanns GI, Parry PI. From Evidence-based Medicine to Marketing-based Medicine: Evidence from Internal Industry Documents. Journal Bioethical Inquiry 2010;7(1):13-29. Online: <http://tinyurl.com/Spielmanns>.

L'errore sistematico insito nella mancata pubblicazione degli studi di ricerca può essere perfino letale. Nel 1993, a loro grande merito, alcuni ricercatori britannici decisero di pubblicare i risultati di uno studio clinico condotto tredici anni prima e riguardante un nuovo farmaco utilizzato per ridurre le anomalie della frequenza cardiaca nei pazienti colpiti da infarto. Nove pazienti erano morti dopo aver assunto il farmaco, mentre solo uno era deceduto nel gruppo di controllo. “Quando abbiamo condotto la nostra sperimentazione, nel 1980” scrissero “pensavamo che l'aumentato tasso di morte osservato nel gruppo che aveva assunto il farmaco fosse dovuto al caso [...]. Tuttavia visto che lo sviluppo del farmaco [la lorcainide] fu abbandonato per ragioni commerciali lo studio, non fu pubblicato: oggi rappresenta un buon esempio di ‘errore sistematico di pubblicazione’. I risultati qui descritti [...] avrebbero potuto segnalare con anticipo il futuro problema”.⁴ Il “futuro problema” cui si riferivano riguardava il fatto che all'apice del loro utilizzo, farmaci simili a quello che avevano sperimentato stavano causando ogni anno decine di migliaia di decessi prematuri solo negli Stati Uniti (vedere anche Capitolo 2, p 15-16).⁵

Ridurre l'effetto del caso

Nel Capitolo 7 (p 96), abbiamo spiegato come l'effetto del caso possa essere ridotto combinando dati provenienti da studi simili ma indipendenti, ovvero eseguiti da diversi gruppi di ricercatori, in un processo noto come “metanalisi”. Abbiamo utilizzato l'esempio di cinque studi condotti in cinque diversi continenti, organizzati e finanziati separatamente, per rispondere a un quesito vecchio di sessant'anni concernenti l'identificazione, nei neonati prematuri, del livello di ossigeno nel sangue necessario per massimizzare la loro probabilità di sopravvivenza senza gravi disabilità. Questo esempio illustra come sia possibile pianificare questo processo *prima* che i risultati delle sperimentazioni siano disponibili; tuttavia, lo stesso processo può essere utilizzato anche *dopo* che il gruppo di studi simili sia stato completato.

Per esempio, nel 1974, un medico svedese condusse una revisione sistematica di studi che mettevano a confronto i risultati di un intervento terapeutico composto da chirurgia con e senza radioterapia nelle donne con tumore alla mammella.⁶ Egli scoprì che, in tutte le sperimentazioni, era più

probabile che morissero le donne appartenenti al gruppo che aveva ricevuto la radioterapia. Quando tutte queste prove di efficacia furono combinate utilizzando la metanalisi, divenne chiaro che questo eccesso di mortalità difficilmente poteva essere dovuto al caso. Successivamente, analisi più dettagliate e basate su prove di efficacia su singoli pazienti, confermarono che la radioterapia in uso a quei tempi effettivamente aumentava la mortalità.⁷ Questa scoperta portò allo sviluppo di pratiche più sicure.

Riconoscere l'interesse personale dei ricercatori e la manipolazione dei risultati nelle revisioni sistematiche

E se gli autori avessero altri interessi in grado di influenzare la conduzione o l'interpretazione della revisione? Ad esempio, potrebbero aver ricevuto del denaro dall'azienda produttrice del nuovo trattamento che stanno sperimentando. Nel valutare le prove di efficacia sull'effetto dell'olio di enotera nei confronti dell'eczema, i revisori, che avevano rapporti con la casa produttrice, giunsero a conclusioni decisamente più entusiastiche sul trattamento, rispetto a quelli che non avevano interessi commerciali di questo tipo (vedere anche Capitolo 2, p 20-21). Tuttavia, tali interessi non sono i soli a causare errori sistematici nelle revisioni. Tutti abbiamo dei pregiudizi che possono indurci a questo tipo di errore, così come li hanno i ricercatori, gli operatori sanitari e i pazienti.

Purtroppo, chi ha interessi personali talvolta sfrutta gli errori sistematici per far apparire le cure migliori di quello che sono realmente (vedere anche Capitolo 10).⁸ Ciò accade quando alcuni ricercatori – solitamente per ragioni commerciali, ma non solo – ignorano deliberatamente le prove di efficacia esistenti, disegnano lo studio, analizzano i dati e stilano la relazione finale della ricerca in modo tale da enfatizzare i risultati di un particolare trattamento. Questo è ciò che è accaduto negli anni novanta, quando l'azienda produttrice dell'antidepressivo Seroxat (paroxetina) omise prove importanti che suggerivano come il farmaco, negli adolescenti, aumentasse i sintomi che inducevano alcuni di loro a considerare il suicidio come soluzione alla loro depressione.⁹

Anche gli errori sistematici provenienti dalle “pubblicazioni multiple” sono un problema rilevante. In un fenomeno di frammentazione fittizia che

gli inglesi chiamano *salami slicing* [letteralmente “affettare il salame”], i ricercatori utilizzano i risultati di un singolo studio (il “salame”, appunto), per ottenere diverse pubblicazioni, senza però comunicare che non si tratta di studi indipendenti. In questo modo, un singolo studio “positivo” può apparire più volte nella letteratura scientifica, introducendo così un errore sistematico.¹⁰ Anche in questo caso, la registrazione delle sperimentazioni al loro inizio, che utilizza dei codici di identificazione unici per ciascuno studio, può aiutare a ridurre l’eventuale confusione derivante da questa pratica.

COSA PUÒ ACCADERE SE NON SI VALUTANO TUTTE LE PROVE RILEVANTI E AFFIDABILI?

Una corretta sperimentazione dei trattamenti non può fare a meno di una revisione sistematica di tutte le prove di efficacia rilevanti e attendibili prodotte fino a quel momento. Le revisioni sistematiche consentono di capire quali sono le informazioni già acquisite. Queste possono provenire dalla ricerca animale o da quella di laboratorio, dalla ricerca che ha coinvolto volontari sani, su cui talvolta sono studiati i nuovi trattamenti o derivare da quella eseguita in precedenza su pazienti. Trascurare questa fase o gestirla malamente può avere conseguenze negative: i pazienti, potrebbero soffrire e talvolta morire inutilmente e le limitate risorse della sanità e della ricerca potrebbero essere sprecate.

Danni evitabili ai pazienti

E’ stato eseguito un confronto tra i trattamenti raccomandati nei libri di testo di medicina per il trattamento dei pazienti con infarto, in un periodo di trent’anni, con le prove di efficacia che avrebbero dovuto essere prese in considerazione se gli autori avessero analizzato sistematicamente i risultati delle sperimentazioni terapeutiche ben condotte e pubblicate in quell’arco di tempo.¹¹ Questo confronto ha mostrato che le raccomandazioni dei libri erano spesso errate, poiché gli autori non avevano condotto revisioni sistematiche delle prove rilevanti. Tutto ciò ha portato a conseguenze nefaste: anzitutto, i pazienti colpiti da infarto sono stati privati delle terapie salvavita (ad esempio i farmaci anticoagulanti); inoltre, i medici hanno

continuato a raccomandare quei trattamenti anche molto tempo dopo che adeguate sperimentazioni ne avevano mostrato gli effetti letali (ad esempio, l'uso di farmaci che riducevano le anomalie della frequenza cardiaca in pazienti con un infarto in corso) (vedere sopra e Capitolo 2, p 15-16).

LA SCIENZA E' CUMULATIVA, MA I RICERCATORI NON ACCUMULANO LE PROVE CON UN APPROCCIO SCIENTIFICO

“La metanalisi cumulativa è un metodo di cui i ricercatori universitari parlano da 25 anni: essenzialmente, si conduce una metanalisi su un dato intervento e, ogni volta che uno studio è terminato, si aggiornano i risultati della metanalisi con quelli provenienti dalla nuova sperimentazione. Questa tecnica permette di capire in che direzione stanno andando i risultati e, cosa ancor più utile, consente di individuare una risposta statisticamente significativa, appena questa diventa evidente, evitando così di mettere a repentaglio le vite dei pazienti facendoli partecipare a una ricerca non necessaria”.

Goldacre B. Bad Science: How pools of blood trials could save lives. The Guardian, 10 May 2008, pag. 16.

Nelle revisioni sistematiche la mancata combinazione dei risultati provenienti da studi nuovi continua a danneggiare i pazienti. Nel trattamento delle emorragie i sostituti ematici, che non hanno bisogno di refrigerazione o di prove di compatibilità, rappresentano senza dubbio una valida alternativa al sangue vero. Sfortunatamente, questi prodotti aumentano il rischio d'infarto e di morte. Una revisione sistematica di studi randomizzati, che erano stati pubblicati a partire dalla fine degli anni novanta, ha rivelato che i pericoli dei sostituti ematici avrebbero potuto e dovuto essere riconosciuti molti anni prima.¹

Danni evitabili ai partecipanti alla ricerca

La mancata valutazione di tutte le informazioni che sono rilevanti e affidabili sull'efficacia dei trattamenti può causare dei danni ai partecipanti

della sperimentazione. Questo accade quando i ricercatori continuano a ricevere incarichi e autorizzazioni per eseguire studi che prevedono la non somministrazione di trattamenti di cui è nota l'efficacia. Ad esempio, molto tempo dopo che studi ben condotti avevano dimostrato che la somministrazione degli antibiotici riduceva il rischio di morte per complicanze chirurgiche nei pazienti sottoposti a chirurgia, alcuni ricercatori continuarono a condurre sperimentazioni comparative, nelle quali metà dei pazienti non riceveva gli antibiotici. La mancata revisione sistematica delle informazioni già note privò la metà dei partecipanti di una cura di provata efficacia. Questa grave dimenticanza fu chiaramente ignorata sia dagli enti preposti al finanziamento della sperimentazione sia dai comitati etici che valutarono e approvarono il protocollo.

Non sono solo i pazienti che hanno bisogno di cure a correre dei rischi se i ricercatori non valutano in modo sistematico le informazioni note sugli effetti dei trattamenti ma anche i volontari sani. La prima fase di valutazione dei trattamenti spesso coinvolge un numero molto ridotto di volontari sani. Nel 2006, presso una struttura di ricerca privata situata nella zona ovest di Londra, sei giovani volontari ricevettero per via endovenosa un farmaco che non era mai stato utilizzato nell'uomo. Tutti ebbero delle complicazioni che misero a repentaglio la loro vita - un volontario perse le dita delle mani e dei piedi - e a distanza di tempo la loro salute risultò gravemente compromessa. Questa tragedia, molto probabilmente, avrebbe potuto essere evitata¹³ se il documento prodotto sulle gravi reazioni osservate a seguito della somministrazione di un farmaco simile¹⁴ fosse stato pubblicato e se i ricercatori avessero valutato sistematicamente le informazioni già note sugli effetti di tali farmaci.¹⁵ In quel caso, avrebbero potuto interrompere la sperimentazione o, qualora avessero deciso di continuarla, avrebbero potuto iniettare il farmaco a un soggetto alla volta, avvertendo il volontario sano del possibile rischio, piuttosto che somministrarlo a tutti insieme contemporaneamente.¹⁶

IL CONTROLLO DELLE PROVE D'EFFICACIA AVREBBE EVITATO UNA MORTE?

“In un tragico caso che sarebbe stato possibile prevenire, Ellen Roche, 24

anni, volontaria sana in uno studio sull'asma presso la Johns Hopkins University, morì nel giugno del 2001 per una progressiva insufficienza polmonare e renale causata da una sostanza che le era stato chiesto di inalare. Dopo il decesso, si scoprì che il ricercatore che aveva condotto la sperimentazione e il comitato etico che l'aveva approvata sembravano aver trascurato numerosi indizi sui pericoli del composto, l'esametonio. A rendere ancor più triste l'episodio è il fatto che le informazioni sui possibili rischi associati all'assunzione della sostanza erano già presenti nella letteratura scientifica. Il *Baltimore Sun* concluse che, sebbene il medico responsabile dello studio, Dr. Alkis Togias si fosse adoperato per indagare gli effetti avversi del farmaco, la sua ricerca appariva essere troppo limitata, a partire dalla ricerca bibliografica su PubMed che permetteva di identificare studi pubblicati a partire dal 1966. Infatti, alcuni articoli pubblicati negli anni cinquanta e citati nelle pubblicazioni successive, mettevano già in guardia sui possibili danni polmonari associati all'esametonio".

Perkins E. Johns Hopkins Tragedy. Information Today 2001;18:51-4.

Lo spreco delle risorse nella sanità e nella ricerca

La mancata revisione sistematica delle prove di efficacia rilevanti e affidabili è dannosa anche quando non colpisce direttamente i pazienti e i partecipanti alla sperimentazione perché può causare uno spreco di risorse in sanità e ricerca. Durante gli anni ottanta e novanta, ad esempio, oltre ottomila pazienti parteciparono complessivamente a diverse sperimentazioni di un nuovo farmaco per l'ictus. Un gruppo di ricercatori olandesi analizzò in modo sistematico i risultati di questi studi non riuscendo a individuare alcun effetto benefico (vedere anche Capitolo 10, p 130).¹⁷ Decisero quindi di analizzare i risultati delle sperimentazioni sul farmaco condotte sugli animali e, di nuovo, non evidenziarono effetti positivi.¹⁸ Se i ricercatori che avevano effettuato le sperimentazioni sugli animali e i ricercatori clinici avessero analizzato sistematicamente i risultati degli studi sugli animali, secondo i dati emersi molto probabilmente quei pazienti non sarebbero stati invitati a partecipare alle sperimentazioni. Questo avrebbe determinato un migliore impiego delle

risorse dedicate allo studio dei trattamenti per i pazienti colpiti da ictus. E questo esempio non è un caso isolato.¹⁹

OGNI DOCUMENTO SCIENTIFICO RELATIVO A UNA NUOVA RICERCA DOVREBBE INIZIARE E TERMINARE CON UNA REVISIONE SISTEMATICA

L'articolo scientifico dello studio²⁰ che ha valutato gli effetti della somministrazione degli steroidi nei soggetti affetti da danno cerebrale acuto di origine traumatica è un esempio di come affrontare le domande di Bradford Hill. I ricercatori spiegano di aver intrapreso lo studio perché la revisione sistematica delle prove di efficacia esistenti sul trattamento da loro eseguita, così come l'evidenza sulla grande variabilità del suo uso, evidenziavano l'esistenza di incertezza sugli effetti della cura, il cui impiego tuttavia era ampiamente diffuso. Gli autori dichiarano inoltre di aver registrato e pubblicato il protocollo prima di iniziare lo studio.

ISTRUZIONI AGLI AUTORI PER LA CONTESTUALIZZAZIONE DEI RISULTATI DELLA RICERCA DA PARTE DEGLI EDITORI DELLA RIVISTA *THE LANCET*

Revisione sistematica

Questa sezione deve includere la descrizione di come gli autori hanno ricercato tutte le evidenze. Gli autori devono anche riportare le modalità con cui hanno valutato la qualità di tali evidenze, come le hanno selezionate e combinate tra loro.

Interpretazione

Gli autori devono dichiarare qual è il contributo aggiuntivo offerto dal loro studio al totale delle evidenze.

“Chiediamo che tutte le pubblicazioni scientifiche relative a studi, randomizzati e non, inviate a partire dal 1 agosto [...] integrino i risultati ottenuti nel contesto della totalità delle evidenze disponibili all'interno della sezione dedicata alla discussione”.

Clark S, Horton R. Putting research in context – revisited. Lancet 2010;376:10-11.

Nello studio sono descritte le misure adottate per ridurre al minimo gli errori sistematici, per limitare l'effetto del caso e per determinare la dimensione del campione. Lo studio dimostra che la somministrazione degli steroidi nei pazienti con grave danno cerebrale aumenta il rischio di morte. Un aspetto molto importante che caratterizza questo studio è il fatto che gli autori abbiano aggiornato la revisione sistematica precedentemente effettuata con le nuove informazioni ottenute nello studio e abbiano fornito, sulla base delle evidenze acquisite, tutte le indicazioni necessarie per prevenire i numerosi decessi causati dal trattamento ampiamente diffuso nella pratica clinica.

MESSAGGI CHIAVE

- Un singolo studio raramente può fornire prove sufficienti per indirizzare le scelte terapeutiche in ambito sanitario
- La valutazione dei meriti concernenti gli interventi alternativi dovrebbe essere basata sulla revisione sistematica di tutte le prove d'efficacia considerate rilevanti e affidabili
- Come nei singoli studi sulla sperimentazione dei trattamenti, occorre adottare delle misure che riducano gli effetti fuorvianti degli errori sistematici e del caso
- La mancata considerazione dei risultati provenienti dalle revisioni sistematiche ha causato danni evitabili ai pazienti e uno spreco di risorse per la sanità e la ricerca

9 Regolamentazione delle sperimentazioni cliniche: un aiuto o un ostacolo?

Avrete ormai capito che, troppo spesso, non vengono effettuate delle attente valutazioni dei trattamenti, lasciando che rimangano inutili incertezze. Paradossalmente, come commentato nel Capitolo 5, alcuni atteggiamenti largamente diffusi trattengono gli operatori sanitari dal lavorare con i pazienti per comprendere meglio gli effetti delle cure. E, per quanto strano possa sembrare, i sistemi per la regolamentazione della ricerca medica nella maggior parte dei paesi contribuiscono a questo problema, inducendo una scissione artificiale tra ricerca e trattamento. Si ritiene che la ricerca sia un'attività molto rischiosa, che richiede un controllo rigoroso, mentre il trattamento di routine è considerato molto meno problematico, anche se, come abbiamo descritto, i pazienti possono essere messi a rischio dal fatto di ricevere trattamenti che non sono stati valutati o che lo sono stati in modo inappropriato, al di fuori di un contesto di ricerca.

CHI DICE CHE LA RICERCA CLINICA FA MALE ALLA SALUTE

“Gran parte della discussione sull'etica della ricerca in medicina verte sul come andrebbe regolamentata la ricerca. In effetti, quest'ultima ha regole assai più severe della pratica clinica. a un esame attento delle innumerevoli linee guida scritte per regolamentare la ricerca, si sarebbe portati 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.

Perché la ricerca è considerata un'attività rischiosa che necessita una speciale regolamentazione, mentre il trattamento di routine (che coinvolge molti più pazienti) non lo è? Non si può negare l'esistenza di una lunga serie di abusi da parte dei ricercatori, che ha compreso esperimenti in cui i pazienti sono stati sfruttati e utilizzati come mezzi per un fine. Ed è vero che, di tanto in tanto, qualcosa nella ricerca non va per il verso giusto, dando vita a un gran numero di storie terrificanti. C'è poi sempre la preoccupazione che, quando le persone partecipano a una sperimentazione, i loro interessi individuali possano diventare meno importanti per gli operatori sanitari, rispetto alle esigenze generali della ricerca.

La situazione è ulteriormente complicata dalla grande variabilità di motivazioni dei ricercatori: mentre alcuni conducono studi principalmente a beneficio della collettività, altri sono chiaramente attratti dal denaro o da prospettive di avanzamenti di carriera. Talvolta, può essere difficile giudicare quali siano le motivazioni dei ricercatori; di conseguenza, la ricerca può apparire come una prospettiva allarmante per i pazienti e per i cittadini. In parte, questa è la causa dell'alto livello di regolamentazione della ricerca in ambito sanitario.

I comitati indipendenti generalmente noti come Comitati Etici per la Ricerca (*Research Ethics Committees* o REC, in Europa) o *Institutional Review Boards* (IRB, negli Stati Uniti) hanno contribuito a proteggere le persone dagli abusi perpetrati nel nome della ricerca. Essi esaminano ogni progetto di studio, raccomandandone la prosecuzione o meno, e svolgono un ruolo importante nel supervisionare le attività di ricerca e assicurare la popolazione sul fatto che gli studi approvati siano stati progettati nell'interesse dei pazienti.

Questi comitati sono spesso costituiti da volontari non pagati, tra cui anche dei "non addetti ai lavori". Essi esaminano diversi tipi di protocolli di studio (in cui i ricercatori pianificano ciò che intendono fare) e tutte le informazioni che verranno fornite a coloro che potrebbero prendere parte alla sperimentazione. I comitati possono esigere che i ricercatori modifichino i protocolli o le informazioni per i partecipanti.

Senza l'approvazione dei comitati, gli studi non procederanno. Essi contribuiscono pertanto a garantire che chi prende parte alla ricerca non sia

messo a rischio inutilmente, e rassicurano i partecipanti allo studio e la collettività che i ricercatori non saranno liberi di fare semplicemente ciò che vogliono.

La ricerca è soggetta a molte altre forme di regolamentazione. Nella maggior parte dei paesi, esistono leggi specifiche in merito: tutti gli stati dell'Unione Europea, per esempio, devono essere conformi alla *Clinical Trials Directive* (Direttiva sulle Sperimentazioni Cliniche), che stabilisce i requisiti in materia dei cosiddetti “studi clinici con prodotti medicinali”, ovverosia le sperimentazioni sui farmaci. Diversi paesi applicano anche sistemi normativi che interessano tutti i tipi di ricerca, o la maggior parte di essi, in ambito sanitario. Molte altre leggi possono influenzare la ricerca, pur non essendo state progettate appositamente: le normative sulla protezione dei dati, ad esempio, pensate per proteggere la riservatezza dei dati personali dei cittadini, si applicano, in molti paesi, alla ricerca medica. In gran parte del mondo, solitamente, vengono coinvolte nella regolamentazione della ricerca anche diverse agenzie.

La conduzione di una sperimentazione è regolata inoltre dai codici di comportamento professionale e dalle dichiarazioni internazionali. Medici e infermieri, per esempio, sono vincolati dai codici di condotta dettati dai loro ordini professionali e, se li violano, rischiano l'espulsione o altri tipi di sanzione. Le dichiarazioni internazionali, come la Dichiarazione di Helsinki dell'Associazione Medica Mondiale, sono spesso molto influenti nel definire gli standard di comportamento, anche quando non hanno valore giuridico.

I SISTEMI NORMATIVI PER LA SPERIMENTAZIONE CLINICA FUNZIONANO CORRETTAMENTE?

Anche se il livello di regolamentazione può essere rassicurante, gli attuali sistemi impongono oneri molto gravosi a chiunque desideri studiare un trattamento che non è stato sottoposto a una adeguata valutazione, piuttosto che offrirlo ai pazienti nella normale pratica clinica. In molti paesi, la complessità del sistema - che coinvolge le leggi, le agenzie, i codici di comportamento e così via - è immensa e richiede molto tempo.

I ricercatori possono aver bisogno di ottenere molteplici approvazioni da diverse parti, talvolta dovendo soddisfare requisiti contraddittori.

Inoltre, complessivamente, il sistema può scoraggiare e ritardare notevolmente la raccolta di informazioni che potrebbero rendere l'assistenza sanitaria più sicura per tutti.

IN UN MONDO IDEALE

“In un mondo ideale, dove possibile, saremmo in grado di raccogliere dati resi anonimi sugli esiti e di confrontarli con la storia del trattamento, facendo eccezione solo per chi antepone le proprie ansie sulla protezione dei dati personali alle vite degli altri [...]

In un mondo ideale, ogniqualvolta un paziente ricevesse una cura ed esistesse una reale incertezza sul trattamento migliore da somministrare, i pazienti verrebbero semplicemente ed efficacemente randomizzati a un trattamento, monitorando i loro progressi. In un mondo ideale, queste nozioni sarebbero talmente radicate nella nostra idea di come dovrebbe essere la sanità, che nessun paziente ne sarebbe infastidito”.

Goldacre B. Pharmaco-epidemiology would be fascinating enough even if society didn't manage it really really badly. The Guardian, 17 July 2010.
Disponibile online su: www.badscience.net/2010/07/pharmaco-epidemiologywould-be-fascinating-enough-even-if-society-didnt-manage-it-reallyreally-badly.

Ad esempio, le leggi per la protezione dei dati e i codici di condotta sulla riservatezza, anche se introdotti con le migliori intenzioni, hanno reso estremamente difficile per i ricercatori raccogliere i dati di routine dalle cartelle cliniche, che potrebbero contribuire a individuare gli effetti collaterali delle cure. Inoltre, per i ricercatori che progettano gli studi clinici, il passaggio dall'idea dello studio all'arruolamento del primo paziente può richiedere diversi anni e perfino quest'ultimo passaggio può essere rallentato da esigenze normative. E mentre i ricercatori tentano di ottenere l'approvazione per gli studi attraverso il sistema, la popolazione soffre inutilmente e si perdono molte vite.

In pratica, ciò significa che i medici possono fornire ai pazienti delle cure di non provata efficacia, finché questi acconsentono, se le terapie sono somministrate nel contesto della propria attività di “routine”; al contrario, condurre uno studio su quegli stessi trattamenti per valutarli correttamente implicherebbe addentrarsi in questo lungo processo di regolamentazione. I medici, così, non vengono incentivati a una corretta valutazione dei trattamenti, continuando invece a prescrivere cure senza sforzarsi di chiarire le incertezze che le riguardano (vedere anche Capitolo 5).

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. Si pensa che i soggetti di una ricerca di questo tipo abbiano bisogno di una particolare protezione. Il protocollo della sperimentazione deve essere esaminato da un *Institutional Review Board* (IRB) [l’equivalente dei comitati etici per la ricerca in Europa]. Il modulo per il consenso informato viene esaminato accuratamente in tutti i particolari e la ricerca potrebbe anche non essere autorizzata. D’altro canto, un clinico potrebbe provare a 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 a un rischio molto più elevato rispetto a quelli della prima (che partecipano a una ricerca clinica). Peraltro, nel primo caso, i clinici sembrano più rispettosi dei principi di comportamento etico. I medici che stanno conducendo una ricerca clinica stanno valutando una terapia, mentre gli altri stanno usando il trattamento sulla base di loro convinzioni. Tuttavia, poiché i codici etici che cercano di proteggere i pazienti si focalizzano in realtà sulla creazione di una conoscenza generalizzabile,

finiscono per regolare 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.

Il sistema normativo che regola la ricerca, nel preoccuparsi dei rischi e nel voler tutelare i potenziali partecipanti agli studi, è diventato iperprotettivo, trascurando il fatto che pazienti e cittadini sono sempre più coinvolti come *partner* nel processo di ricerca (vedere anche Capitolo 11). Tuttavia, vi è una nota incoraggiante. Gli organi regolatori stanno iniziando a riconoscere che questo approccio “indifferenziato” al controllo dell’etica della ricerca è forse inutilmente gravoso.¹ Nel Regno Unito, ad esempio, si stanno valutando delle procedure di ‘revisione proporzionale’, per capire se sia possibile utilizzare in modo sicuro un processo di controllo semplificato e più rapido per gli studi di ricerca che non sollevino questioni etiche concrete.

INFORMAZIONE E CONSENSO

I requisiti in materia di informazione e di consenso per gli studi rappresentano uno dei modi in cui il sistema normativo agisce per scoraggiare la ricerca, anziché incoraggiarla, ad affrontare le incertezze sui trattamenti. È importante - ed etico - prendere in considerazione gli interessi di *tutti* coloro che sono attualmente in cura con un trattamento, non solo dei pochi che partecipano agli studi controllati.² Lo standard per il consenso informato al trattamento dovrebbe quindi essere lo stesso per tutte le persone a cui viene offerta la cura, siano esse all’interno o al di fuori del contesto di valutazione formale del trattamento. Per giungere a una decisione che si accordi con i loro valori e le loro preferenze, i pazienti dovrebbero avere tutte le informazioni che desiderano, nel momento in cui le desiderano.

Quando il trattamento viene offerto o prescritto giorno per giorno, è normale che le persone possano avere preferenze ed esigenze specifiche

diverse, che potrebbero cambiare nel tempo; inoltre, è risaputo che esiste una variabilità individuale non solo nella quantità o nel tipo di informazioni richieste, ma anche nella capacità di comprenderle nel tempo a disposizione, oltre che nel grado di ansia e di timore. Gli operatori sanitari vengono incoraggiati ad aiutare i pazienti nella scelta del trattamento, in modo da rispondere sensibilmente alle esigenze di ciascun individuo in quel particolare momento.

RIPENSARE IL CONSENSO INFORMATO

“[Alcuni] sono giunti a sospettare che il consenso informato non sia fondamentale per una buona pratica biomedica, e [...] che i tentativi per renderlo tale non siano né necessari né realizzabili. Ci auguriamo che il colossale sistema di requisiti legati al consenso informato, costruito negli ultimi cinquant’anni, venga riformato e ridotto in un tempo molto più breve”.

Manson NC, O’Neil O. Rethinking informed consent in bioethics. Cambridge: Cambridge University Press, 2007, pag. 200.

Nella ricerca, tuttavia, l’informazione dei potenziali partecipanti è curata dalle agenzie di regolamentazione, che spesso insistono affinché tutte le informazioni potenzialmente rilevanti vengano fornite, nel modo più esauriente possibile, al momento in cui le persone sono invitate a partecipare agli studi. Questo potrebbe turbare, frustrare o spaventare inutilmente chi preferisce ‘lasciare al medico’ queste cose, o suscitare preoccupazioni ingiustificate.³

Lo studio clinico sulla caffeina nei neonati prematuri, che abbiamo menzionato nel Capitolo 5 (p 61), è un ottimo esempio di quanto danno si possa causare insistendo sulla necessità che i candidati agli studi ricevano le maggiori informazioni possibili. Questo studio reclutò oltre duemila neonati prematuri in tutto il mondo, ma durò un anno in più del previsto a causa del lento processo di reclutamento.

UN APPROCCIO RAGIONEVOLE AL CONSENSO INFORMATO NELLA BUONA PRATICA MEDICA

“Ciò che manca nel dibattito attorno al consenso informato è la vera natura della comprensione del paziente, quali sono le informazioni di cui i pazienti vogliono essere a conoscenza e come comportarsi con quelli che desiderano sapere solo il minimo indispensabile.

C'è poco lavoro di valutazione in materia di comprensione delle informazioni date ai pazienti. Per i medici, spesso, è difficile determinare con certezza a che livello sono state comprese le informazioni fornite ai pazienti o ai loro parenti. La comprensione è influenzata dal soggetto che fornisce le informazioni, dalle modalità di spiegazione e dal tempo o dalle condizioni necessarie per assimilare le informazioni. Un approccio paternalistico è inaccettabile nella pratica medica; un approccio basato sul buon senso – spiegando le cose con chiarezza, adattando ciò che viene detto a ciò che il paziente sembra desiderare e verificandone la comprensione – è necessario per una buona pratica medica”.

Gill R. How to seek consent and gain understanding. BMJ 2010;341:c4000.

Il reclutamento fu particolarmente lento nel Regno Unito, dove diversi centri si ritirarono dallo studio a causa di ritardi normativi nel processo di approvazione. Per di più, il Comitato Etico per la Ricerca insistette affinché i genitori venissero informati che la caffeina poteva causare convulsioni nei bambini, sebbene questa complicanza fosse stata osservata solo dopo un sovradosaggio di dieci volte. In questo modo, i genitori furono messi di fronte a informazioni apparentemente allarmanti di cui probabilmente non avevano bisogno e che forse non sarebbero state fornite se la caffeina fosse stata utilizzata come parte del trattamento di routine.

Esistono poche prove che le forme di regolamentazione della ricerca ampiamente promosse facciano più bene che male;⁴ anzi, le prove esistenti sono molto preoccupanti. Per esempio, negli studi che valutano gli effetti di cure che devono essere somministrate immediatamente, richiedere che

venga rispettato il “rito” del consenso informato scritto può provocare morti evitabili, nonché sottostimare gli effetti dei trattamenti.⁵

Ottenere il consenso è un intervento di sanità pubblica che può fare più male che bene. Come altri interventi effettuati in buona fede, i suoi effetti devono essere valutati rigorosamente. Le conseguenze letali che abbiamo descritto avrebbero potuto essere identificate decenni fa, se i Comitati Etici avessero accettato la responsabilità di fornire prove efficaci che dimostrassero come la sua ‘prescrizione’ fosse più utile che dannosa.

Un approccio flessibile all’informazione dei potenziali partecipanti alla ricerca, che riconosca che la fiducia tra medico e paziente è il fondamento di qualsiasi consulto soddisfacente, è migliore di un approccio rigido e standardizzato.

Tuttavia, per il modo in cui i sistemi normativi intervengono nel campo della ricerca, attualmente i medici non sono liberi di scegliere come spiegare gli studi ai pazienti. Inoltre, hanno spesso difficoltà a parlare delle incertezze insite nella ricerca. Per esempio, come accennato nel Capitolo 5, i medici che reclutano i pazienti per gli studi clinici spesso si trovano a disagio nel dichiarare “Non so quale sia il trattamento migliore” e spesso i pazienti non vogliono sentirselo dire. Sia i medici sia i pazienti hanno quindi bisogno di una maggiore consapevolezza delle incertezze e di una migliore comprensione del perché sia necessario fare ricerca (vedere anche Capitolo 11).

SOFISMI ACCADEMICI O SCELTA RAGIONEVOLE?

“Dodici anni fa ho passato la linea tra medico e paziente quando, all’età di 33 anni, ho scoperto di avere un cancro al seno. A quel tempo, ero impegnata in un dottorato di ricerca sui problemi di utilizzo degli studi randomizzati e controllati (RCT) nel valutare l’efficacia dei trattamenti all’interno della mia disciplina (l’ortodonzia). Durante la mia ricerca, divenni consapevole dei vantaggi che comporta il partecipare agli studi clinici e, ironia della sorte, delle incertezze sul trattamento delle giovani donne affette dal cancro al seno in fase precoce. Così, al momento della mia diagnosi, chiesi al mio medico se ci fossero degli studi randomizzati e

controllati a cui avrei potuto prendere parte. La sua risposta mi sbalordì: disse che "non dovevo permettere che dei sofismi accademici mi impedissero di usufruire del trattamento migliore per il mio caso". Ma qual era il miglior trattamento? Io di certo non lo sapevo e, anzi, ero a conoscenza del fatto che la professione stesse discutendo su quale trattamento fosse ottimale per il cancro al seno in fase precoce, nelle donne con età inferiore ai 50 anni. Quindi, che cosa dovevo fare?".

Harrison J. Testing times for clinical research. Lancet 2006;368:909-10.

COSA NON FANNO I SISTEMI NORMATIVI

Sebbene i sistemi normativi per la ricerca impongano pesanti requisiti ai ricercatori, prima dell'avvio di uno studio, ci sono molte cose che evidentemente non sono in grado di fare o di fare bene. Molti sistemi non si impegnano abbastanza per garantire che gli studi proposti siano effettivamente necessari - per esempio non esigono che i ricercatori dimostrino di aver condotto un'accurata revisione delle prove esistenti, prima di intraprendere nuovi studi (sull'importanza delle revisioni sistematiche vedere anche Capitolo 8).

Inoltre, la maggior parte degli sforzi nella regolamentazione della ricerca si concentra sulla fase iniziale e soprattutto sul controllo dell'arruolamento dei partecipanti agli studi. Sorprendentemente, non sono invece spese molte energie per il monitoraggio degli studi, una volta in corso, né per garantire che i ricercatori pubblichino prontamente le proprie relazioni al termine del lavoro (o anche solo che le pubblichino), illustrando il modo in cui le loro scoperte hanno ridotto l'incertezza.

COSA DOVREBBE FARE LA REGOLAMENTAZIONE DELLA RICERCA

“Se gli esperti di etica e tutti gli altri volessero trovare qualcosa da criticare negli studi clinici, dovrebbero guardare all'inadeguatezza scientifica del lavoro, alle ripetizioni inutili, e soprattutto alle esclusioni ingiustificabili e

all'uso scorretto e irrazionale delle risorse. Il dibattito attuale è distorto, perché non si riflette a sufficienza sul reale scopo degli studi: garantire la sicurezza dei trattamenti in uso e dimostrare che la loro efficacia è superiore rispetto alle alternative. Non esistono scorciatoie nell'etica, non più di quante ve ne siano negli studi clinici”.

Ashcroft R. Giving medicine a fair trial. BMJ 2000;320:1686.

Chi è invitato a partecipare alla ricerca sugli effetti dei trattamenti deve avere fiducia nel fatto che condurre gli studi sia vantaggioso e che il proprio contributo sarà utile. I sistemi di regolamentazione devono fare di più per rassicurarlo su entrambi i fronti e smantellare le inutili barriere alla buona ricerca, orientata alle domande importanti per i pazienti. Vi è una crescente consapevolezza che le sperimentazioni dei trattamenti riguardino la collettività. Non appena i pazienti e i cittadini coglieranno le attuali opportunità di partecipare alla pianificazione e alla conduzione della ricerca (vedere anche Capitolo 11), probabilmente avranno sempre più voce nel garantire che gli ostacoli normativi vengano superati.

MESSAGGI CHIAVE

- La regolamentazione della ricerca è inutilmente complessa
- Gli attuali sistemi normativi per la ricerca scoraggiano una corretta sperimentazione dei trattamenti, che contribuirebbe a una migliore assistenza sanitaria
- Nonostante i pesanti requisiti normativi imposti ai ricercatori, i sistemi di regolamentazione fanno poco per garantire che gli studi proposti siano realmente necessari
- La regolamentazione della ricerca non fa abbastanza per monitorare e controllare le sperimentazioni già approvate

10 Ricerca: la buona, la cattiva e l'inutile

Nei Capitoli precedenti abbiamo sottolineato le ragioni per cui le sperimentazioni debbano essere disegnate in modo appropriato e rispondere a domande importanti per i pazienti e il pubblico. Quando ciò 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 in avanti, riducendo le incertezze presenti.

Sebbene molta ricerca clinica sia ben realizzata - e sia in costante miglioramento poiché si attiene ai migliori standard di disegno e di presentazione dei risultati degli studi - continua a essere condotta e pubblicata anche ricerca inutile o malfatta. E per quanto riguarda la richiesta ricorrente secondo cui “è necessario fare nuova ricerca”, va detto che una migliore strategia sarebbe quella di fare meno ricerca, focalizzandola però maggiormente sulle esigenze dei pazienti, in modo che sia realizzata per le ragioni giuste. Questi sono gli argomenti che saranno analizzati in questo Capitolo.

LA BUONA RICERCA

Ictus

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. Una delle cause sottostanti l'ictus è il restringimento (stenosi) dell'arteria carotidea 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 a 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 fosse 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 transitori simili all'ictus) 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.^{2,3}

Pre-eclampsia nelle donne gravide

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 a una complicazione della gravidanza, nota come eclampsia. Si tratta di 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 da eclampsia (vedere anche Capitolo 6). La stessa sperimentazione mostrò che il magnesio solfato era più efficace nel fermare le convulsioni rispetto ad altri farmaci anticonvulsivanti, compreso un farmaco molto più costoso. Così, i ricercatori si resero conto che sarebbe stato importante scoprire se il magnesio solfato fosse in grado di prevenire le convulsioni che si verificano nelle donne con pre-eclampsia.

LA MIA ESPERIENZA NELLO STUDIO 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 felice 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.

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 (trattamento simulato). Lo studio, con risultati chiari e convincenti, mostrò che il magnesio solfato riduceva di più della metà la probabilità che si verificassero 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.^{4,5}

Infezioni da HIV nei bambini

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. L'UNAIDS (il programma associato delle Nazioni Unite su HIV e AIDS) ha stimato che alla fine del 2009 2,5 milioni di bambini in tutto il mondo erano infettati dal virus dell'HIV, 2,3 milioni di questi nell'Africa Sub-Sahariana. Ogni ora, circa 30 bambini morivano in seguito all'AIDS.⁶ Le infezioni batteriche, come la polmonite, insieme al debole sistema immunitario di questi bambini, sono una causa comune di decesso. 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.⁷

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, gli effetti del cotrimossazolo come possibile farmaco preventivo. 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 (74 morti nel gruppo che assumeva cotrimossazolo rispetto a 112 nel gruppo placebo) e riduceva anche la necessità di ricoveri ospedalieri. A quel punto un comitato indipendente che monitorava i risultati dello studio, ne raccomandò 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 per i bambini con HIV.^{8,9}

Queste organizzazioni continuano a raccomandare il cotrimossazolo come un trattamento salvavita, sicuro e poco costoso per questi bambini.¹⁰

LA CATTIVA RICERCA

Problemi psichiatrici

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 esiguo di pazienti per poter dare risultati utili; in altri il trattamento era stato così breve da essere insignificante.¹¹

I componenti dello stesso gruppo di ricerca pubblicarono 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 dei farmaci sono stati sperimentati su pazienti ospedalizzati, rendendo quindi incerta la trasferibilità dei risultati ai pazienti trattati ambulatorialmente. Ma più di ogni altra cosa 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, persino quando erano disponibili trattamenti meglio tollerati - 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.¹²

Analgesia epidurale per donne in travaglio di parto

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 del dolore riferito dalle donne stesse era presente solo in due studi. In altri termini, chi aveva condotto gli studi aveva sicuramente tralasciato un esito di primaria importanza: quanto efficace il trattamento fosse stato nel ridurre il dolore nelle partorienti.¹³

LA RICERCA INUTILE

Sindrome da distress respiratorio in bambini prematuri

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 furono condotti altri studi che continuarono 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 (vedere anche Capitolo 7 e 8), difficilmente sarebbero stati intrapresi molti degli studi successivi. Le prove nel loro insieme avrebbero semplicemente

mostrato che non c'era bisogno di fare ricerca. Questi studi inutili quindi hanno fatto sì che a una metà dei partecipanti fosse negato un trattamento di riconosciuta efficacia.

Ictus

Un altro esempio di ricerca inutile, ancora una volta perché i risultati dei precedenti studi non erano stati ripresi e analizzati, riguarda il trattamento dell'ictus con un farmaco chiamato nimodipina (che fa parte della classe di farmaci dei calcio antagonisti). Se fosse possibile ridurre l'estensione del danno cerebrale in pazienti colpiti da ictus, si ridurrebbe la loro probabilità di disabilità. A partire dagli anni '80 la nimodipina è stata sperimentata a questo scopo in pazienti colpiti da ictus dopo che alcuni esperimenti condotti su animali avevano fornito risultati incoraggianti. Sebbene uno studio clinico su pazienti con ictus pubblicato nel 1988 avesse suggerito un beneficio, i risultati di molte altre sperimentazioni su nimodipina e altri calcio antagonisti risultarono in conflitto fra loro. Quando le prove di efficacia che nel frattempo si erano accumulate da sperimentazioni cliniche che avevano coinvolto circa 8.000 pazienti, furono riviste e analizzate sistematicamente nel 1999, non fu evidenziato un beneficio per quella classe di farmaci (vedere anche Capitolo 8, p 109).¹⁴ Poiché l'utilizzo della nimodipina si basava apparentemente su evidenze scientifiche affidabili, come è potuto accadere tutto ciò?

Alla luce di questi risultati osservati sui pazienti, i risultati degli studi condotti su animali furono analizzati in modo approfondito per la prima volta. Solo quando questi studi furono rivisti in modo sistematico, divenne chiaro che il disegno di queste sperimentazioni era generalmente inadeguato e i risultati erano severamente affetti da errori sistematici e quindi non affidabili. In altri termini, non esisteva una convincente ragione per realizzare sperimentazioni in pazienti sulla base del fatto che erano stati colpiti da ictus.¹⁵

Aprotinina: effetto sul sanguinamento durante e dopo un intervento chirurgico

Per la ricerca inutile esiste una responsabilità diffusa: riguarda chi finanzia la ricerca, le istituzioni accademiche, i ricercatori, i comitati etici e le

riviste scientifiche (vedere anche Capitolo 9). Così come abbiamo spiegato nel Capitolo 8, e così come indicano i primi due esempi di ricerca inutile, non si dovrebbe programmare o realizzare nuova ricerca senza aver prima valutato in modo sistematico ciò che è disponibile dalla ricerca già realizzata.

Una sconcertante analisi pubblicata nel 2005 focalizzò l'attenzione sulle sperimentazioni controllate realizzate per valutare se un farmaco chiamato aprotinina riducesse il sanguinamento durante e dopo un intervento chirurgico. L'aprotinina è efficace. La cosa che lascia sconcertati è che, nonostante si fossero da tempo accumulate le prove sulla efficacia del farmaco nella riduzione sostanziale dell'uso di trasfusioni, altre sperimentazioni controllate continuarono a essere implementate.¹⁶ Al momento in cui l'analisi fu realizzata, 64 sperimentazioni erano già state pubblicate. Tra il 1987 e il 2002, la proporzione di precedenti studi citati in successive sperimentazioni sull'aprotinina si ridusse da un massimo del 33% a solo il 10% nelle sperimentazioni più recenti. Solo 7 delle 44 successive pubblicazioni citò la pubblicazione relativa al più ampio studio disponibile (che era 28 volte più ampio rispetto all'ampiezza mediana degli studi); e nessuna delle pubblicazioni fece riferimento alle revisioni sistematiche di questi studi, pubblicate nel 1994 e nel 1997.

Come sottolinearono gli autori dell'analisi, la scienza dovrebbe essere cumulativa, ma molti scienziati non accumulano prove in modo scientifico. Non solo la maggior parte dei nuovi studi non è disegnata alla luce di revisioni sistematiche delle prove esistenti, ma anche gli aggiornamenti di queste revisioni riportano solo molto raramente nuove prove che si siano rese nel frattempo disponibili (vedere anche Capitolo 8).

UNA DEFINIZIONE DISTORTA DELLE PRIORITÀ DELLA 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 e utilmente a questa giusta causa?

Le domande importanti per i pazienti

Alcuni ricercatori di Bristol decisero di porre una questione fondamentale: “Fino a che punto le domande significative per i pazienti 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?”¹⁷ 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 mai più studi sponsorizzati da industrie farmaceutiche che confrontassero nuovi farmaci anti-infiammatori non steroidei (il gruppo di farmaci che comprende, ad esempio, l’ibuprofene) con un placebo. Al posto degli studi sui farmaci, i partecipanti ai *focus group* volevano che si realizzassero valutazioni rigorose dell’efficacia della fisioterapia e della terapia chirurgica, delle strategie educative e di adattamento che potessero 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 spesso ignorati.

Quante altre aree della ricerca nel campo terapeutico, se valutate in questo modo, rivelerebbero un’incoerenza tra le domande che interessano i pazienti e i clinici riguardo agli effetti dei trattamenti e quelle cui sono i ricercatori che cercano di trovare delle risposte? Purtroppo, quest’incoerenza sembra essere la prassi piuttosto che l’eccezione.^{18,19,20,21}

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 non solo dell’artrite ma anche di altre malattie croniche. Che spreco di risorse!

Chi decide cosa deve essere studiato?

Chiaramente questa situazione è insoddisfacente, ma come si è potuta via via affermare? Una spiegazione potrebbe essere che gli studi condotti dai ricercatori sono distorti da fattori esterni.²² L’industria farmaceutica, ad esempio, fa ricerca per rispondere principalmente ai propri azionisti per produrre un profitto: le sue responsabilità verso i pazienti o i clinici vengono dopo. 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 a 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 rispetto a non fare alcun 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 prescrivere i prodotti studiati in questo modo.²³ Inoltre, 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.

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. BMJ 2005; 331: 815-6.

Un'altra strategia è rappresentata dal cosiddetto “ghostwriting”. Si tratta di ciò che accade quando professionisti della scrittura preparano testi che sono firmati da qualcun altro. Molti avranno letto autobiografie di personaggi famosi, che sono state chiaramente scritte da altri usando questo sistema. A ogni modo, materiali scritti da “ghostwriters” appaiono anche in pubblicazioni accademiche e con conseguenze potenzialmente preoccupanti. Qualche volta l'industria farmaceutica impiega agenzie di comunicazione per la preparazione di articoli che ovviamente pongono i prodotti dell'industria stessa in una luce favorevole. Una volta che l'articolo è pronto, un accademico viene arruolato dietro ‘compenso’ per diventarne l'”autore”. Quindi l'articolo viene sottoposto a una rivista per la pubblicazione. Gli editoriali di commento sono particolarmente utilizzati a questo scopo. L'industria utilizza anche i supplementi di riviste - pubblicazioni associate ma stampate separatamente che, pur avendo lo stesso nome della rivista, sono spesso sponsorizzate dall'industria e in genere non sono sottoposte a un rigoroso processo di revisione tra pari come accade per la rivista principale.²⁴ I messaggi commerciali creati e promossi attraverso questi tipi di strategie hanno portato a esagerare i benefici dei prodotti e a sottostimare i danni (vedere anche Capitolo 8).

I MEDICI E LE AZIENDE FARMACEUTICHE

“Nessuno conosce l’ammontare complessivo dei soldi che le aziende farmaceutiche offrono ai medici, ma analizzando i report annuali delle prime nove aziende farmaceutiche degli Stati Uniti stimo che si tratti di decine di miliardi di dollari all’anno. In questo modo, l’industria del farmaco ha conquistato un enorme controllo su come i medici valutano e utilizzano i suoi prodotti. I suoi estesi legami con i medici, in particolare con accademici di rilievo in prestigiose scuole di medicina, influenza i risultati della ricerca, la pratica medica e persino la definizione di ciò che costituisce una malattia”.

Angell M. Drug companies & doctors: a story of corruption. New York Review of Books, 15 January 2009.

Le aziende farmaceutiche acquistano anche spazi pubblicitari su riviste mediche per promuovere i propri prodotti. Queste pubblicità includono solitamente citazioni di fonti e di prove che possano supportare le affermazioni fatte. Queste possono essere convincenti a prima vista, ma un quadro differente in genere emerge quando le prove sono valutate in modo indipendente. Persino quando le prove derivano da studi randomizzati - che possono essere considerati come valutazioni affidabili da coloro che leggono le pubblicità - non tutto è come sembra. Quando alcuni ricercatori hanno analizzato le pubblicità in riviste scientifiche di primo piano, per verificare se le prove dagli studi randomizzati fossero consistenti, hanno trovato che solo il 17% degli studi citati era di buona qualità, supportava adeguatamente le affermazioni sul farmaco in questione, e non era sponsorizzato dalle stesse aziende produttrici. È inoltre noto che la ricerca sponsorizzata in questo modo ha una maggior probabilità di fornire risultati favorevoli ai prodotti dell’azienda sponsor.^{25,26}

I commenti su riviste mediche prestigiose, come *The Lancet*²⁷, hanno appuntato l’attenzione sugli incentivi perversi che attualmente guidano alcuni dei soggetti coinvolti nella ricerca clinica e sui sempre più numerosi rapporti poco trasparenti tra l’università e l’industria. Una ex direttrice del *New England Journal of Medicine* si chiese schiettamente: “La medicina accademica è in vendita?”²⁸

INAFFIDABILI, AMBIGUI E INGANNEVOLI?

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

"Possiamo garantire ottimi risultati alle aziende produttrici di farmaci e dispositivi medici inaffidabili che stanno cercando di aumentare le loro 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 attuare politiche per la salute irrazionali e autoreferenziali ... [il nostro gruppo del E-Zee-Me-Too Protocol] può garantirvi studi clinici positivi per farmaci "me too" di dubbia efficacia".

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. BMJ 2003; 327: 1442-5.

Nel mondo della ricerca biomedica le priorità commerciali non sono le uniche influenze perverse che portano a ignorare gli 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 del fatto che a questa ricerca sia destinata una quota sostanzialmente maggiore di investimenti, rispetto alla ricerca che coinvolge i pazienti.^{29,30} 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, in particolar modo la genetica, potrebbe offrire (vedere anche Capitolo 4, p 46 per i test

genetici). Tuttavia, come Sir David Weatherall, un eminente clinico e un genetista, osservò nel 2011, “Molti dei nostri principali killer sono rappresentati dall’azione di un ampio numero di geni, ciascuno con effetti limitati, che si combina con influenze rilevanti che derivano dall’ambiente fisico e sociale. Questo lavoro produce rilevanti informazioni su alcuni meccanismi che conducono alle malattie, ma sottolinea anche la dimensione individuale e la variabilità dei fattori che ne stanno alla base. Chiaramente, c’è molta strada da fare verso l’era della medicina personalizzata, basata sul nostro patrimonio genetico”.³¹

Ora, oltre cinquant’anni dopo la scoperta della struttura del DNA, sembra essersi un po’ ridotto il clamore assordante delle notizie sui potenziali benefici che potrebbero derivare per l’assistenza sanitaria dalla “rivoluzione della genetica”. La realtà sta iniziando a consolidarsi. Uno scienziato, discutendo sul potenziale della genetica nella scoperta di nuovi farmaci, ha commentato che “Siamo entrati nell’era del realismo... gli aspetti genetici devono essere considerati in associazione ad altri fattori inclusi l’ambiente e l’uso clinico dei farmaci. Se un farmaco non è efficace in un paziente, ciò non significa che la causa sia da ricercare nella variabilità genetica nella risposta”.³²

E un editoriale nella rivista scientifica *Nature*, in un numero che celebrava il decimo anniversario della scoperta della sequenza del genoma umano, sottolineava che “... ci sono stati dei progressi, sotto forma di farmaci orientati a specifici difetti genetici identificati in alcuni tipi di tumore, per esempio e in alcune malattie ereditarie rare. Ma la complessità della biologia post-genoma ha frantumato le speranze iniziali che questo rivolo di terapie diventasse un fiume”.³³

TUTTO CIÒ CHE SERVE È TROVARE IL GENE

“Si spera... che la rivoluzione portata dallo studio dei geni possa permettere di curare tutti i problemi conosciuti dall’uomo. Saremo capaci di localizzare e riprodurre i geni che ci predispongono alla costruzione di migliori abitazioni, all’eliminazione dell’inquinamento atmosferico, al più efficace contrasto dei tumori, all’utilizzo di fondi per servizi all’infanzia universalmente disponibili, e alla capacità di accordarci su dove debba

essere costruito e come debba essere fatto un impianto sportivo nazionale. Presto, tutti i nascituri saranno programmati su base genetica. Ad esempio, il gene che permette alle ragazze di fare meglio dei ragazzi agli esami di maturità sarà identificato e rimosso. Le possibilità di intervenire sui geni sono infinite ... Sì, stiamo entrando in un mondo incerto, ma che offre delle speranze. Per qualunque grave dilemma di tipo morale che l'applicazione della genetica possa far emergere, sarà un giorno possibile isolare il gene che lo risolverà”.

Iannucci A. The Audacity of Hype. London: Little, Brown, 2009, pp270-1.

Semplicemente, 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 venti anni dopo l'identificazione del difetto genetico alla base della fibrosi cistica, le persone affette da questa malattia si stanno ancora ponendo una domanda fondamentale: Quando vedranno le ricadute positive di questa scoperta sulla loro salute?

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, il loro punto di vista, le preferenze o i motivi di soddisfazione”.

R Jobling, Presidente, Psoriasis Association

Jobling R. Therapeutic research into psoriasis: patients' perspectives, priorities and interests. In: Rawlins M, Littlejohns P, eds. Delivering quality in the NHS 2005. Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd, pp53-56.

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 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 a 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.³⁴ In modo simile, negli studi clinici sulla psoriasi - una malattia cronica e disabilitante della pelle, che colpisce circa 125 milioni di persone in tutto il mondo - gli interessi dei pazienti sono stati scarsamente rappresentati.^{35,36} Ad esempio, la *Psoriasis Association* nel Regno Unito notò che in molti studi i ricercatori, per valutare gli effetti dei diversi trattamenti, continuavano a 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.³⁷

MESSAGGI CHIAVE

- La ricerca inutile rappresenta una perdita di tempo, di energie, di soldi e di altre risorse; inoltre non è etica ed è potenzialmente dannosa per i pazienti
- Bisognerebbe realizzare nuova ricerca solo se una revisione aggiornata di precedenti studi mostrasse che tale ricerca è necessaria, e solo dopo averla registrata
- Le prove derivanti dalla nuova ricerca dovrebbero essere usate per aggiornare le precedenti revisioni di tutte le prove rilevanti
- Molta ricerca è di qualità scadente e viene condotta per motivi contestabili
- L'industria e i centri accademici hanno importanti responsabilità nella distorsione dell'agenda della ricerca
- Spesso non vengono affrontate domande che interessano i pazienti

11 La ricerca per le giuste ragioni è interesse di tutti

Nei Capitoli precedenti abbiamo visto quanto tempo, fatica e denaro possano andare sprecati a causa della ricerca inutile o di cattiva qualità, che non risponde – e mai lo farà – a domande di interesse per i pazienti. Speriamo di avervi convinto che in futuro la miglior ricerca clinica dovrebbe scaturire da una fruttuosa collaborazione fra pazienti, clinici, cittadini e ricercatori.

COME PAZIENTI E CITTADINI POSSONO CONTRIBUIRE A MIGLIORARE LA RICERCA

Il mondo della medicina, che in passato era chiuso, ora sta aprendo sempre di più le sue porte per far entrare nuove idee e soggetti prima esclusi, e il paternalismo è in continua diminuzione. Ne risulta che i pazienti e i cittadini contribuiscono sempre più alla conduzione della ricerca sanitaria, sia per quanto riguarda la scelta degli argomenti che per le modalità di conduzione degli studi.¹ In tutto il mondo c'è un crescente sostegno all'idea del coinvolgimento dei pazienti come partner nei processi di ricerca e oggi sono disponibili utili indicazioni per i professionisti che vogliono coinvolgere i pazienti e i cittadini.^{2,3,4}

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 influisce sulle scelte dei trattamenti. Si stanno accumulando prove attraverso sondaggi,⁵ revisioni sistematiche di report di ricerca,¹ report di singoli studi,⁶ e valutazioni di impatto,⁷ che mostrano come il coinvolgimento dei pazienti e dei cittadini possa contribuire a migliorare la sperimentazione clinica.

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”.

Refractor. Patients’ choice: David and Goliath. Lancet 2001; 358: 768.

Tra le tante iniziative, la Cochrane Collaboration (www.cochrane.org), un network internazionale di persone che producono revisioni delle migliori evidenze disponibili sui trattamenti attraverso una loro analisi sistematica, ha considerato sin dalla propria fondazione nel 1993 il contributo dei pazienti. La James Lind Alliance (www.lindalliance.org), fondata nel 2004, associa i contributi di pazienti, di coloro che se ne prendono cura e dei clinici, per identificare i quesiti ancora irrisolti sugli effetti dei trattamenti, definendo le aree prioritarie e le domande che rivestono maggiore importanza. Queste informazioni sulle incertezze relative ai trattamenti fanno sì che i finanziatori della ricerca siano consapevoli di ciò che interessa maggiormente a pazienti e clinici.⁸

A partire dal 2008, la Commissione Europea ha finanziato un progetto per la promozione del ruolo delle organizzazioni dei pazienti nelle sperimentazioni cliniche, allo scopo di integrare le esperienze nei diversi

paesi Europei attraverso seminari, pubblicazioni e altri tipi di scambi di esperienze.⁹ In genere, anche in altri paesi esistono rappresentanti dei cittadini che hanno un ruolo attivo nelle attività di ricerca.

UN'ALLEANZA CHIAVE

“Nel Sistema Sanitario Nazionale, una ricerca che sia centrata sulle esigenze delle persone semplicemente non può essere realizzata senza il coinvolgimento dei pazienti e del pubblico. Non importa quanto sia complicata la ricerca, o quanto brillante sia il ricercatore: i pazienti e il pubblico offrono sempre prospettive uniche e inestimabili. I loro suggerimenti nel disegno, nella conduzione e nella valutazione della ricerca rendono invariabilmente gli studi più efficaci, più credibili e spesso ne migliorano anche il rapporto costo/efficacia”.

Professor Dame Sally Davies. Prefazione a Staley K. Exploring impact: public involvement in NHS, public health and social care research. Eastleigh: INVOLVE, 2009. Disponibile su www.invo.org.uk.

I ruoli sono in continua evoluzione,¹⁰ in vari modi, per favorire lo sviluppo di nuove metodologie che permettano ai pazienti e ai cittadini di lavorare con gli operatori sanitari, al fine di migliorare la valutazione degli interventi sanitari (vedi di seguito il paragrafo *Avvicinare pazienti e ricercatori* e il Capitolo 13 al punto 2, *Progettare e condurre correttamente la ricerca*).¹¹ Questo riguarda potenzialmente tutte le fasi della ricerca, ovvero:

- la formulazione delle domande da affrontare
- il disegno degli studi, inclusa la scelta di quali siano gli esiti clinici importanti
- la gestione dei progetti
- lo sviluppo di strumenti per l'informazione dei pazienti
- l'analisi e interpretazione dei risultati
- la loro divulgazione e applicazione per indirizzare la scelta dei trattamenti

COINVOLGERE I PAZIENTI NELLA RICERCA

Come si è giunti a questo coinvolgimento dei pazienti nella ricerca? Nel Capitolo 3 abbiamo mostrato, ad esempio, come gli eccessi dei trattamenti imposti in passato alle donne sofferenti di cancro della mammella portarono a mettere in discussione e a rivoluzionare consolidate pratiche assistenziali, grazie a una nuova generazione di ricercatori clinici e alle pazienti. Medici e pazienti collaborarono per garantire che le prove della ricerca rispondessero sia a rigorosi standard scientifici sia alle necessità delle donne. Quando queste misero in discussione la pratica della mastectomia radicale, vollero segnalare di essere preoccupate di qualcosa di più della sola eradicazione del cancro: quello che chiedevano era di poter avere una voce in capitolo sulla strategia impiegata per identificare metodi efficaci per combattere la malattia.

Per quei pazienti e membri del pubblico che desiderano essere pienamente coinvolti nella ricerca, esistono diverse vie possibili. Ad esempio, possono essere coinvolti individualmente o come membri di un gruppo di supporto per una specifica malattia, oppure possono partecipare alle attività di un gruppo coordinato dall'esterno, come un focus group. Indipendentemente dalle modalità del loro coinvolgimento, una loro maggiore familiarità con gli elementi di base della metodologia della ricerca potrà certamente essere di aiuto, così da poter contribuire con fiducia e in modo efficace, in collaborazione con i professionisti sanitari. E per questo essi richiederanno informazioni di buona qualità e una formazione adeguata al loro ruolo. Spiegheremo nel Capitolo 12 perché le modalità attraverso cui l'informazione viene presentata, specialmente per quanto riguarda le valutazioni statistiche, ha un'importanza critica per un'adeguata comprensione. Ci sono anche diversi altri modi, meno importanti, attraverso cui i pazienti e il pubblico possono contribuire alle iniziative di ricerca, soprattutto se saremo in grado di sviluppare una cultura della collaborazione che accetti osservazioni e contributi dal punto di vista dei pazienti.

I pazienti-ricercatori di oggi possono guardare con riconoscenza all'attività pionieristica dei primi "pazienti pionieri" che compresero la necessità di far sentire la propria voce e sfidare lo status quo - e che per fare ciò

avevano bisogno di informazioni accurate. Ad esempio, negli Stati Uniti, durante gli anni '70 un piccolo gruppo di pazienti con tumore al seno, guidate da Rose Kushner, compresero che era necessario acquisire adeguati strumenti conoscitivi per essere più efficaci. Poi cominciarono a formare le altre. Kushner, malata di tumore al seno, era una scrittrice che nei primi anni '70 sfidò la tradizionale relazione autoritaria medico/paziente e la necessità della chirurgia radicale.¹² Scrisse un libro basato sulla sua minuziosa revisione della letteratura sugli effetti della mastectomia radicale.

Alla fine del decennio, la sua influenza e la sua reputazione erano tali che venne chiamata a collaborare con il *National Cancer Institute* degli Stati Uniti alla valutazione delle proposte di nuove ricerche.¹³

In modo simile, nel Regno Unito, la mancanza di informazioni ha spinto le donne ad agire. Ad esempio, negli anni '70 Betty Westgate diede vita alla Mastectomy Association, e negli anni '80 Vicky Clement-Jones fondò la CancerBACUP (ora parte della Macmillan Cancer Support).

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 e 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 ciò che 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.

Negli Stati Uniti, le persone affette da HIV/AIDS negli ultimi anni '80 erano eccezionalmente informate rispetto alla loro malattia/condizione. Si trattava di gruppi politicamente pronti a difendere i loro interessi contro il sistema, che si dimostrarono capaci di aprire la strada alla partecipazione dei pazienti nella scelta e nel disegno degli studi. Questo coinvolgimento è stato fondamentale per incoraggiare la partecipazione agli studi, per disegnare gli studi 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 fu coinvolto in studi clinici al *Chelsea and Westminster Hospital* di Londra: i pazienti collaborarono attivamente al disegno dello studio.¹⁴

Questi attivisti dell'AIDS diedero una scossa positiva ai ricercatori: ciò che alcuni di essi avevano visto come una rovina, causata da gruppi di pazienti organizzati, fu 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 compresero i pericoli che giudizi affrettati sugli effetti di nuovi farmaci, con le conseguenti richieste di autorizzazione di nuovi medicinali "promettenti" per l'AIDS, potevano determinare in assenza di un'attenta valutazione. I ricercatori potrebbero aver 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.¹⁵

Negli anni '90, uno studio sull'AIDS fornì un esempio molto chiaro dell'importanza del coinvolgimento dei pazienti nella ricerca. 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 e il consenso delle rappresentanze dei pazienti, e nonostante i risultati americani, lo studio europeo continuò fino a raggiungere una conclusione chiara. Le conclusioni furono molto diverse: 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.¹⁶

COME I PAZIENTI POSSONO METTERE A REPENTAGLIO LA VALUTAZIONE ACCURATA DEI TRATTAMENTI

Coinvolgere i pazienti nella ricerca non è sempre di aiuto nel promuovere valutazioni accurate dei trattamenti. Da uno studio del 2001 appositamente condotto per meglio conoscere questa problematica sono emerse esperienze molto positive derivanti dal coinvolgimento dei pazienti negli studi clinici, ma sono stati anche messi in luce alcuni problemi. Molti di questi sembravano nascere dalla mancanza di esperienza per questo tipo di collaborazione. Anzitutto, esistevano spesso ritardi sostanziali nel cominciare le ricerche. C'erano poi delle remore riguardo ai conflitti di interesse e alla rappresentatività di alcuni pazienti che non consideravano la necessità di evitare di portare solo i propri interessi agli incontri organizzativi per le sperimentazioni.⁵

Molti di questi problemi sembravano emergere dalla comprensibile mancanza di conoscenze, da parte dei pazienti, su come la ricerca fosse condotta e finanziata. 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 relative conseguenze: un ritardo nell'identificazione di terapie efficaci capaci di modificare esiti clinici rilevanti per i pazienti. Più recentemente, un tipo di tutela controproducente da parte di individui e gruppi di ricerca con scarse informazioni ha influenzato la prescrizione di farmaci per la sclerosi multipla e il tumore al seno.

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. Molto presto, pazienti con tutti i tipi di sclerosi multipla richiesero a gran voce questi farmaci costosi, e i servizi sanitari accettarono di rimborsarli. Gli interferoni sono così diventati uno standard di cura accettato per questa condizione. Il risultato è che non sapremo mai come trattare la sclerosi multipla con l'interferone in modo appropriato - questo tipo di ricerca non è mai stata fatta e ora è troppo tardi per tornare indietro. Tuttavia, adesso una cosa è diventata chiarissima - gli interferoni hanno effetti collaterali fastidiosi come sintomi simil-influenzali.

LE PRESSIONI DEI CONSUMATORI E I NUOVI FARMACI

“I nuovi farmaci sono intrinsecamente prodotti incompleti, poiché non sono disponibili [viene detto proprio così] informazioni approfondite sulla loro sicurezza, efficacia e costi. Vale la pena notare che il supporto entusiastico per ciò che è “nuovo” non riguarda solo i giornali e può essere spesso facilmente rilevato in altri mezzi di comunicazione e nell'ambito della comunità medica e scientifica. Quello del “Pester power” (letteralmente: potere di tormentare) è un concetto normalmente associato alla pubblicità diretta ai bambini, che spingono gli adulti a comprare prodotti di moda. La domanda da porsi in questo caso è: stiamo assistendo al pester power diretto ai pazienti, cioè a un fenomeno che non si discosta molto dalla pubblicità diretta ai consumatori, per indurre l'interesse e la richiesta della disponibilità di nuovi prodotti da parte dei malati, di istituzioni benefiche e persino da parte di clinici? Se così fosse, è necessario capire meglio da chi sia utilizzato questo tipo di marketing, il suo impatto reale sui comportamenti dei clinici e dei pazienti e se sia ammesso nell'ambito del corrente assetto regolatorio e deontologico”.

Wilson PM, Booth AM, Eastwood A et al. Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage. Journal of the Royal Society of Medicine 2008;101:125-32.

L'Herceptin (trastuzumab), come spiegato nel Capitolo 1, p 10, non è un farmaco miracoloso per tutte le donne con tumore al seno. Anzitutto, la sua efficacia è legata alla presenza di una variante genetica del tumore, presente solo in una paziente su cinque. In aggiunta, il farmaco ha effetti collaterali potenzialmente gravi sul cuore. Tuttavia le attività di *advocacy* per i pazienti, fomentando la grancassa mediatica, hanno indotto i decisori politici ad assecondare l'opinione pubblica: l'uso dell'herceptin è stato sostenuto in modo ufficiale con scarsa considerazione delle prove disponibili e senza riconoscere che erano ancora attese ulteriori prove sul rapporto tra benefici e rischi (*).

Le organizzazioni dei pazienti sono davvero indipendenti?

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 a essere più influenti, ma possono anche distorcere le priorità dei pazienti, inclusa quella della ricerca. L'entità di questo problema è difficile da valutare, ma un approfondimento interessante deriva da un sondaggio, rivolto a organizzazioni di pazienti e di consumatori che collaborano con l'Agenzia Europea dei Medicinali, realizzato per stimare il grado di finanziamento che viene da parte dell'industria. Questa Agenzia coordina la valutazione e il monitoraggio di nuovi farmaci in Europa, e le va riconosciuto di aver attivamente coinvolto gruppi di pazienti e di consumatori nelle attività regolatorie. Tuttavia, quando 23 di questi gruppi sono stati intervistati tra il 2006 e il 2008, è risultato che 15 di loro hanno ricevuto finanziamenti parziali o piuttosto significativi da aziende produttrici di farmaci o da relative associazioni. Inoltre, meno della metà dei gruppi fu in grado di indicare la fonte di finanziamento o la sua entità.¹⁷

In alcuni casi le organizzazioni dei pazienti sono state create dalle aziende farmaceutiche per spingere i loro prodotti. Una delle industrie produttrici di interferone ad esempio diede vita a un gruppo di pazienti '*Action for*

Access' per spingere affinché il Sistema Sanitario Britannico fornisca l'interferone per la sclerosi multipla (vedi sopra).^{18,19}

COINVOLGERE I CITTADINI PER MIGLIORARE L'ASSISTENZA SANITARIA

“La confluenza di interessi tra gruppi di *advocacy*, coloro che vendono i trattamenti e coloro che li prescrivono costituisce un potente cocktail che spinge quasi sempre i decisori politici nella stessa direzione: utilizzo di un maggior numero di test, di procedure, di ricoveri, di farmaci ...

Mi sono occupato come giornalista di questo problema per più di un decennio e ho l'impressione che ciò che spesso manca in questo dibattito è una posizione che rappresenti davvero l'interesse pubblico. Gruppi di *advocacy* sponsorizzati sono pronti a celebrare un nuovo trattamento o tecnologia, ma molto meno a criticare pubblicamente la loro limitata efficacia, i costi eccessivi o danni evidenti dal loro uso. E, come molti giornalisti, i politici tendono a essere intimoriti dai professionisti sanitari e da sostenitori appassionati, che troppo spesso prestano la propria credibilità a campagne di marketing che ampliano le definizioni di malattia e promuovono le soluzioni più dispendiose.

Il fatto che stiano emergendo nuove lobbies di cittadini nell'ambito dell'assistenza sanitaria, che hanno acquisito competenza nell'uso proprio e improprio delle prove scientifiche, potrebbe portare a un dibattito più informato sulle priorità di spesa. Tali gruppi di cittadini potrebbero smascherare le valutazioni distorte a sostegno di attività di marketing occulto nei media, offrendo al pubblico e ai decisori politici valutazioni realistiche e raffinate di rischi, benefici e costi di un'ampia gamma di strategie di salute pubblica”.

Moynihan R. Power to the people. BMJ 2011;342:d2002.

Il messaggio percepito dai gruppi di pazienti come risultato di questa campagna fu che gli interferoni erano efficaci ma troppo costosi, mentre il vero problema era rappresentato dai dubbi sull'efficacia del farmaco.

Colmare il divario tra pazienti e ricercatori

Abbiamo posto la nostra attenzione 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, per i ricercatori e per i pazienti, del lavorare insieme per migliorare la rilevanza e il disegno degli studi. Molti ricercatori si mettono attivamente alla ricerca di malati disponibili a collaborare.

In uno studio condotto per capire meglio il valore di una collaborazione tra ricercatori e pazienti, iniziata già nella 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 e i pazienti aiutarono i ricercatori a redigere e rivedere gli opuscoli informativi dello studio.²⁰

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 impossibilitate a comunicare, anche se non in stato d'incoscienza. Suggestirono possibili soluzioni per condurre uno studio con modalità soddisfacenti per tutte le parti coinvolte e apportarono sostanziali miglioramenti nel materiale informativo.

Gli esperti in scienze sociali sono sempre più spesso coinvolti nei gruppi di ricerca che hanno l'obiettivo di esplorare con i pazienti, attraverso metodi formali, gli aspetti più delicati delle malattie per migliorare il modo in cui gli studi sono realizzati. Nel caso di uno studio clinico in pazienti con

tumore prostatico localizzato, i ricercatori vollero confrontare tre diversi tipi di trattamenti - chirurgia, radioterapia o “vigile attesa” - e questo tipo di approccio presentò delle difficoltà sia per i clinici che proponevano lo studio sia per i pazienti che dovevano decidere sulla loro partecipazione. I clinici erano così fortemente avversi alla descrizione dell’opzione della “vigile attesa” che la lasciarono per ultima, riponendo in essa scarsa fiducia poiché avevano erroneamente pensato che gli uomini invitati a partecipare allo studio avrebbero considerato non accettabile questa opzione. Agli esperti in scienze sociali fu chiesto di approfondire questo problema di accettabilità per valutare la fattibilità dello studio stesso.

I risultati di questa valutazione furono sorprendenti.²¹ Gli esperti mostrarono che uno studio che offrisse l’opzione della “vigile attesa” poteva essere una terza opzione accettabile se fosse stato descritto come “monitoraggio attivo” non lasciando che la relativa descrizione fosse l’ultima cosa che il medico doveva spiegare al paziente invitato a partecipare, e ponendo attenzione all’uso di termini comprensibili.

La ricerca, colmando il divario tra pazienti e ricercatori, era stata in grado di identificare gli elementi specifici che determinavano difficoltà per entrambe le parti e che potevano facilmente trovare rimedio attraverso una migliore presentazione delle opzioni di trattamento. Un risultato fu che il tasso di accettazione da parte degli uomini invitati a partecipare allo studio aumentò da quattro a sette su dieci. Questa maggior rapidità di reclutamento significa che gli effetti di ciascuno di questi trattamenti per uomini con tumore prostatico localizzato hanno potuto manifestarsi prima di quanto sarebbe successo senza questo lavoro preparatorio. E poiché il tumore prostatico è una malattia relativamente diffusa, molti uomini potranno trarne beneficio in futuro prima di quanto avrebbero potuto.

LA COLLABORAZIONE TRA PAZIENTI E RICERCATORI RAPPRESENTA UN’IMPORTANTE PROMESSA PER IL FUTURO

Esistono diverse modalità per il coinvolgimento dei pazienti e dei cittadini nella sperimentazione dell’efficacia dei trattamenti. Come abbiamo già sottolineato altrove, sono proprio i pazienti che dovrebbero farsi promotori di studi una volta compresi i limiti delle conoscenze 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 e implementazione dei risultati una volta che questi siano stati ottenuti. Non ci sono regole definite: l'appropriatezza di diverse strategie e approcci in un particolare studio determinerà le strategie scelte. 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.

Quando pazienti e ricercatori lavorano insieme in modo sinergico possono ridurre le incertezze nell'efficacia delle cure a vantaggio di tutti. Vari metodi per permettere queste collaborazioni, adattati se è il caso a ciascuno studio, con il supporto di centri di ricerca nazionali, rappresentano un'importante promessa per il futuro.

MESSAGGI CHIAVE

- Pazienti e ricercatori, lavorando insieme, possono aiutare a identificare e a ridurre le incertezze sulle cure
- I suggerimenti dei pazienti possono portare a una ricerca migliore
- Involontariamente i pazienti possono a volte danneggiare la corretta conduzione di una sperimentazione
- I rapporti tra le organizzazioni dei pazienti e l'industria farmaceutica possono determinare una distorsione delle informazioni sugli effetti dei trattamenti
- Per contribuire efficacemente, i malati hanno bisogno di migliorare le loro conoscenze generali sulla metodologia della ricerca e avere facile accesso a informazioni imparziali
- Non esiste un unico modo corretto per ottenere la partecipazione dei pazienti alla ricerca
- La partecipazione dei pazienti dovrebbe essere adeguata agli scopi specifici che la ricerca si prefigge
- I metodi per il coinvolgimento dei pazienti sono in continua evoluzione

(*) I curatori della versione italiana sottolineano che la parola *advocacy* è rimasta letterale nel testo. Questa parola trova difficile traduzione in italiano, in genere si parla di gruppi per la tutela e la difesa dei diritti dei cittadini e/o di categorie specifiche di soggetti. Sul sito PartecipaSalute.it alla parola “advocacy” corrispondono diversi articoli su esperienze di advocacy.

12 Cosa rende migliore l'assistenza sanitaria?

Nei Capitoli precedenti abbiamo presentato diversi esempi con lo scopo di illustrare i motivi per cui i trattamenti possano - e dovrebbero - essere basati su di una solida ricerca, disegnata per affrontare le questioni importanti per i pazienti. Sia che siamo membri del pubblico generale, pazienti o operatori sanitari, gli effetti delle cure toccano le vite di tutti noi in un modo o nell'altro. Ciò che conta sono quindi prove di buona qualità derivanti da una corretta sperimentazione dei trattamenti. In questo Capitolo vedremo come queste prove possano influenzare la pratica dell'assistenza sanitaria in modo che le decisioni riguardo il trattamento degli individui possano essere raggiunte insieme da medici e pazienti. Buone decisioni devono basarsi su buone prove, che ci suggeriranno le probabili conseguenze di diverse opzioni terapeutiche. Tuttavia, il significato e il valore di tali conseguenze sarà diverso per i diversi individui. Così, utilizzando le stesse prove, due individui possono arrivare a prendere due decisioni diverse. Ad esempio, un dito pienamente funzionante può interessare molto più ad un musicista professionista rispetto ad altre persone, così come un buon senso dell'olfatto interessa più ad uno chef o una buona vista ad un fotografo. Essi possono quindi essere preparati a compiere maggiori sforzi o assumere maggiori rischi per ottenere il risultato che interessa loro. L'interfaccia tra prove e decisioni è complessa, quindi la maggior parte di questo Capitolo affronterà alcune comuni domande su questo tema.

LA CONDIVISIONE DELLE DECISIONI

“La condivisione delle decisioni è stata definita come "il processo di coinvolgimento dei pazienti nelle decisioni cliniche". La filosofia è quella per cui i professionisti lavorano (dovrebbero lavorare) per definire i problemi con chiarezza e apertura tali da far comprendere ai pazienti le incertezze che circondano la maggior parte delle decisioni in medicina per

far loro capire che le scelte devono essere prese tra opzioni alternative. La competenza del clinico risiede nella diagnosi e nell'individuazione delle opzioni di trattamento in base alle priorità cliniche; il ruolo del paziente è quello di identificare e comunicare i propri valori, conoscenze e priorità, che sono influenzati dalle proprie condizioni sociali”.

Da Thornton H. Evidence-based healthcare. What roles for patients? In: Edwards A et al eds. Shared decision-making in health care. Achieving evidence-based patient choice. 2nd Ed. Oxford: Oxford Univ Press, 2009, p 39.

Prima di questo, però, consideriamo “le strategie decisionali condivise” più da vicino e illustriamo come potrebbero realizzarsi nella pratica. La condivisione delle decisioni traccia una via di mezzo tra il paternalismo professionale e l'abbandono dei pazienti a decidere da soli per loro stessi. I pazienti si lamentano sistematicamente della mancanza di informazioni e, naturalmente, hanno aspettative diverse della responsabilità che vogliono assumersi.^{1,2}

Alcuni pazienti preferiscono 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, ma molti desidererebbero saperne di più. Per coloro che volessero maggiori informazioni, dovrebbe essere disponibile un facile accesso a materiale ben scritto e personale sanitario qualificato in grado di consigliare su come e dove trovare queste informazioni nel formato che meglio si adatti alle loro esigenze. Ciò che costituisce una ‘consultazione medica ideale’ può differire ampiamente da una persona all'altra. Alcune persone si accontentano di avere un ruolo passivo mentre altri preferiscono condurre. Un ruolo più partecipativo nel prendere una decisione - con il supporto del medico - può essere l'approccio più gratificante e può diventare l'opzione preferita una volta che un paziente veda come questo funzioni. Una semplice domanda di un paziente può aprire il dialogo, come illustriamo sotto. È importante sottolineare che i pazienti possono essere portati a sentirsi coinvolti nella loro stessa cura quando sono trattati come *partner*, qualunque sia il livello di coinvolgimento.

CHE IMPRESSIONE VI FANNO I CONCETTI TRATTATI IN QUESTO LIBRO?

Anche se non esistono due situazioni identiche, i principi-guida su come raggiungere la migliore decisione possibile, come descritto in questo libro, sono gli stessi. L'obiettivo è che sia il paziente sia il professionista sanitario si sentano soddisfatti nell'aver agito insieme alla luce delle migliori prove disponibili. I pazienti consultano il medico con una vasta gamma di problemi di salute - alcuni che hanno breve durata; alcuni che hanno lunga durata; alcuni che mettono in pericolo la vita; altri semplicemente "fastidiosi". Le loro personali circostanze saranno infinitamente variabili, ma i pazienti avranno sempre domande a cui sarà necessario dare una risposta in modo che possano decidere cosa fare. Per illustrare questo, iniziamo con una situazione in cui paziente e medico discutono riguardo un problema comune: l'osteoartrite (artrite degenerativa) delle ginocchia. Proseguiamo affrontando alcune domande fondamentali riguardo l'uso di prove per migliorare la pratica clinica – domande per le quali i pazienti con una vasta gamma di condizioni potrebbero volere una risposta consultando un professionista, e domande che i lettori di questo libro potrebbero porsi dopo averlo letto.

Dunque, i test confermano la nostra diagnosi. Dobbiamo decidere quale sia il percorso terapeutico migliore per lei

1. Cosa succederebbe se non facessi nulla?
2. Quali trattamenti suggerisce?
3. Quale potrebbe essere il migliore per me?
4. Quali sono i possibili benefici? C'è qualche effetto collaterale cui potrei andare incontro?



Dialogo tra medico e paziente e qualche domanda da porre.

CONDIVIDERE LE DECISIONI: L'ESEMPIO DI UN CONSULTO PER UNA SITUAZIONE CLINICA COMUNE

Dottore: Beh, lei ha una moderata osteoartrite delle ginocchia, comune con l'andare avanti dell'età. Spesso è definita come "artrite degenerativa". Solitamente il decorso di questa condizione è fluttuante - migliora o peggiora - ma con una lenta progressione nel corso degli anni o decenni. Come la sta disturbando al momento?

Paziente: Beh, se posso esagerare, le mie ginocchia mi fanno molto male e il dolore può continuare per ore e rendere difficile dormire. Ultimamente il dolore è peggiorato ed ero preoccupato del fatto che potessi aver bisogno di una protesi al ginocchio.

Dottore: La protesi al ginocchio è certamente una possibilità, ma che di solito si cerca di tenere per quando le misure più semplici non hanno funzionato.

Paziente: Quindi, che cosa mi può suggerire?

Dottore: Beh, analgesici o farmaci anti-infiammatori possono aiutare ad alleviare il dolore. Oltre ai farmaci, esistono alcuni particolari esercizi per rafforzare i muscoli intorno al ginocchio che possono aiutare a mantenere la funzione e diminuire il dolore. Desidera saperne di più?

Paziente: Quei farmaci mi danno fastidio allo stomaco, mi piacerebbe sapere di più sugli esercizi.

Dottore: Bene. Le do un opuscolo che spiega alcuni degli esercizi da fare, ma la farò vedere anche dal nostro fisioterapista. Nel frattempo, può tranquillamente prendere regolarmente del paracetamolo per il dolore e si mantenga attivo.

Paziente: Questo è utile, ma non ci sono altre opzioni di trattamento?

Dottore: Esistono altre opzioni per osteoartriti gravi. Ma a questo stadio vedrà un costante miglioramento non appena avrà rinforzato i muscoli con gli esercizi, dormirà meglio, perché sentirà meno dolore e potrà in generale fare di più. Potrebbe anche prendere in considerazione di andare a nuotare o portare a passeggio il cane più spesso, che non solo rafforza i muscoli, ma dovrebbe anche aiutarla a "sentirsi bene", e aiutare a mantenere il suo peso sotto controllo! Penso che possiamo

tranquillamente evitare di considerare opzioni più drastiche fino a quando non vedremo come va con gli esercizi e con il sollievo dal dolore. Ma non esiti a tornare da me se non è soddisfatto del decorso.

DOMANDE SUL TRASFERIMENTO DELLE CONOSCENZE DALLE PROVE ALLA PRATICA CLINICA

Domanda 1: Vale la pena tentare qualsiasi cosa quando un paziente ha una condizione che lo pone in pericolo di vita?

Si può essere tentati di provare l'ultimo "farmaco-prodigioso", o seguire l'esempio di alcune celebrità che hanno dichiarato alla stampa quale trattamento stessero seguendo, magari utilizzando la medicina "alternativa" commercializzata, ma non sperimentata. I trattamenti tradizionali possono sembrare molto meno affascinanti e promettenti, ma la maggior parte di quelli utilizzati per le condizioni che pongono in pericolo di vita saranno stati accuratamente valutati per determinare quanto siano efficaci e sicuri. Così, la ricerca delle migliori prove già dall'inizio può far risparmiare molto tempo, ansie e denaro.

La medicina tradizionale, in generale, riconosce l'esistenza di alcuni gradi di incertezza riguardo l'efficacia e la sicurezza dei farmaci offerti. Cerca però di ridurre tali incertezze a un livello accettabile sperimentando e rivedendo costantemente e sistematicamente le prove per migliorare l'offerta dei farmaci. Questi miglioramenti dipendono significativamente dal contributo dei pazienti che comprendono che questo è l'unico modo per fare progressi consistenti.

Comprensibilmente, i pazienti in pericolo di vita possono desiderare di tentare qualsiasi via, tra cui "trattamenti" non sperimentati. Ma è molto meglio per loro prendere in considerazione l'entrata in un appropriato studio clinico in cui un nuovo trattamento venga confrontato con il migliore attualmente disponibile. Tale confronto non solo sarà in grado di rivelare i vantaggi che il nuovo trattamento potrebbe portare, ma anche quali effetti collaterali potrebbe causare. Condizioni di pericolo di vita possono rendere necessarie potenti cure e non vi è alcun trattamento che non abbia qualche effetto collaterale. Questo rende ancora più importante

che un trattamento venga valutato a fondo e in modo trasparente così che i risultati possano essere raccolti in modo sistematico per capire se davvero possa aiutare i pazienti.

Domanda 2: I pazienti potrebbero voler sapere se un trattamento 'funziona', ma se non volessero avere tutti i dettagli?

È importante trovare un equilibrio tra l'eccesso di informazioni e il non darne a sufficienza, per aiutare le persone a prendere una decisione informata in modo adeguato. È altrettanto importante ricordare che una persona può avere bisogno di alcune informazioni inizialmente e anche in seguito, per bilanciare i pro e i contro e raggiungere una decisione. Durante un consulto, sia il medico sia il paziente devono sentirsi soddisfatti che quest'ultimo abbia la giusta quantità di informazioni per scegliere, insieme al medico, il percorso migliore. Ma non basta. Se, dopo aver avuto più tempo per riflettere, il paziente avesse altre domande e desiderasse maggiori informazioni, il medico dovrebbe rendersi disponibile e aiutarlo a rendere chiaro ciò che non lo è. Alcune scelte comportano difficili compromessi; si può arrivare a dover scegliere il male minore. Per esempio, nel Capitolo 4 abbiamo discusso riguardo l'aneurisma aortico - la dilatazione della principale arteria con origine dal cuore - che può subire una rottura con conseguente morte del paziente. Il problema può essere corretto da un intervento chirurgico, ma uno o due pazienti ogni 100 moriranno a causa dell'operazione stessa. Esiste quindi un compromesso tra la mortalità dovuta all'operazione e il rischio di una rottura fatale successiva.

A lungo termine l'operazione è la scelta migliore, ma alcuni pazienti possono ragionevolmente scegliere di non optare per un intervento chirurgico, o almeno ritardarlo fino a dopo un evento importante come il matrimonio della figlia. Così, piuttosto che scegliere una soluzione in cui "non rimane altro che sperare", è preferibile soppesare i rischi e la loro possibile tempistica.

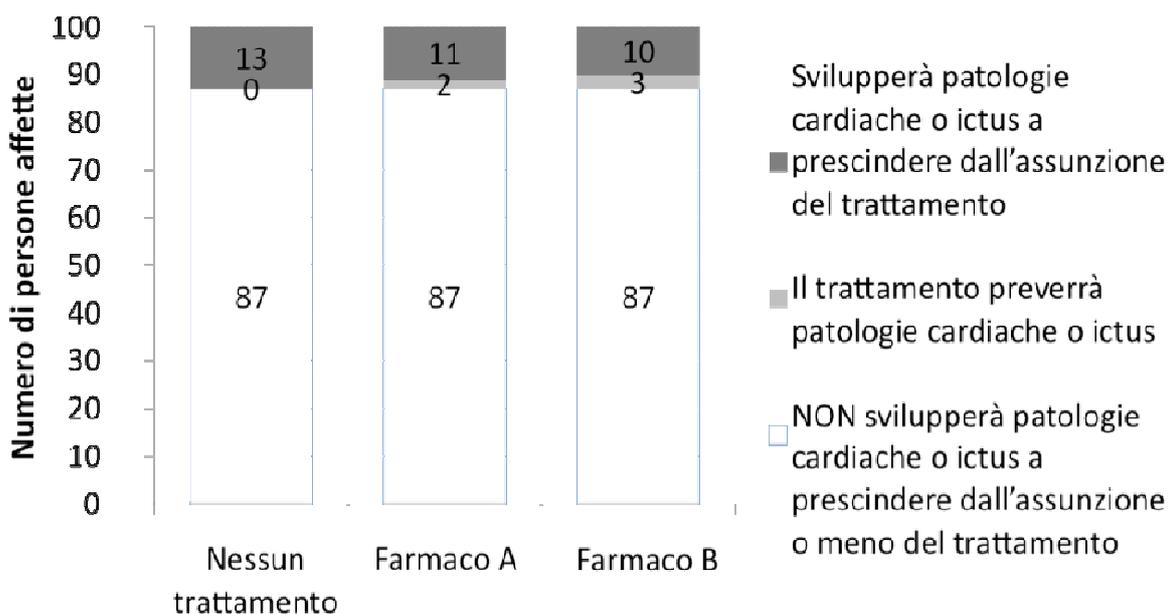
Domanda 3: Le statistiche sono confuse - i pazienti dovrebbero veramente guardare i numeri?

Il modo in cui i numeri vengono presentati può essere molto scoraggiante - se non decisamente fuorviante. Se davvero si vuole confrontare un trattamento con un altro oppure sapere di più su come la condizione che si ha colpisce gli altri, i numeri in qualche modo sono sempre lì. Alcuni modi di presentare i numeri sono però più utili di altri.

Per i non addetti ai lavori (e per i medici!) il modo migliore per dare un significato ai numeri è quello di utilizzare le frequenze, cioè i numeri interi. Quindi, dire 15 persone su cento è generalmente preferibile rispetto a dire 15%. Spesso è utile anche riportare le cifre non solo a parole, ma anche in forma grafica - per esempio grafici a barre colorate, grafici a torta, persone stilizzate/faccine sorridenti e tristi, ecc.. e anche sottoforma di tabelle. Presentare i numeri con questi supporti decisionali implica che il maggior numero di persone possibile potrà cogliere il significato dei dati.

Ecco un modo di spiegare l'effetto dei farmaci per la pressione sanguigna sul rischio di malattie cardiache e di ictus nei pazienti con pressione alta in un periodo di dieci anni, utilizzando un grafico a barre.³

Cosa accadrà a 100 persone come te nei prossimi 10 anni?



Su 100 persone con pressione alta che non assumono alcun trattamento, nei prossimi dieci anni, ci si aspetta che 13 sviluppino patologie cardiache o che abbiano un ictus. Se tutte le 100 persone assumessero il farmaco A, solo 11 di loro svilupperebbero patologie cardiache o ictus e per due di loro si eviterebbero questi eventi. Se tutte le 100 persone assumessero il farmaco B, dieci svilupperebbero patologie cardiache o ictus e tre eviterebbero questi eventi. In questo modo gli effetti sono davvero chiari. Eppure questi semplici numeri spesso sono riportati in modo da essere comprensibili solo per gli statistici.

Ora vediamo come si possano leggere gli stessi numeri utilizzando una tabella, invece del grafico a barre. In questo esempio ci concentreremo sul trattamento migliore, ovverosia il farmaco B. Mettiamo in primo luogo le frequenze (conteggi semplici), poi ragioniamoci su.

	NESSUN TRATTAMENTO	FARMACO B
Sviluppo di patologie cardiache o ictus (oltre 10 anni)	13 persone su 100	10 persone su 100
Nessuno sviluppo di patologie cardiache o ictus	87 persone su 100	90 persone su 100
TOTALE	100	100

Senza alcun trattamento, il rischio di patologie cardiache o ictus è del 13% (o 13 su 100), mentre con il farmaco B il rischio è del 10% (o 10 su 100) - una differenza del 3% (o 3 su 100). Siccome il farmaco B previene 3 dei 13 casi di patologie cardiache o ictus che si sarebbero verificati, si parla di una riduzione relativa del rischio di 3/13 o circa il 23%. Perciò possiamo dire che c'è stata una riduzione **assoluta** del rischio del 3% con il trattamento, o una riduzione **relativa** del rischio del 23%. Questi sono due diversi modi di esprimere lo stesso concetto.

La riduzione relativa del rischio è sempre un numero elevato - a volte molto più alto - per cui cattura maggiormente l'attenzione. Quindi se un titolo dichiara "il 23% degli ictus evitati" non dice nulla in realtà, perché

non indica il gruppo specifico di persone affette, il periodo, o, soprattutto, il rischio di ictus senza alcun trattamento. È verosimile che si tratti della riduzione relativa del rischio (ma è opportuno controllare).

Talvolta i numeri sono molto differenti. Si consideri il modo in cui un giornale ha riportato uno studio sullo screening per il cancro alla prostata. 'Potrebbe ridurre le morti del 20%' sembra considerevole. I risultati potrebbero anche essere stati espressi come una morte evitata ogni 1410 persone sottoposte a screening (o un minuscolo 0,07%, cioè sette morti evitate per diecimila uomini sottoposti a screening). Il 20% è la riduzione relativa del rischio, 0,07% la riduzione assoluta del rischio. Quest'ultima è molto più piccola, per via del basso tasso di mortalità dovuta a cancro alla prostata ed è improbabile che avrebbe raggiunto i titoli dei giornali. Se un titolo sembra eccessivamente ottimistico, probabilmente lo è!⁴

NON FATEVI INGANNARE DA STATISTICHE ACCATTIVANTI

“Diciamo che il rischio di avere un attacco di cuore quando si è sulla cinquantina sia più alto del 50 per cento se si ha il colesterolo alto. Suona piuttosto male. Diciamo che il rischio in più di avere un attacco di cuore se si ha il colesterolo alto è solo il 2 per cento. Suona molto meglio per me. Ma sono la stessa cosa (dati ipotetici). Proviamo questo. Su un centinaio di uomini sulla cinquantina con colesterolo normale, quattro avranno probabilmente un attacco di cuore, mentre su cento uomini con colesterolo alto, sei avranno probabilmente un attacco di cuore. Ciò significa due attacchi di cuore in più ogni cento”.

Goldacre B. Bad Science. London: Fourth Estate 2008, pag 239-40.

I numeri sono importanti e se ben presentati possono aiutare le persone a prendere decisioni. I pazienti non dovrebbero esitare a chiedere al loro medico di spiegare loro i risultati in un modo che possano facilmente capire - anche con materiali visivi per aumentare la chiarezza, se necessario. Se le decisioni riguardo le cure devono essere condivise, medici e pazienti devono avere chiaro cosa i numeri significano realmente.

Domanda 4: Come può una persona sapere se le prove che derivano dalla ricerca valgono anche per lei?

Tutte le decisioni si basano su precedenti esperienze di qualche tipo, individuali o collettive. Una corretta sperimentazione dei trattamenti, come gli studi randomizzati, sono semplicemente versioni ben organizzate di quelle esperienze, progettate per ridurre al minimo i rischi di errore. Ben organizzate o no, ci sarà sempre qualche incertezza su come l'esperienza precedente possa modellare il consiglio per la persona successiva. Se i pazienti che erano stati studiati in sperimentazioni adeguate avevano una condizione simile, in uno stadio simile o con simile gravità all'individuo in questione, l'assunzione più ragionevole è che quell'individuo otterrà una risposta simile, a meno che non ci sia una buona ragione per pensare che i pazienti studiati o le loro condizioni siano sostanzialmente diversi.

Naturalmente, anche se le prove di efficacia sembrano valere, un paziente potrebbe chiedere: "le persone sono tutte diverse, possono quindi rispondere in modo diverso?" La corretta sperimentazione terapeutica ci dice semplicemente cosa funziona in media, ma raramente garantisce che agirà allo stesso modo su tutti; solitamente non può prevedere chi andrà incontro a effetti collaterali. Le prove di efficacia possono essere utilizzate per individuare il trattamento probabilmente migliore, poi tentato in un individuo. Con eruzioni cutanee, per esempio, un trattamento per cui esistano prove di efficacia potrebbe essere applicato a una zona del corpo, utilizzando un'altra zona come controllo (vedere anche Capitolo 6, p 79). Confrontando le risposte nelle due aree, medico e paziente potranno determinare l'efficacia o la presenza di effetti collaterali. Infatti solitamente si tenta un'"applicazione test" quando si utilizza per la prima volta un trattamento per la pelle, come i trattamenti per l'acne sul volto.

Nella maggior parte dei casi, però, non abbiamo la possibilità di effettuare un confronto diretto come quello appena descritto. Per alcuni problemi cronici che non mettono in pericolo la vita, come dolore o prurito, è possibile somministrare un farmaco allo stesso paziente ripetutamente in diversi periodi. Questo approccio è anche detto in inglese *studio n-of-1*, che significa che il numero (n) di partecipanti alla sperimentazione è uno – cioè un singolo paziente. I principi per un confronto appropriato che

abbiamo delineato nel Capitolo 6, come la valutazione degli esiti in cieco, si applicano anche per queste prove in pazienti singoli. Idealmente, quindi, dovremmo utilizzare controlli con placebo di trattamenti per la pelle o di pillole, ma spesso ciò è difficile da organizzare.

Per molte condizioni, però, non è possibile “provare e vedere cosa succede”: l'esito è troppo lontano nel tempo o troppo incerto. Ad esempio, è impossibile sapere se l'aspirina impedirà un ictus in un paziente finché non è troppo tardi. Nella maggior parte dei casi questo è un problema che esiste nella medicina preventiva, ma anche con i trattamenti per molte condizioni acute, come meningite, polmonite o morso di serpente, in cui non abbiamo la possibilità di testare in ogni singolo paziente e vedere. Così dobbiamo fare affidamento sulle prove di efficacia derivanti dallo studio di altri individui. In pratica, se le prove di efficacia sono applicabili, è importante chiedersi se la gravità della condizione del paziente (o il livello previsto di rischio in coloro che stanno ancora bene) sia paragonabile a quella delle persone negli studi. In generale, i pazienti con una patologia più grave hanno più da guadagnare da un trattamento. Quindi se la gravità è uguale o superiore a quella considerata in studi che hanno mostrato l'utilità di un trattamento, possiamo verosimilmente essere fiduciosi riguardo l'applicabilità delle prove. Se invece la loro malattia è meno grave (o, se stanno ancora bene, sono a un livello di rischio previsto relativamente basso) la questione chiave è se un beneficio inferiore rispetto a quello osservato negli studi potrebbe ancora essere considerato utile.

Domanda 5: I test genetici e la “medicina personalizzata” non faranno sì che i medici possano applicare il trattamento specifico necessario in ogni individuo rendendo tutto questo inutile?

Nonostante l'idea di poter applicare uno specifico trattamento necessario in ciascun individuo sia senza dubbio interessante, e possa essere possibile per qualche patologia, sembra molto improbabile che questo approccio possa divenire il principale modo di curare le persone. Come abbiamo spiegato discutendo i test genetici nel Capitolo 4 (p 46) la maggior parte delle patologie dipende non solo da complesse interazioni che coinvolgono

diversi geni, ma anche da interazioni ancora più complesse tra geni e fattori ambientali.

I risultati delle analisi genetiche sono stati importanti nell'indirizzare le decisioni in famiglie e persone con malattie ereditarie, come la malattia di Huntington, le talassemie (malattie del sangue ereditarie) e alcune altre malattie (per lo più rare). L'informazione genetica ha rappresentato un grande vantaggio in questi casi. Tuttavia, per quanto riguarda le malattie più comuni a cui siamo tutti soggetti, l'analisi genetica aggiunge poco all'informazione già disponibile dalla storia familiare e dagli esami clinici. Anche se questa situazione verosimilmente cambierà, la nostra attuale limitata conoscenza implica che dobbiamo stare attenti a non pretendere di assegnare un valore predittivo a test genetici per quanto riguarda il rischio di malattie comuni.

Dovremmo dichiarare che nessuno degli autori ha mai richiesto il proprio profilo genetico, né sta pensando di farlo. Per cui non dovrebbe sorprendere che in generale sconsigliamo di sottoporsi a test genetici a meno che qualcuno non abbia (i) una storia familiare che suggerisca una specifica malattia genetica nota, oppure (ii) una delle poche patologie per le quali attualmente sia noto che uno o più geni riescano chiaramente a prevedere chi risponderà al trattamento.

Domanda 6: Se qualcuno ha una condizione valutata in uno studio clinico in corso, come si può scoprire se il medico non ne è a conoscenza?

Meno di una persona ogni 100 che vede un medico sarà arruolata in uno studio clinico. La proporzione è molto variabile a seconda della patologia e delle condizioni. Anche all'interno dei centri per la cura del cancro - in cui gli studi clinici sono ampiamente accettati e utilizzati - la variabilità è enorme: la maggior parte dei bambini con tumore viene arruolata in studi clinici, mentre partecipa meno di un adulto su dieci. L'arruolamento della maggior parte degli studi dipende dal centro che un paziente sta frequentando: se il centro non è coinvolto nello studio allora non ci sarà la possibilità di essere arruolato. I pazienti potrebbero dunque aver bisogno di cercare un centro coinvolto in studi clinici. Ci sono alcuni studi clinici

condotti sul territorio in cui i pazienti possono iscriversi direttamente; ad esempio, la ricerca progettata per valutare i trattamenti per la salute mentale, quali ad esempio i trattamenti per la depressione o l'ansia, viene spesso organizzata in questo modo. Più recentemente, alcuni studi clinici hanno arruolato persone direttamente attraverso internet. Per esempio, un recente studio per valutare gli effetti dello stretching prima dell'attività fisica ha arruolato tutti i partecipanti in questo modo: non sono mai stati in un centro clinico, ma hanno ricevuto tutte le istruzioni e sono stati seguiti successivamente attraverso internet.

Se i medici sembrano riluttanti ad arruolare i pazienti negli studi, i pazienti devono scoprire il motivo. Può darsi che il paziente non sia realmente eleggibile, per esempio. O più semplicemente il medico può essere scoraggiato dal lavoro supplementare imposto dalle normative (vedere anche Capitolo 9). I pazienti che credono di poter essere ammessi a partecipare agli studi clinici in corso non dovrebbero demordere. Se si conosce l'esistenza di uno studio idoneo e un paziente dichiara di essere pronto a farsi arruolare, i medici dovrebbero supportare la sua partecipazione.

Domanda 7: Qual è il modo migliore di spiegare se le prove di efficacia (sul web o altrove) sono affidabili? Cosa si dovrebbe valutare?

Purtroppo non esiste un indicatore completamente affidabile per informazioni affidabili. Se non si consulta la ricerca originale da soli, si deve fare affidamento sulla valutazione di qualcun altro. Per cui è importante valutare la competenza di quella persona (o organizzazione) e constatare se vi sia un conflitto di interessi (o fini personali). Se non c'è, allora occorre chiedersi se sia stata valutata la migliore ricerca disponibile: questa è descritta e referenziata?

Per esempio, supponiamo che qualcuno voglia sapere se il beta-carotene (legato alla vitamina A) aumenti o diminuisca il rischio di cancro. Una ricerca su Google, digitando "beta-carotene cancro" restituisce oltre 800.000 risultati. Guardando i primi dieci, ci sono quattro studi primari e sei revisioni o opinioni. Di questi sei, tre hanno pubblicità di vitamine o

medicines alternative sulla stessa pagina: un segno preoccupante. Uno di questi siti web dice:

'Domanda: il beta-carotene previene il cancro? Risposta: Studi hanno dimostrato che il beta-carotene può aiutare a ridurre il rischio di cancro. Il beta-carotene può essere trovato nelle verdure di colore giallo, rosso e verde scuro. Si trova anche nella frutta. È credenza comune pensare che prendere un integratore di beta-carotene avrà lo stesso effetto del mangiare frutta e verdura che lo contengono. Ma non è così. Gli studi hanno trovato un aumento del rischio di cancro al polmone tra i partecipanti'.

Oltre agli annunci pubblicitari, sono menzionati “studi”, senza alcuna descrizione o riferimenti a studi pubblicati - questo è un segnale di allerta. È impossibile dire se l'autore abbia cercato e valutato gli “studi” o se semplicemente sia incappato in quelli che riportavano conclusioni che gli piacevano.

Invece, alla voce di Wikipedia (anch'esso nei primi dieci):

“Una revisione della letteratura scientifica di tutti gli studi randomizzati controllati condotta dalla Cochrane Collaboration e pubblicata su JAMA nel 2007 ha rilevato che il beta-carotene aumenta la mortalità di qualcosa tra l'1 e l'8% (rischio relativo 1,05, intervallo di confidenza al 95% 1,01-1,08).^[15] Tuttavia, questa meta-analisi ha incluso due grandi studi che arruolavano fumatori, per cui non è chiaro se i risultati si possano applicare alla popolazione generale”.^[16]

Questa voce indica il tipo di sperimentazione (trial randomizzati) e fornisce i riferimenti (i numeri tra parentesi quadre). Il fatto, quindi, che non ci siano pubblicità e che siano presenti dettagli specifici riguardo le prove di efficacia, è rassicurante.

Domanda 8: Esistono fonti di informazione affidabili che possono essere raccomandate?

Non esiste un'unica fonte di informazione per tutte le malattie e i trattamenti. Per applicare i principi di questo libro, sarebbe opportuno che i lettori sviluppassero alcune abilità. Ad esempio, oltre ai Capitoli 6-8 di

questo libro, il libro *Smart Health Choices*⁵ fornisce alcuni suggerimenti su come trovare buone informazioni e cosa valutare.

Tra i siti web disponibili, pochi si basano su revisioni sistematiche. Tra questi il Cochrane Database of Systematic Reviews (www.cochrane.org/cochrane-reviews), che ha anche riassunti per non addetti ai lavori, e il sito web IQWiG (in tedesco, ma tradotto in inglese al sito www.informedhealthonline.org). Inoltre ci sono molti siti web che forniscono generalmente buone informazioni, ma non sempre basate su revisioni sistematiche delle migliori evidenze disponibili: per esempio sia NHS Choices (www.nhs.uk) sia PubMed Health (www.pubmed.gov/health) forniscono informazioni di elevata qualità.

Naturalmente, c'è ancora molto per cui essere cauti. In particolare, controllare i conflitti di interesse, come ad esempio i siti che potrebbero beneficiare di finanziamenti da persone che supportano le informazioni o che cercano di vendere qualcosa. Questo può essere difficile da rilevare, ma per esempio, come abbiamo accennato nel Capitolo 11, alcuni gruppi di pazienti hanno finanziamenti non dichiarati dalle case farmaceutiche che possono quindi contaminare le informazioni fornite.

Domanda 9: Come si può evitare di essere etichettati come “malati” ricevendo trattamenti inutili?

La medicina ha fatto progressi incredibili: vaccini e antibiotici per la prevenzione e trattamento delle infezioni, protesi articolari, chirurgia della cataratta e trattamento dei tumori infantili per citarne solo alcuni. Questi successi incoraggiano la medicina a estendersi ad aree di minore beneficio. Per una persona con un martello, il mondo intero sembra un chiodo e a un medico (o un'azienda farmaceutica!) con un nuovo trattamento tutto appare come una malattia.

Per esempio, non appena si rendono disponibili trattamenti migliori per il diabete e la pressione alta, i medici hanno la tentazione di suggerirne l'uso anche ai pazienti con valori solo leggermente anormali.

Questo aumenta notevolmente il numero di persone etichettate come diabetici o ipertesi, medicalizzando molte persone che prima sarebbero state classificate come normali.

Oltre agli eventuali effetti collaterali del (a volte inutile) trattamento, l'etichetta di malato ha conseguenze sia psicologiche sia sociali, che possono influenzare il senso di benessere della persona, come anche creare problemi di occupazione o di assicurazione. È quindi importante per i pazienti e il pubblico riconoscere questa catena di eventi, per fermarsi a riflettere e prendere in considerazione rischi e benefici prima di sottoporsi troppo frettolosamente a un trattamento. Come discusso nel Capitolo 4, lo screening comunemente causa questi problemi di etichettatura attraverso una sovra-diagnosi, e il potenziale sovra-trattamento.

La prima difesa è quella di diffidare delle etichette e di proposte di ulteriori indagini. Il detto apparentemente irriverente che una persona normale sia qualcuno che non è stato indagato abbastanza riflette in realtà un aspetto molto preoccupante della questione.

CHI HA IL DIABETE?

“Come possiamo decidere chi ha il diabete? Quando studiavo medicina, la nostra regola numerica era questa: se si aveva una glicemia a digiuno superiore a 140, allora si aveva il diabete. Ma nel 1997 la Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus ha ridefinito il disturbo. Ora si ha il diabete se si ha una glicemia a digiuno superiore a 126. Tutti coloro che hanno una glicemia tra 126 e 140 un tempo erano normali, ora hanno il diabete. Questo piccolo cambiamento ha fatto sì che oltre 1,6 milioni di persone diventassero pazienti.

È un problema? Forse sì, forse no. Siccome abbiamo cambiato le regole, ora trattiamo più pazienti per il diabete. Questo può significare che abbiamo abbassato la probabilità di complicanze dovute al diabete per alcuni di questi nuovi pazienti. Ma per via del fatto che questi pazienti hanno un diabete più moderato (glicemia relativamente bassa, tra 126 e 140), essi sono a relativamente basso rischio di andare incontro a queste complicanze”.

Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Overdiagnosed: rendere le persone malate In: la ricerca della salute. Boston: Beacon Press, 2011: pag 17-18.

È sempre consigliabile chiedere se la malattia è considerata ad alto o basso rischio. E, come già suggerito, chiedere anche cosa accadrebbe se non si

facesse nulla nell'immediato: come potrebbe essere monitorata la situazione e quale potrebbe essere il segnale per agire? Alcuni medici sono sollevati dal fatto che i pazienti non vogliono immediatamente un trattamento o un test. Altri invece cadono nella trappola dell'etichettatura - etichetta = malattia = trattamento obbligatorio - senza rendersi conto che il paziente potrebbe volere attendere e vedere se il problema migliora o peggiora.

QUALI CONCLUSIONI TRARRE?

Le questioni discusse riguardo le preoccupazioni e i valori individuali, sulla comprensione delle statistiche e come si applichino agli individui e riguardo le implicazioni di estendere trattamenti efficaci a sempre più lievi gradi di malattia - parlano tutte della necessità di una migliore comunicazione tra paziente e medico, e tra il settore sanitario e i cittadini che esso serve. Vogliamo quindi concludere questo Capitolo con la Dichiarazione di Salisburgo sul processo decisionale condiviso, che propone un'agenda per le diverse parti con lo scopo di migliorare il modo di lavorare insieme.^{6,7}

Dichiarazione di Salisburgo sul processo decisionale condiviso

Invitiamo i medici a:

- Riconoscere che hanno un imperativo etico nel condividere decisioni importanti con i pazienti
- Stimolare un flusso bidirezionale di informazioni e incoraggiare i pazienti a porre domande, spiegare le loro condizioni ed esprimere le loro preferenze personali
- Fornire informazioni accurate su opzioni e incertezze, benefici e rischi dei trattamenti, in linea con le migliori pratiche per la comunicazione del rischio
- Fornire ai pazienti informazioni adatte alle diverse esigenze individuali e tempo sufficiente per prendere in considerazione le loro opzioni

- Riconoscere che la maggior parte delle decisioni non devono essere prese immediatamente e dare ai pazienti e alle loro famiglie le risorse e l'aiuto per prendere decisioni

Invitiamo medici, ricercatori, editori, giornalisti e altri a:

- Assicurarsi che le informazioni che forniscono siano chiare, basate su prove di efficacia e aggiornate e che siano dichiarati eventuali conflitti di interesse

Invitiamo i pazienti a:

- Parlare delle loro preoccupazioni, fare domande e dire ciò che è importante per loro
- Riconoscere di avere il diritto di partecipare in modo attivo alle decisioni sulla loro cura
- Cercare e utilizzare informazioni di elevata qualità

Invitiamo i politici a:

- Adottare politiche che incoraggino un processo decisionale condiviso, comprendendo la sua valutazione, come stimolo di miglioramento
- Modificare le leggi sul consenso informato per sostenere lo sviluppo di competenze e strumenti per il processo decisionale condiviso

Perché

- Gran parte delle cure che i pazienti ricevono sono basate sulla capacità e prontezza di singoli medici a fornirle, piuttosto che su standard ampiamente condivisi o sulle preferenze dei pazienti
- I medici spesso non sono pronti a riconoscere fino a che punto i pazienti desiderino essere coinvolti nella comprensione dei loro problemi di salute, nel conoscere le opzioni a loro disposizione e nel prendere decisioni che tengano conto delle loro personali preferenze
- Molti pazienti e le loro famiglie hanno difficoltà a prendere parte in maniera attiva nelle decisioni sanitarie. Ad alcuni manca la sicurezza per mettere in discussione i professionisti. Molti hanno semplicemente una comprensione limitata riguardo la salute e i suoi determinanti e non sanno dove trovare informazioni chiare, affidabili e comprensibili.

13 La ricerca per le giuste ragioni: manifesto per un futuro migliore

La ricerca medica ha indubbiamente contribuito al miglioramento della qualità e della durata della vita.

Nonostante ciò, chi definisce l'agenda della ricerca - industria e università - ha fatto pochi sforzi per identificare e affrontare le priorità dei pazienti, come già abbiamo illustrato in questo libro.

Enormi somme di denaro - oltre 100 miliardi di dollari ogni anno in tutto il mondo - vengono spesi per il finanziamento della ricerca medica.¹ Tuttavia, la maggior parte dei finanziamenti sono stanziati per studi di laboratorio e su animali, piuttosto che per studi che sono in grado di produrre prove più immediatamente rilevanti per i pazienti.

Le priorità dei pazienti spesso vengono ignorate anche quando si tratta di decidere quali domande sugli effetti dei trattamenti saranno indagate. Per via della sua potenza finanziaria, l'industria farmaceutica riesce a essere molto influente riguardo le decisioni su cosa ricercare. Gli accademici - e le istituzioni in cui lavorano - troppo spesso prendono parte a studi clinici che affrontano questioni di interesse per l'industria, piuttosto che per i pazienti, poiché l'industria può garantire molto denaro (migliaia di sterline/dollari) per ogni paziente reclutato nei suoi studi clinici.

Purtroppo, gran parte del denaro speso per la ricerca medica è sprecato in fasi successive, ponendo le domande di ricerca sbagliate, conducendo studi inutili o mal progettati, non pubblicando e non rendendo pienamente accessibili i risultati, redigendo rapporti di ricerca parziali e non utili. Questo dovrebbe preoccupare tutti - i ricercatori, i finanziatori della ricerca, i medici, i contribuenti e soprattutto i pazienti.

Prima di esporre il nostro programma per un futuro migliore, vogliamo brevemente delineare le motivazioni per cui, se la ricerca deve migliorare, è di vitale importanza:

1. porre i giusti quesiti di ricerca
2. progettare e condurre correttamente la ricerca
3. pubblicare i risultati e renderli accessibili interamente
4. redigere rapporti di ricerca imparziali e utili



Come il denaro speso per la ricerca viene sprecato nelle diverse fasi.¹

1. Porre i giusti quesiti di ricerca

A volte i medici non sanno quale trattamento sia verosimilmente il migliore per i loro pazienti, poiché le opzioni disponibili non sono state adeguatamente studiate. Tali studi, che possono avere importanti implicazioni per la cura del paziente, possono però essere di scarso o nullo interesse per l'industria o il mondo accademico, così domande importanti rimangono senza risposta. Non rispondere a queste domande può portare a danni immensi.

Facciamo un esempio - poniamoci la domanda se i farmaci a base di steroidi, somministrati a persone affette da danno cerebrale in seguito a un trauma fisico, aumentino o diminuiscano la speranza di sopravvivenza dei malati. Gli steroidi sono stati utilizzati per decenni prima che uno studio ben progettato dimostrasse che questo trattamento, ormai nell'uso comune, aveva probabilmente determinato la morte di migliaia di pazienti con lesioni al cervello.² Le proposte di questo studio incontrarono forti resistenze da parte dell'industria e di alcuni ricercatori universitari. 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.

Un'altra ragione per affrontare questi problemi irrisolti è quella di assicurarsi che non vengano sprecate le preziose risorse disponibili per l'assistenza sanitaria. Quando 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 a indagini accurate fino agli anni '90. A quel punto, una revisione sistematica degli studi randomizzati avrebbe potuto dimostrare che non c'erano prove che l'albumina umana in soluzione riducesse il rischio di morte rispetto a semplici soluzioni fisiologiche. Quello che la revisione mostrò, nella realtà, era che se l'albumina aveva qualche effetto sul rischio di morte, questo era di aumentarlo.³ I risultati di questa revisione indussero i medici in Australia e in Nuova Zelanda a 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.⁴ Questo studio - che avrebbe dovuto essere condotto almeno mezzo secolo prima - non è riuscito a 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 denaro per l'assistenza sanitaria in tutto il mondo è stata sprecata negli ultimi 50 anni.

2. Progettare e condurre correttamente la ricerca

Stimolati dai tanti studi sui limiti qualitativi di molte relazioni di ricerca, sono stati sviluppati e applicati criteri per la loro stesura. Questi criteri rendono esplicito l'esatto numero di pazienti invitati a partecipare allo studio e il numero di quelli che hanno declinato l'invito. I risultati sono presentati rispetto ai vari gruppi di trattamento, così come definiti all'inizio dello studio. Ma c'è ancora molta strada da fare per migliorare: (a) la scelta delle domande a cui dare una risposta con la ricerca; (b) il modo in cui le domande sono formulate per assicurare che vengano effettivamente valutati gli esiti clinici ritenuti importanti dai malati e (c) le informazioni rese disponibili ai pazienti (vedere anche Capitoli 11 e 12).

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.^{5,6}

Questo potrebbe far risparmiare molto tempo, denaro e delusioni. Lo studio clinico che coinvolgeva uomini affetti da cancro localizzato della prostata che abbiamo descritto al Capitolo 11 (p 152-153) ha mostrato 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. L'esplorazione dei punti di vista dei pazienti ha portato a uno studio accettabile, in cui le preoccupazioni e le esigenze di informazione degli uomini invitati a partecipare erano state identificate, e le informazioni fornite ai potenziali partecipanti tenevano in considerazione questi risultati.⁷

3. Pubblicare i risultati e renderli accessibili interamente

Presentare i risultati della ricerca in maniera selettiva può condurre a errori gravi. Alcuni studi "negativi" non vengono pubblicati quando i risultati non rispondono alle aspettative degli sperimentatori o dei finanziatori. Senza una documentazione pubblicata, questi studi scompaiono senza lasciare tracce. Inoltre, i risultati di studi clinici pubblicati possono essere presentati in maniera selettiva - ossia, alcuni dei risultati vengono esclusi in

quanto non così “positivi” per il trattamento testato.⁹ Vi sono pazienti che hanno sofferto e sono morti a causa di una presentazione scorretta della ricerca sugli effetti dei trattamenti. Questa pratica non è etica così come non è scientifica.

4. Redigere rapporti di ricerca imparziali e utili

Anche quando gli studi sono pubblicati, spesso omettono importanti elementi che consentono ai lettori di valutare e applicare i risultati. Una revisione di 519 studi clinici randomizzati pubblicati in riviste di buona reputazione nel mese di dicembre 2000 ha mostrato che l'82% non ha descritto il processo di occultamento dell'allocazione e il 52% non ha fornito dettagli riguardo le misure per ridurre i rischi di distorsioni dipendenti dagli osservatori - entrambe caratteristiche che, nel Capitolo 6, abbiamo suggerito essere cruciali per avere studi di buona qualità.¹⁰ Questa scarsità di dettagli si estende anche alla descrizione dei trattamenti utilizzati. Uno studio che ha mostrato come dare uno specifico opuscolo (rispetto a nessun opuscolo) avesse aiutato i pazienti con sindrome del colon irritabile, ha ommesso di descrivere i contenuti dell'opuscolo o come ottenerlo; il “trattamento” non poté per cui essere utilizzato da altri pazienti o medici. Questo è solo uno degli esempi contenuti in un'analisi di studi pubblicati nelle principali riviste, che ha rivelato come circa un terzo di essi omettano dettagli così importanti.¹¹

Infine, la maggior parte degli studi pubblicati non impostano i loro risultati nel contesto di studi simili precedenti. Senza questo passo fondamentale, come abbiamo spiegato nel Capitolo 8, è impossibile sapere cosa significhino realmente i risultati. Controlli quadriennali di studi randomizzati riportati in cinque tra le principali riviste mediche in un periodo di 12 anni - 1997-2009 - illustrano la portata del problema. Complessivamente, solo 25 su 94 (27%) rapporti hanno fatto un qualche riferimento a revisioni sistematiche di studi simili. Solo 3 dei 94 rapporti contenevano effettivamente revisioni aggiornate a integrazione dei nuovi risultati, mostrando così quale differenza i nuovi risultati avessero dato sulla totalità delle prove. Purtroppo, non c'era alcuna prova di miglioramento nella pratica della descrizione nel tempo.¹² Questa

manca può far sì che i medici utilizzino trattamenti diversi a seconda della rivista che leggono.

MANIFESTO PER UN FUTURO MIGLIORE

La ricerca medica *potrebbe* essere condotta per le giuste ragioni e potrebbe essere condotta e descritta bene. Preso singolarmente, nessuno dei suggerimenti che seguono è di per sé rivoluzionario e del tutto nuovo. Le nostre otto proposte di azione, considerate tutte insieme e promosse assieme a pazienti e clinici, costituiscono un manifesto per un futuro migliore nella sperimentazione e nell'uso delle cure.

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

Una condizione necessaria per il cambiamento è rappresentata da una maggiore consapevolezza dei cittadini sui rischi di errore nella valutazione dell'utilità dei trattamenti. Al momento è difficile far entrare nella "cultura generale" una delle più importanti caratteristiche della ricerca scientifica, ovvero sia 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.

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

Molte delle risposte alle domande sugli effetti delle terapie possono essere prontamente ottenute attraverso revisioni sistematiche delle prove di efficacia che già esistono, mantenendole aggiornate e divulgandone 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. Affrontare questa carenza dovrebbe essere uno degli obiettivi principali dei sistemi sanitari, affinché informazioni valide e rilevanti per la tutela della salute vengano sistematicamente sintetizzate e rese facilmente accessibili.

3. 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 i pazienti ne traggono un falso senso di sicurezza e non sono al corrente delle incertezze esistenti. 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; inoltre, devono avere più dimestichezza con i metodi necessari a ottenere prove di efficacia affidabili. Dobbiamo trovare il modo più appropriato per far sì che ciò accada.

4. Identificare e definire le priorità della ricerca per rispondere ai quesiti 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 fare di più per identificare e rispondere ai quesiti dei malati e dei clinici sugli effetti dei trattamenti e affinché i finanziatori ne tengano conto nel definire le priorità della ricerca mirata alla riduzione delle incertezze nelle cure.

5. Affrontare il doppio standard del consenso informato ai trattamenti

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 che non lo sono. Quando ci sono incertezze rispetto all'efficacia delle cure, dovrebbe essere la norma partecipare a studi randomizzati o ad altri metodi di valutazione privi di errori sistematici. Dovremmo assicurare che la partecipazione a una ricerca non venga presentata come un'impresa rischiosa, quasi a voler far credere che la pratica standard sia sempre efficace e sicura.

6. Contrastare le inefficienze 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 a 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 disponibili. I rapporti delle nuove ricerche dovrebbero iniziare riferendosi a revisioni sistematiche che mostrano il motivo per cui è necessaria ricerca supplementare e, infine, quale differenza i nuovi risultati apportino alla totalità delle prove.

7. Bandire le pratiche di pubblicazione parziale

Per aiutare a sradicare le pratiche di pubblicazione parziale sono necessari accorgimenti sia quando gli studi clinici iniziano sia quando finiscono. Quando iniziano, gli studi dovrebbero essere registrati e i protocolli resi disponibili al pubblico per controllo. Al loro termine, i risultati di tutti gli studi clinici dovrebbero essere pubblicati e i dati grezzi resi accessibili per controllo e ulteriori analisi.

8. Richiedere trasparenza di informazione sui conflitti di interesse, commerciali o di altro tipo

Vi è una sostanziale evidenza del fatto che interessi finanziari e di altro tipo a volte abbiano la precedenza sugli interessi dei pazienti nella progettazione, conduzione, analisi, interpretazione e utilizzo della ricerca. Questo mette a rischio la reciproca fiducia necessaria per garantire che la ricerca aiuti più efficacemente gli interessi dei pazienti. Chiunque sia coinvolto, dalle società commerciali alle associazioni dei pazienti, dovrebbe essere tenuto a essere trasparente su eventuali interessi diversi dal benessere degli stessi.

È necessario agire ora

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 D'AZIONE: LE COSE CHE PUOI FARE

Identifica quali quesiti sugli effetti dei trattamenti ritieni importanti.

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

Non aver paura di chiedere al tuo medico quali sono le terapie disponibili, cosa accadrebbe scegliendo un particolare trattamento e cosa accadrebbe senza trattamento.

Ragionando sui possibili trattamenti, chi conosce l'inglese o il francese può trovare utili le informazioni riguardo al supporto alle decisioni disponibili sul sito [www.ohri.ca / DecisionAid](http://www.ohri.ca/DecisionAid).

Chi conosce l'inglese può visitare siti affidabili, come NHS Choices (www.nhs.uk). Vedi: Capitolo 12.

Sii critico sulle notizie infondate e su quelle fornite dai media in merito alle scoperte innovative e sul modo in cui sono riportati i "numeri" – soprattutto i grandi numeri nei titoli!

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

Diffida delle inutili "etichettature" di malattia e delle indagini a tutti i costi (vedere anche Capitoli 2 e 4) – scopri se la malattia in questione è

considerata ad alto rischio o basso rischio per te. Chiedi cosa accadrebbe se non venisse fatto nulla nell'immediato.

Accetta di partecipare a uno studio clinico solo se: (i) il protocollo dello studio è stato registrato e reso disponibile pubblicamente; (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.

Incoraggia operatori sanitari, 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.

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 presso le istituzioni di inserire questi concetti nel curriculum di studi, a partire dalla scuola primaria.

Bibliografia

Prefazione alla seconda versione di Ben Goldacre

- 1 Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003; 326:1167-70.
- 2 Schwitzer G, Ganapati M, Henry D, et al. What are the roles and responsibilities of the media in disseminating health information? *Plos Med* 2(7):e215.
- 3 Wilson PM, Booth AM, Eastwood A, et al. Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2008;101:125-32.
- 4 Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, et al. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. *Lancet* 2005;366:726-32.
- 5 Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, et al. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD007176.

Introduzione alla seconda versione inglese

- 1 Nolte E, McKee CM. *Does health care save lives? Avoidable mortality revisited*. London: Nuffield Trust, 2004.
- 2 Nolte E, McKee CM. Measuring the health of nations: updating an earlier analysis. *Health Affairs* 2008; 27(1): 58-77.
- 3 Gigerenzer G. *Reckoning with risk*. London: Penguin Books, 2003. Citing Franklin B. Letter to Jean Baptiste Le Roy, 13 November 1789. *Writings*, vol x.
- 4 Goldacre B. *Bad Science*. London: Fourth Estate, 2008, px.
- 5 Matthews A, Dowswell T, Haas DM, et al. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD007575.
- 6 Irwig L, Irwig J, Trevena L, et al. *Smart health choices: making sense of health advice*. London: Hammersmith Press, 2008. pdf freely available at: www.health.usyd.edu.au/shdg/resources/smart_health_choices.php and from www.jameslindlibrary.org.
- 7 Woloshin S, Schwartz LM, Welch HG. *Know your chances: understanding health statistics*. Berkeley: University of California Press, 2008. pdf freely available at www.jameslindlibrary.org.

Capitolo 1. Nuovo – ma è meglio?

- 1 Vandenbroucke JP. Thalidomide: an unanticipated adverse event. 2003. Available from: www.jameslindlibrary.org.
- 2 Stephens T, Brynner R. *Dark medicine: the impact of thalidomide and its revival as a vital medicine*. Cambridge, Mass: Perseus Publishing, 2001.
- 3 Thomson D, Capstick T. How a risk management programme can ensure safety in thalidomide use. *Pharmaceutical Journal* 2004 Feb 14:194-5.
- 4 Krumholz HM, Ross JR, Presler AH, et al. What have we learnt from Vioxx? *BMJ* 2007;334:120-3.
- 5 Merck statements dated 7 December 2009, on Vioxx proceedings in Ontario, Canada, and 4 March

Bibliografia

- 2010 on Vioxx judgment in Australia, available at www.merck.com.
- 6 Cohen D. Rosiglitazone what went wrong? *BMJ* 2010;341:c4848.
 - 7 Lehman R, Yudkin JS, Krumholz HM. Licensing drugs for diabetes: surrogate end points are not enough, robust evidence of benefits and harms is needed. *BMJ* 2010;341:c4805.
 - 8 Blackstone EH. Could it happen again? The Björk-Shiley convexo-concave heart valve story. *Circulation* 2005;111:2717-19.
 - 9 Wilson PM, Booth AM, Eastwood A, et al. Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2008;101:125-32.
 - 10 Timmins N. Drugs watchdog gets harsh treatment. *Financial Times*, October 2005, p6.
 - 11 Hawkes N. Wonder drug is “cure” for cancer, say doctors. *The Times*, 20 October 2005.
 - 12 Press MF, Sauter G, Bernstein L, et al. Diagnostic evaluation of HER-2 as a molecular target: an assessment of accuracy and reproducibility of laboratory testing in large, prospective, randomized clinical trials. *Clinical Cancer Research* 2005;11(18):6598-607.
 - 13 NICE draft guidance on trastuzumab (Herceptin) for early breast cancer (press release), 9 June 2006. www.nice.org.uk/page.aspx?o=328789.
 - 14 Cumming J, Mays N, Daubé J. How New Zealand has contained expenditure on drugs. *BMJ* 2010;340:1224-6.
 - 15 NHS NICE Technology Appraisal TA34. Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer. Issue date March 2002; review date April 2005. www.nice.org.uk/TA34.

Capitolo 2. Effetti sperati che non si verificano

- 1 Gilbert R, Salanti G, Harden M, et al. Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of clinicians’ recommendations from 1940-2000. *International Journal of Epidemiology* 2005;34:74-87.
- 2 Furberg CD. Effect of antiarrhythmic drugs on mortality after myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 1983;52:32C-36C.
- 3 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 March, p19. Citing Moore T, *Deadly Medicine*. New York: Simon and Schuster, 1995.
- 4 Cowley AJ, Skene A, Stainer K, et al. 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.
- 5 Chalmers I. Evaluating the effects of care during pregnancy and childbirth. In: Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC, eds. *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 Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *BMJ* 1997;315:149-53.
- 9 Anonymous. HRT: update on the risk of breast cancer and long-term safety. *Current Problems in Pharmacovigilance* 2003;29:1-3. Citing results of Women’s Health Initiative randomized controlled trial (*JAMA* 2003;289:3243-53) and Million Women Study (*Lancet* 2003;362:419-27).
- 10 Roberts H. Hormone replacement therapy comes full circle. *BMJ* 2007;335:219-20.
- 11 Williams HC. Evening primrose oil for atopic dermatitis: time to say goodnight (editorial). *BMJ* 2003;327:1358-9.
- 12 Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatment for atopic eczema. *Health*

Technology Assessment 2000;4(37):1-191.

- 13 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. *BMJ* 2003;327:1385-7.

Capitolo 3. Fare di più non significa fare meglio

- 1 Crile G. A plea against blind fear of cancer. *Life*, 31 October 1955, pp128-32.
- 2 Baum M, Houghton J. Contribution of randomised controlled trials to understanding and management of early breast cancer. *BMJ* 1999;319:568-71.
- 3 Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2002;347:1227-32.
- 4 Baum M. *Breast beating: a personal odyssey in the quest for an understanding of breast cancer, the meaning of life and other easy questions*. London: Anshan, 2010.
- 5 Japanese Breast Cancer Society. Results of questionnaires concerning breast cancer surgery in Japan 1980-2003. *Breast Cancer* 2005;12(1).
- 6 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *New England Journal of Medicine* 1988;319:1681-92.
- 7 Clinical Trial Service Unit website: www.ctsu.ox.ac.uk.
- 8 The Cochrane Collaboration website: www.cochrane.org.
- 9 Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind. *New York Times Special Report*, 2 October 1999.
- 10 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. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003139.
- 11 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. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003142.
- 12 Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2005;353:1659-72.
- 13 Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2005;353:1673-84.
- 14 Carlson GW, Woods WC. Management of axillary lymph node metastasis in breast cancer: making progress. *JAMA* 2011;305:606-7.

Capitolo 4. Prima non è necessariamente meglio

- 1 Raffle A, Gray M. *Screening: evidence and practice*. Oxford: Oxford University Press, rev. repr., 2009.
- 2 Sense About Science. *Making sense of screening*. London: Sense About Science, 2009. Available from www.senseaboutscience.org.
- 3 Goodman MT, Gurney JG, Smith MA, et al. Sympathetic nervous system tumors. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et al (eds). *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No.99-4649. Bethesda, MD, 1999. SEER Pediatric Monograph available at <http://seer.cancer.gov/publications/childhood>.
- 4 Mullassery D, Dominici C, Jesudason EC, et al. Neuroblastoma: contemporary management. *Archives of Disease in Childhood – Education and Practice* 2009;94:177-85.

Bibliografia

- 5 Morris JK. Screening for neuroblastoma in children. *Journal of Medical Screening* 2002;9:56.
- 6 Raffle A, Gray M. op. cit., pp89-92.
- 7 Welch HG. Should I be tested for cancer? Maybe not and here's why. Berkeley and Los Angeles: University of California Press, 2004, p77.
- 8 Cosford PA, Leng GC, Thomas J. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, Issue 2, Art. No.: CD002945.
- 9 Welch HG. Screening mammography – a long run for a short slide? *New England Journal of Medicine* 2010; 363:1276-8.
- 10 Heath I. It is not wrong to say no. Why are women told only the benefits of breast screening and none of the possible harms? *BMJ* 2009; 338:1534.
- 11 Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD001877.
- 12 Kösters JP, Gøtzsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD003373. (No change, Update, Issue 3, July 2008.)
- 13 McPherson K. Should we screen for breast cancer? *BMJ* 2010;340:c3106.
- 14 Cancer Research UK. Prostate cancer – UK incidence statistics. Updated 23 December 2010. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/prostate/incidence>.
- 15 Chapman S, Barratt A, Stockler M. Let sleeping dogs lie? What men should know before getting tested for prostate cancer. Sydney: Sydney University Press, 2010. pdf available from: <http://ses.library.usyd.edu.au/bitstream/2123/6835/3/Let-sleeping-dogs-lie.pdf>.
- 16 Holmström B, Johansson M, Bergh A, et al. Prostate specific antigen for early detection of prostate cancer: longitudinal study. *BMJ* 2009;339:b3537.
- 17 Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010;341:c4543.
- 18 Stark JR, Mucci L, Rothman KJ, et al. Prostate cancer screening: the controversy continues. *BMJ* 2009;339:b3601.
- 19 National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *New England Journal of Medicine* 2011;365:395-409.
- 20 Moynihan R. Beware the fortune tellers peddling genetic tests. *BMJ* 2010;341:c7233.
- 21 Thornton H. The screening debates: time for a broader approach? *European Journal of Cancer* 2003;39:1807-9.
- 22 Adapted from Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public health paper no 34. Geneva: World Health Organization, 1968.
- 23 COMARE 12th Report: The impact of personally initiated X-ray computed tomography scanning for the health assessment of asymptomatic individuals. Press release, 19 December 2007. www.comare.org.uk/12thReportPressRelease.htm.
- 24 Department of Health. Better protection for patients having 'MOT' scans: http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/+/www.dh.gov.uk/en/MediaCentre/Pressreleasesarchive/DH_115243.
- 25 Food and Drug Administration. Radiation-emitting products: Computed tomography and full-body CT scans – what you need to know: www.fda.gov/radiation-emittingProducts.

Capitolo 5. Affrontare l'incertezza sugli effetti dei trattamenti

- 1 Cabello JB, Burls A, Emparanza JI, et al. Oxygen therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art No.: CD007160.
- 2 Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007;334:349-51.

Bibliografia

- 3 Goh CL. Flashlamp-pumped pulsed dye laser (585nm) for the treatment of portwine stains: a study of treatment outcome in 94 Asian patients in Singapore. *Singapore Medical Journal* 2000;41:24-28.
- 4 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.
- 5 Goldman J for the British Committee for Standards in Haematology. Recommendations for the management of BCR-ABL-positive chronic myeloid leukaemia. London: BSH, 2007.
- 6 Purohit N, Ray S, Wilson T, et al. The parent's kiss: an effective way to remove paediatric nasal foreign bodies. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2008;90:420-2.
- 7 Sanghavi DM. How should we tell the stories of our medical miracles? *Lancet* 2010;375:2068-9.
- 8 Léauté-Labrèze C, Dumas la Roque E, Hubische T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *New England Journal of Medicine* 2008;358:2649-51.
- 9 Huikeshoven M, Koster PHL, de Borgie CAJM, et al. Re-darkening of port- wine stains 10 years after pulsed-dye-laser treatment. *New England Journal of Medicine* 2007;356:1235-40.
- 10 Waner M. Recent developments in lasers and the treatment of birthmarks. *Archives of Disease in Childhood* 2003;88:372-4.
- 11 Anti-Thrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Clinical Trial Service Unit website: www.ctsu.ox.ac.uk/projects/att.
- 12 Lin CWC, Moseley AM, Refshauge KM. Rehabilitation for ankle fractures in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD005595.
- 13 Lindley RI. Personal communication, 2005.
- 14 Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD000213.
- 15 Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al; for the Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *New England Journal of Medicine* 2007;357:1893-902.
- 16 Caffeine citrate (Comment) in *Neonatal Formulary* 5. Available from: www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/nnf5/pdfs/comment/caffeine1.pdf.
- 17 Kenyon S, Pike K, Jones DR, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet* 2008;372:1310-18.
- 18 Kenyon S, Pike K, Jones DR, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet* 2008;372:1319-27.
- 19 Erythromycin (Comment) in: *Neonatal Formulary* 5. Available from: www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/nnf5/pdfs/commentary/erythromycin.pdf.
- 20 Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569-75.
- 21 General Medical Council. *Good Medical Practice*. London: GMC, 2006, p13.
- 22 Ashcroft R. Giving medicine a fair trial. *BMJ* 2000;320:1686.
- 23 Pritchard-Jones K, Dixon-Woods M, Naafs-Wilstra M, et al. Improving recruitment to clinical trials for cancer in childhood. *Lancet Oncology* 2008;9:392-9.
- 24 Equator network resource centre for good reporting of health research studies: www.equator-network.org.
- 25 Smithells RW. Iatrogenic hazards and their effects. *Postgraduate Medical Journal* 1975;15:39-52.

Capitolo 6. La corretta sperimentazione dei trattamenti

- 1 Hopkins WA. Patulin in the common cold. IV. Biological properties: extended trial in the common

Bibliografia

- cold. *Lancet* 1943;ii:631-5.
- 2 Sanders TAB, Woolfe R, Rantzen E. Controlled evaluation of slimming diets: use of television for recruitment. *Lancet* 1990;336:918-20.
 - 3 Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007;334: 349-51.
 - 4 Pocock SJ. Randomised clinical trials. *BMJ* 1977;1:1661.
 - 5 Balfour TG. Quoted in West C (1854). *Lectures on the Diseases of Infancy and Childhood*. London: Longman, Brown, Green and Longmans, p600.
 - 6 King G, Gakidou E, Imai K, et al. Public policy for the poor? A randomised assessment of the Mexican universal health insurance programme. *Lancet* 2009;373:1447-54.
 - 7 Peto J, Eden OB, Lilleyman J, et al. Improvement in treatments for children with acute lymphoblastic leukaemia: The Medical Research Council UKALL Trials, 1972-84. *Lancet* 1986;i:408-11.
 - 8 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.
 - 9 Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *New England Journal of Medicine* 2002;347:81-8.
 - 10 Venning GR. Validity of anecdotal reports of suspected adverse drug reactions: the problem of false alarms. *BMJ* 1982;284:249-54.
 - 11 McLernon DJ, Bond CM, Hannaford PC, et al on behalf of the Yellow Card Collaborative. Adverse drug reaction reporting in the UK: a retrospective observational comparison of Yellow Card reports submitted by patients and healthcare professionals. *Drug Safety* 2010;33:775-88.
 - 12 Kocher T. Ueber Kropfexstirpation und ihre Folgen. *Archiv für Klinische Chirurgie* 1883;29:254-337.
 - 13 Silverman WA, Andersen DH, Blanc WA, et al. A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic regimens. *Pediatrics* 1956;18:614-25.
 - 14 Zhang J, Ding E, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2006;296:1619-21.
 - 15 Vandenbroucke JP, Psaty BM. Benefits and risks of drug treatments: how to combine the best evidence on benefits with the best data about adverse effects. *JAMA* 2008;300:2417-9.
 - 16 Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-5.

Capitolo 7. Tenere conto del ruolo del caso

- 1 Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
- 2 CRASH trial collaborators. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury – outcomes at 6 months. *Lancet* 2005;365:1957-9.
- 3 CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:23-32.
- 4 Askie LM, Brocklehurst P, Darlow BA, et al and the NeOProM Collaborative Group. NeOProM: Neonatal Oxygenation Prospective Meta- analysis Collaboration study protocol. *BMC Pediatrics* 2011; 11:6.

Capitolo 8. Valutare tutte le prove rilevanti e affidabili

- 1 ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-Lancet 1988;332:349-60.
- 2 Reynolds LA, Tansey EM, eds. Prenatal corticosteroids for reducing morbidity and mortality after preterm birth. London: Wellcome Trust Centre for the History of Medicine, 2005.
- 3 Dickersin K, Chalmers I. Recognising, investigating and dealing with incomplete and biased reporting of clinical research: from Francis Bacon to the World Health Organisation. James Lind Library 2010 (www.jameslindlibrary.org).
- 4 Cowley AJ, Skene A, Stainer K, et al. The effect of lorcaïnide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction: an example of publication bias. *International Journal of Cardiology* 1993;40:161-6.
- 5 Moore T. *Deadly Medicine*. New York: Simon and Schuster, 1995.
- 6 Stjernswärd J. Decreased survival related to irradiation postoperatively in early operable breast cancer. *Lancet* 1974;ii:1285-6.
- 7 Stjernswärd J. Meta-analysis as a manifestation of ‘bondföruft’ (‘peasant sense’). *JLL Bulletin: Commentaries on the history of treatment evaluation* 2009 (www.jameslindlibrary.org).
- 8 Fugh-Berman AJ. The haunting of medical journals: how ghostwriting sold “HRT”. *PLoS Medicine* 2010;7(9):e1000335.
- 9 Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-5.
- 10 Spielmans GI, Biehn TL, Sawrey DL. A case study of salami slicing: pooled analysis of duloxetine for depression. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2010;79:97-106.
- 11 Antman EM, Lau J, Kupelnick B, et al. A comparison of results of meta-analysis of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *JAMA* 1992;268:240-8.
- 12 Natanson C, Kern SJ, Lurie P, et al. Cell-free hemoglobin-based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: a meta-analysis. *JAMA* 2008;299(19):2304-12.
- 13 Chalmers I. TGN1412 and The Lancet’s solicitation of reports of phase 1 trials. *Lancet* 2006;368:2206-7.
- 14 Jack A. Call to release human drug trial data. *Financial Times*, 8 August 2006.
- 15 Kenter MJH, Cohen AF. Establishing risk of human experimentation with drugs: lessons from TGN1412. *Lancet* 2006;368:1387-91.
- 16 McLellan F. 1966 and all that – when is a literature search done? *Lancet* 2001;358:646.
- 17 Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art. No.: CD001928.
- 18 Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, et al. Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke* 2001;32:2433-8.
- 19 O’Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, et al. 1,026 experimental treatments in acute stroke. *Annals of Neurology* 2006;59:467-77.
- 20 CRASH trial collaborators. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury – outcomes at 6 months. *Lancet* 2005;365:1957-9.

Capitolo 9. Regolamentazione delle sperimentazioni cliniche: un aiuto o un ostacolo?

- 1 Emanuel EJ, Menikoff J. Reforming the regulations governing research with human subjects. *New England Journal of Medicine* 2011;10.1056/NEJMs1106942.NEJM.org.
- 2 Chalmers I, Lindley R. Double standards on informed consent to treatment. In: Doyal L, Tobias JS, eds. *Informed consent in medical research*. London: BMJ Books 2001, pp266-75.

- 3 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.
- 4 Chalmers I. Regulation of therapeutic research is compromising the interests of patients. *International Journal of Pharmaceutical Medicine* 2007;21:395-404.
- 5 Roberts I, Prieto-Marino D, Shakur H, et al. Effect of consent rituals on mortality in emergency care research. *Lancet* 2011;377:1071-2.

Capitolo 10. Ricerca: la buona, la cattiva e l'inutile

- 1 Equator network resource centre for good reporting of health research studies: www.equator-network.org.
- 2 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.
- 3 Cina CS, Clase CM, Haynes RB. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD001081.
- 4 The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877-90.
- 5 Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD000025.
- 6 Global Report. UNAIDS report on the Global AIDS epidemic 2010: www.unaids.org/globalreport/Global_report.htm.
- 7 Grimwade K, Swingle G. Cotrimoxazole prophylaxis for opportunistic infections in adults with HIV. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD003108.
- 8 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.
- 9 MRC News Release. Antibiotic drug almost halves AIDS-related death in children. London: MRC, 19 November 2004.
- 10 World Health Organization and UNICEF. Co-trimoxazole prophylaxis for HIV-exposed and HIV-infected infants and children: practical approaches to implementation and scale up. WHO and UNICEF, 2009.
- 11 Soares K, McGrath J, Adams C. Evidence and tardive dyskinesia. *Lancet* 1996;347:1696-7.
- 12 Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *BMJ* 1998;317:1181-4.
- 13 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.
- 14 Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art No.: CD001928.
- 15 Horn J, de Haan RJ, Vermeulen RD, Luiten PGM, et al. Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke* 2001;32:2433-8.
- 16 Fergusson D, Glass KC, Hutton B, et al. Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: using clinical equipoise to stop the bleeding. *Clinical Trials* 2005;2:218-32.
- 17 Tallon D, Chard J, Dieppe P. Relation between agendas of the research community and the research consumer. *Lancet* 2000;355:2037-40.
- 18 Cream J, Cayton H. New drugs for Alzheimer's disease – a consumer perspective. *CPD Bulletin Old*

Bibliografia

- Age Psychiatry 2001;2:80-2.
- 19 Cohen CI, D'Onofrio A, Larkin L, et al. A comparison of consumer and provider preferences for research on homeless veterans. *Community Mental Health Journal* 1999;35:273-9.
 - 20 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.
 - 21 Oliver S, Gray J. A bibliography of research reports about patients', clinicians' and researchers' priorities for new research. London: James Lind Alliance, December, 2006.
 - 22 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. Available from: <http://cvm.controlled-trials.com/content/1/1/3>.
 - 23 Editorial. Safeguarding participants in controlled trials. *Lancet* 2000;355:1455-63.
 - 24 Fugh-Berman A. The haunting of medical journals: how ghostwriting sold "HRT". *PLoS Medicine* 2010;7(9):e10000335.
 - 25 Heimans L, van Hylckama V, Dekker FW. Are claims of advertisements in medical journals supported by RCTs? *Netherlands Journal of Medicine* 2010;68:46-9.
 - 26 Lexchin J, Bero LA, Djulbeovic B, et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326:1167-76.
 - 27 Weatherall D. Academia and industry: increasingly uneasy bedfellows. *Lancet* 2000;355:1574.
 - 28 Angell M. Is academic medicine for sale? *New England Journal of Medicine* 2000;342:1516-8.
 - 29 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.
 - 30 Pound P, Ebrahim S, Sandercock P, et al. Reviewing Animal Trials Systematically (RATS) Group. Where is the evidence that animal research benefits humans? *BMJ* 2004;328:514-7.
 - 31 Weatherall D. The quiet art revisited. *Lancet* 2011;377:1912-13.
 - 32 Pirmohamed M. Cited in Mayor S. Fitting the drug to the patient. *BMJ* 2007;334:452-3.
 - 33 Editorial. The human genome at ten. *Nature* 2010;464:649-50.
 - 34 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.
 - 35 The Psoriasis Association: www.psoriasis-association.org.uk.
 - 36 National Psoriasis Association. Statistics about psoriasis: www.psoriasis.org/netcommunity/learn_statistics.
 - 37 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.

Capitolo 11. La ricerca per le giuste ragioni è interesse di tutti

- 1 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 Report* 2004;8(15).
- 2 NIHR Guy's and St. Thomas' and King's College London's Biomedical Research Centre. Involving users in the research process: a 'how to' guide for researchers. Version 1, April 2010. Available from: www.biomedicalresearchcentre.org.
- 3 Cartwright J, Crowe S. Patient and public involvement toolkit. London: Wiley-Blackwell and BMJI Books, 2011.
- 4 European Science Foundation/EMRC. Implementation of medical research in clinical practice – a growing challenge. Strasbourg: ESF, 2011.

Bibliografia

- 5 Hanley B, Truesdale A, King A, et al. Involving consumers in designing, conducting, and interpreting randomised controlled trials: questionnaire survey. *BMJ* 2001;322:519-23.
- 6 Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:415-7.
- 7 Staley K. Exploring impact: public involvement in NHS, public health and social care research. Eastleigh: INVOLVE, 2009. Available from: www.invo.org.uk.
- 8 Petit-Zeman S, Firkins L, Scadding JW. The James Lind Alliance: tackling research mismatches. *Lancet* 2010;376:667-9.
- 9 Patient Partner Project. An EU programme 'Identifying the needs for patients partnering in clinical research': www.patientpartner-europe.eu.
- 10 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.
- 11 Dixon-Woods M, Agarwal S, Young B et al. Integrative approaches to qualitative and quantitative evidence. NHS Health Development Agency, 2004.
- 12 Kushner R. Breast cancer: a personal history and an investigative report. New York: Harcourt Brace Jovanovitch, 1975.
- 13 Lerner BH. The breast cancer wars: hope, fear, and the pursuit of a cure in twentieth-century America. New York: Oxford University Press, 2003.
- 14 Institute of Medical Ethics Working Party on the ethical implications of AIDS: AIDS, ethics, and clinical trials. *BMJ* 1992;305:699-701.
- 15 Thornton H. The patient's role in research. [Paper given at 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.
- 16 Concorde Coordinating Committee. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994;343:871-81.
- 17 Perehudoff K, Alves TL. Patient and consumer organisations at the European Medicines Agency: financial disclosure and transparency. Amsterdam: Health Action International, 2010. Available from www.haieurope.org.
- 18 Herxheimer A. Relationships between the pharmaceutical industry and patients' organisations. *BMJ* 2003;326:1208-10.
- 19 Consumers' Association. Who's injecting the cash? Which? 2003, April, pp24-25.
- 20 Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:415-7.
- 21 Donovan J, Mills N, Smith M, et al for the ProtecT Study Group. Quality improvement report: improving design and conduct of randomised trials by embedding them in qualitative research: ProtecT (prostate testing for cancer and treatment) study. *BMJ* 2002;325:766-70.

Capitolo 12. Cosa rende migliore l'assistenza sanitaria?

- 1 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.
- 2 Farrell C, ed. Patient and public involvement in health: The evidence for policy implementation. A summary of the results of the Health in Partnership research programme. London: Department of Health Publications, April 2004. Available from: www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/

- Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4082332.
- 3 Adapted from Marshall T. Prevention of cardiovascular disease. Risk and benefit calculator. Available from: www.haps.bham.ac.uk/publichealth/cardiovascular/index.shtml.
 - 4 Evans I, Thornton H. Transparency in numbers: the dangers of statistical illiteracy. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2009;102:354-6.
 - 5 Irwig L, Irwig J, Trevena L, et al. *Smart health choices: making sense of health advice*. London: Hammersmith Press, 2008.
 - 6 Salzburg Global Seminar website: www.salzburgglobal.org.
 - 7 Salzburg statement on shared decision making: Salzburg Global Seminar. *BMJ* 2011;342:d1745. Available from: www.bmj.com/content/342/bmj.d1745.full.

Capitolo 13. La ricerca per le giuste ragioni: manifesto per un future migliore

- 1 Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009;374:86-89.
- 2 Roberts I, Yates D, Sandercock P, et al; CRASH trial collaborators. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo- controlled trial. *Lancet* 2004;364:1321-8.
- 3 Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998;317:235-40.
- 4 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.
- 5 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.
- 6 Farrell C, ed. Patient and public involvement in health: The evidence for policy implementation. A summary of the results of the Health in Partnership research programme. London: Department of Health Publications, April 2004. Available from: www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4082332.
- 7 Donovan J, Mills N, Smith M, et al for the ProtecT Study Group. Quality improvement report: improving design and conduct of randomised trials by embedding them in qualitative research: ProtecT (prostate testing for cancer and treatment) study. *BMJ* 2002;325:766-70.
- 8 Dickersin K, Chalmers I. Recognising, investigating and dealing with incomplete and biased reporting of clinical research: from Francis Bacon to the World Health Organization. James Lind Library, 2010 (www.jameslindlibrary.org).
- 9 Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT, et al. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004;291:2457-65.
- 10 Chan AW, Altman DG. Epidemiology and reporting of randomised trials published in PubMed journals. *Lancet* 2005;365:1159-62.
- 11 Glasziou P, Meats E, Heneghan C, Shepperd S. What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? *BMJ* 2008;336:1472-4.
- 12 Clarke M, Hopewell S, Chalmers I. Clinical trials should begin and end with systematic reviews of relevant evidence: 12 years and waiting. *Lancet* 2010;376:20-21.