

I risultati delle terapie negli studi clinici (*efficacy*) e nella pratica clinica (*effectiveness*)

Le linee-guida in campo terapeutico sono informazioni e raccomandazioni di orientamento e di comportamento, finalizzate a portare all'attenzione dei medici interpretazioni condivise di dati e risultati scientifici raggiunti su efficacia ed appropriatezza di interventi farmacoterapici preventivi e curativi, in modo che le decisioni operative siano indirizzate verso le opzioni più razionali. Il loro scopo è di migliorare l'efficacia degli interventi mediante l'identificazione di una buona pratica clinica e il raggiungimento di obiettivi clinici desiderati.

Se questa è la definizione delle linee-guida farmacoterapiche, certamente condivisibile, come mai allora risultano spesso non facilmente trasferibili nella pratica reale? Perché mal si adattano alle condizioni dei pazienti che il medico si trova di fronte?

Le linee-guida di intervento terapeutico si basano, nella maggioranza dei casi, su prove documentali originate da studi clinici controllati randomizzati, di fondamentale importanza per valutare l'efficacia di un trattamento preventivo o curativo in termini di risultati clinicamente utili. Tuttavia, neanche questo tipo di studi è immune da *bias* sostanziali, vale a dire da condizioni o modi di agire che possono influenzare lo svolgimento e la valutazione della sperimentazione. Quando, ad esempio, si vuole condurre un'indagine su un determinato farmaco per una specifica patologia, vengono di solito vagliate molte persone, ma solo un numero limitato di esse è poi scelto, e ciò in base a criteri di inclusione nello studio particolarmente rigidi. Per essere eleggibili, i soggetti sono sottoposti a indagini molto scrupolose al fine di giungere ad una diagnosi estremamente accurata; sono in genere ad alto rischio di eventi sfavorevoli per la patologia considerata; non presentano malattie concomitanti; è molto probabile che aderiscano di buon grado al trattamento proposto e rispondano positivamente ad esso. Oltre a ciò, il trattamento sperimentale è prescritto da medici che, di norma, seguono attentamente un protocollo predefinito; il farmaco indagato è spesso confrontato con un placebo e non con la migliore terapia alternativa in quel momento disponibile; i partecipanti allo studio ricevono particolari attenzioni e consigli per l'esecuzione della terapia sperimentale; per vari motivi, uno studio clinico randomizzato tende ad escludere bambini e anziani, talora le donne, i pazienti in trattamento con altri farmaci, ecc.

La pratica reale generalmente non rispecchia poi questa selezione, nel senso che si tende ad applicare i

risultati dello studio all'universo dei pazienti portatori della patologia indagata, anche a quelli esclusi per i motivi in precedenza ricordati, mentre il farmaco, diversamente dal trial, è talora utilizzato a nuove posologie o frequenze di somministrazione e in combinazione ad altri trattamenti farmacologici.

Va tuttavia ribadito che i risultati degli studi clinici controllati randomizzati sono di fondamentale importanza per conoscere il profilo di efficacia (e di tossicità) di una terapia: è certo che se essa non funziona in condizioni ideali, a maggior ragione non si dimostrerà utile nella pratica quotidiana (1).

Esistono altre cause all'origine delle differenze tra risposte terapeutiche nella pratica sperimentale e in quella reale. Per la prevenzione della coronaropatia, sono attualmente raccomandati numerosi interventi farmacoterapici che fondano la loro documentata utilità su studi clinici controllati randomizzati. Eppure, anche se terapie a base di farmaci antipertensivi, ipocolesterolemizzanti, antiaggreganti e anticoagulanti, beta-bloccanti, ACE-inibitori siano di indiscussa, provata efficacia e siano entrate a far parte di linee-guida nazionali ed internazionali, una percentuale sorprendentemente elevata di pazienti non è trattata in modo ottimale con tali medicinali. All'origine di questo fenomeno, che si osserva anche in altre aree della medicina, esistono molteplici fattori limitativi che riguardano il paziente, il medico e le istituzioni sanitarie; la loro individuazione e descrizione possono essere una fertile area di ricerca epidemiologica e comportamentale, oltre che uno strumento da cui partire per tentare di migliorare la situazione.

Va infine ricordato che, per diversi motivi, comprese considerazioni di ordine etico ed economico, gli studi clinici possono lasciare aperti numerosi interrogativi, pur se condotti in condizioni sperimentali ottimali. Si fa qui riferimento in modo specifico ad indagini su trattamenti di patologie croniche con storia naturale di lunga durata (si pensi, ad esempio, all'AIDS), indagini che, per ovvie ragioni, non sono in grado di fornire un profilo certo e definitivo di efficacia e di tossicità dei farmaci pari a quello che verrà evidenziato quando saranno utilizzati nel lungo periodo.

La consapevolezza delle differenze esistenti tra i risultati di un trattamento eseguito in condizioni sperimentali e quelli poi osservabili nella pratica reale ha indotto gli anglosassoni a coniare due termini distinti: *efficacy*, che è l'efficacia di un intervento nella fase

sperimentale, e *effectiveness* o efficacia dello stesso intervento nella medicina effettiva, reale.

Efficacy è dunque l'efficacia di un intervento sanitario che raggiunge un certo obiettivo o produce l'effetto che si desidera in condizioni sperimentali; *effectiveness* è il risultato che lo stesso intervento produce effettivamente, concretamente, in condizioni di normale attività.

Riferita ai farmaci, l'*efficacy* può essere definita come *l'entità, la grandezza, la rilevanza di un determinato effetto clinico prodotto da un medicinale in condizioni ideali, come in uno studio clinico controllato randomizzato*; l'*effectiveness* è invece *l'entità, la grandezza, la rilevanza di un effetto clinico atteso, di fatto osservabili con lo stesso medicinale in condizioni di reale pratica assistenziale, al di fuori del contesto sperimentale*.

È evidente che l'*effectiveness* di un farmaco non può essere misurata mediante studi clinici controllati randomizzati, in quanto numerose variabili, talora imprevedibili, sono caratteristiche e specifiche del contesto in cui è praticata la medicina ed è utilizzato il medicinale. Tali variabili originano, in varia misura e grado, da particolari caratteristiche dei pazienti (co-morbilità, politerapie, presenza di complicanze, ecc.), ma anche da attitudini, opinioni e orientamenti dei clinici, e non sono o non possono essere previste e tenute in debita considerazione all'interno delle sperimentazioni cliniche.

L'*effectiveness* o efficacia nella pratica reale di un trattamento può essere valutata, in termini quantitativi e qualitativi, mediante i cosiddetti studi osservazionali

(di coorte, caso-controllo), indagini di fase IV che, a differenza degli studi clinici controllati, possono rivolgersi all'universo dei pazienti con una determinata patologia e curati con lo stesso farmaco, indipendentemente dall'età, dal sesso, dalla presenza di co-morbilità o di altri fattori di rischio. Questo tipo di studi, condotti su migliaia di pazienti, permette anche di evidenziare con maggiore probabilità possibili effetti indesiderati rari, non osservabili nel corso della sperimentazione clinica controllata proprio per il numero più limitato di soggetti in essa inclusi. Come è stato recentemente dimostrato (2,3), se gli studi osservazionali sono ben disegnati, i loro risultati non si diversificano di tanto da quelli ottenuti mediante studi controllati sulla stessa materia (altrettanto ben condotti), ma tutt'al più ne ampliano e ne completano le conoscenze.

Tenendo conto delle caratteristiche degli studi osservazionali e del contesto in cui molti di essi si devono attuare (specie per terapie croniche), è del tutto scontato che un ruolo chiave per la loro esecuzione può competere al medico di medicina generale e al pediatra di famiglia.

Bibliografia

1. Haynes B. Can it work? Does it work? Is it worth it? *BMJ* 1999;**319**:652-3.
2. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000;**342**:1878-86.
3. Concato J et al. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;**342**:1887-92.

Le parole chiave di uno studio clinico: gli eventi

Quando si valutano i risultati di uno studio clinico, ciò che maggiormente interessa è se esista una connessione fra un determinato trattamento e gli eventi che ad esso fanno seguito. Può non esservi alcuna connessione se, per esempio, in due gruppi di individui, uno trattato con un farmaco, l'altro con un placebo, non si osservano differenze dei valori medi di un indicatore, quale la pressione del sangue, oppure del rischio di un evento indesiderato, quale la mortalità. Viceversa, la connessione può esistere quando i risultati di un'indagine dimostrano che, in pazienti sottoposti a trattamento sperimentale, un evento avverso si riduce o uno favorevole aumenta. Se uno studio valuta un farmaco per una sua presunta pericolosità, si potrà non riscontrare alcun aumento di eventi avversi nel gruppo di pazienti esposti a tale sostanza rispetto a un gruppo di controllo, oppure si potrà rilevare una connessione fra esposizione ed eventi avversi, la quale suggerisce di conseguenza che il composto è effettivamente nocivo.

Da quanto premesso, si intuisce che un concetto fondamentale nella valutazione dell'efficacia o tossicità di interventi terapeutici è l'**evento**. L'analisi di uno studio spesso esamina la quota di pazienti che presenta parti-

colari eventi adottati come misure di "esito" (in termini di efficacia e di sicurezza) in un gruppo di soggetti sottoposto a un trattamento rispetto a un gruppo di controllo. Questo avviene sempre nel caso in cui l'evento è chiaramente una variabile dicotomica, vale a dire un preciso fenomeno che si manifesta o non si manifesta. Gli esempi di eventi dicotomici in medicina sono molteplici, alcuni negativi come ictus, infarto del miocardio, decesso, ricorrenza di neoplasia, altri positivi come possono essere la cicatrizzazione di un'ulcera, la risoluzione di sintomi, la guarigione.

Anche se i risultati di uno studio non sono inquadrabili nella forma dicotomica sì/no, i ricercatori a volte scelgono di presentarli come se lo fossero. Variabili come la durata di un esercizio fisico prima che insorga dolore al torace, il numero mensile di episodi di angore, la modificazione della funzione polmonare o il numero di chiamate ad un'unità di emergenza, possono essere presentati come valori medi in ciascuno di due gruppi di pazienti posti a confronto. Tali variabili possono tuttavia essere trasformate in valori dicotomici mediante specificazione di un limite o grado di modificazione, che rappresentino un miglioramento o un peggioramento significativi, ed