



ABC DEGLI STUDI CLINICI

Le sperimentazioni non controllate

Introduzione.

A partire dal secondo dopoguerra si è sviluppata ed è oggi generale la convinzione che il modello di sperimentazione clinica meno soggetto ad errori è il *trial* controllato e randomizzato (RCT) (1). Questa convinzione è uno dei fondamenti della medicina basata sull'evidenza (*Evidence-Based Medicine*, EBM), che ammette come "evidenza" su cui basare le prescrizioni terapeutiche solo gli RCTs e le meta-analisi di più RCTs di uno stesso trattamento (2). Tuttavia questi sviluppi concettuali, del tutto ovi fra metodologi di formazione biometrica, hanno avuto diffusione limitata e in termini spesso non familiari per i medici di medicina generale. Questa miniserie di articoli nel Bollettino, strumento di larghissima diffusione fra i medici, è finalizzata a illustrare le caratteristiche e i limiti dei principali modelli di sperimentazione terapeutica, che sono presentati nella tabella.

Tabella.

Modello di sperimentazione	Osservazioni
1. Non controllata	<i>Il trattamento sperimentale viene assegnato a tutti i pazienti eligibili consecutivamente osservati. Non c'è un confronto diretto con un gruppo di pazienti trattati in altro modo. Gli effetti del trattamento sperimentale sono valutati in base al confronto con il decorso della malattia trattata con terapia standard, che si ritiene ben noto.</i>
2. Controllata, non randomizzata 2.1. Con controlli paralleli 2.2. Con controlli storici 2.3. Con controlli da banche dati	<i>Il trattamento sperimentale viene assegnato a tutti o a una parte dei pazienti eligibili consecutivamente osservati. C'è un gruppo di pazienti trattati in altro modo, arruolati con procedure diverse (v.2.1, 2.2 e 2.3), che servono come controlli. Rimane incerta la comparabilità fra i pazienti che ricevono il trattamento sperimentale e i controlli.</i>



<p>3. <i>Controllata e randomizzata</i> (RCT)</p>	<p><i>Il trattamento sperimentale viene assegnato a una parte dei pazienti eligibili consecutivamente osservati (di solito attorno al 50%). Gli altri vengono trattati in altro modo e servono come controlli. L'assegnazione dei trattamenti è fatta mediante un sistema di sorteggio che favorisce la comparabilità fra i gruppi.</i></p>
<p>4. <i>Meta-analisi</i></p>	<p><i>E' una tecnica clinico-statistica di assemblaggio di sperimentazioni multiple di uno stesso trattamento (quasi sempre di RCTs) che consente una valutazione quantitativa cumulativa dei loro risultati.</i></p>

1. Sperimentazioni non controllate.

Si tratta di studi in cui un nuovo trattamento viene applicato a tutti i pazienti consecutivi, eligibili in base ad alcuni criteri (di solito la diagnosi e la necessità di un trattamento); i pazienti di questa serie vengono seguiti nel tempo, ed i risultati del nuovo trattamento valutati in base al confronto con l'andamento della malattia non trattata o trattata con terapia standard, che si ritiene ben noto (3). Un classico esempio di sperimentazione non controllata è il lavoro di J Snow, che dimostrò la fattibilità dell'anestesia con etere (1847) in 75 interventi chirurgici (citato in (3)). Negli anni '70, gli articoli che riportavano studi su serie di pazienti pubblicati su Lancet e sul N Engl J Med erano il 15% di tutti gli studi "strutturati"; le sperimentazioni controllate erano il 16% (4). Infine, in una revisione dei primi numeri del 1996 di sei riviste di chirurgia generale, il 46% degli articoli originali erano studi osservazionali su serie di pazienti, contro il 7% di RCTs (5)

Il limite principale delle sperimentazioni non controllate è appunto la mancanza di un gruppo di pazienti trattati con una terapia standard diversa da quella sperimentale che serva come termine di confronto per valutare l'efficacia di quest'ultima. Le malattie hanno infatti una variabilità prognostica e di decorso che rende i modelli nosografici generali fortemente imprecisi. Ad esempio, la polmonite di comunità ha una mortalità che in 5 classi di rischio varia da 0.4 a 31% (6); nella infezione da HIV, il rischio di progressione a 9 anni in AIDS clinicamente manifesta varia da 3.6% al 100% , a seconda del numero di CD4+circolanti e della concentrazione plasmatica di HIV RNA iniziali (7).

In ragione di tale variabilità, i parametri scelti per valutare l'efficacia del trattamento possono migliorare spontaneamente, anche se in coincidenza cronologica con il trattamento; questo si può verificare in malattie a risoluzione spontanea (p.es, epatite da virus) o in malattie croniche. Queste ultime sono spesso caratterizzate da un decorso punteggiato da riesacerbazioni dei sintomi (per esempio: più frequenti attacchi



nell'asma, accentuazioni delle artralgie nell'artrite reumatoide), seguite da un ritorno spontaneo verso la più modesta sintomatologia abituale. Questo andamento espone all'errore di attribuire a un trattamento da poco iniziato il miglioramento spontaneo dovuto invece alle fluttuazioni di malattia. I pazienti infatti tendono a presentarsi alla struttura sanitaria (e ricevono il trattamento in sperimentazione) durante le fasi di transitorio peggioramento della malattia, generalmente seguite dallo spontaneo ritorno alla più modesta sintomatologia iniziale. La tendenza dei valori estremi degli indici di malattia di un paziente a riassetarsi su quelli medi per lui abituali rispecchia un fenomeno generale in biologia, definito "regressione verso la media". Il termine fu introdotto inizialmente da Galton, che osservò una eccellente correlazione fra la statura dei padri e quella dei figli per i valori medi, mentre i padri molto alti tendevano ad avere figli meno alti, e i padri molto bassi tendevano ad avere figli meno bassi (citato in 8). Il fenomeno è più o meno evidente in quasi tutte le malattie croniche: per esempio l'artrite reumatoide, le epatiti croniche virali, l'asma, l'angina, l'ipertensione arteriosa, il diabete (9,10). La regressione verso la media di un indice clinico o di laboratorio può essere evidente in una parte soltanto dei pazienti che ricevono un trattamento sperimentale, e non negli altri. Questo risultato potrà essere riportato nell'articolo come una riduzione media del valore dell'indice sull'intero gruppo dei pazienti trattati, o classificando i pazienti in "responder" e "non responder".

L'effetto *placebo* e il "*bias* ottimistico del medico" sono altri due fattori che tendono a distorcere i risultati delle sperimentazioni non controllate, generalmente in senso favorevole al trattamento sperimentale. L'effetto *placebo* è un fenomeno pressochè universale che accompagna la prescrizione e la condotta della terapia (11) e che può migliorare sintomi e anche parametri apparentemente obiettivi di malattia; per esempio: il dolore e l'impotenza funzionale nell'artrite reumatoide; le crisi di angina e le corrispondenti modificazioni elettrocardiografiche nell'insufficienza coronarica; i sintomi dell'ulcera peptica; il broncospasmo da esercizio negli asmatici; la pressione arteriosa negli ipertesi (12). L'effetto placebo può essere maggiore se il paziente ha fiducia nel medico o nella struttura sanitaria a cui si rivolge, o se ha grande speranza che il nuovo trattamento sia efficace. Il *bias* ottimistico del medico deriva dalla sua fiducia nel trattamento che sta sperimentando, che lo induce a interpretare ottimisticamente i risultati terapeutici, accentuando l'effetto *placebo* (13).

L'illustrazione dei limiti delle sperimentazioni non controllate chiarisce anche in quali condizioni esse possono essere impiegate per valutare l'efficacia dei trattamenti. Tali condizioni sono esemplificate –in epoche non recenti–, dall'impiego dell'insulina nel coma diabetico, della penicillina nell'endocardite batterica (*), della vitamina B12 nell'anemia perniciosa. In epoca recente, l'esempio più chiaro è rappresentato dai trapianti d'organo: non ci sono riserve sui vantaggi del trapianto di rene rispetto alla dialisi, e una proposta di RCT del trapianto di fegato *versus* terapia medica nell'insufficienza epatica acuta (14) fu rigettata da tutti i centri che si occupano di questa situazione clinica (15).

Si tratta come si vede di malattie che in una definita epoca storica erano o sono ad esito invariabilmente fatale, e di trattamenti di drammatica efficacia. La eccezionalità di queste due condizioni associate spiega perchè quasi mai le sperimentazioni non



controllate sono adeguate a valutare l'efficacia dei trattamenti. Una sintesi più analitica delle condizioni che possono giustificare o consentire una sperimentazione non controllata può essere espressa nei seguenti termini.

Le sperimentazioni non controllate possono avere un ruolo nella ricerca di trattamenti per malattie così rare da non consentire un *trial* controllato e randomizzato, neppure multicentrico; oppure se sussistono tutte le seguenti condizioni:

- malattia a decorso prevedibile ed esito invariabilmente fatale;
- efficacia terapeutica del nuovo trattamento drammaticamente evidente;
- effetti sfavorevoli accettabili se commisurati al beneficio terapeutico;
- assenza di trattamenti alternativi impiegabili per confronto in una sperimentazione controllata;
- presupposti fisiopatologici e farmacologici sufficientemente forti, tali da rendere credibili i risultati favorevoli della sperimentazione (da 16, modif.).

(* Nelle parole del Prof Frugoni: "Finchè io viva, mai scorderò l'emozione con la quale ho licenziato dalla mia Clinica i primi malati guariti da endocardite lenta, dalla terribile malattia che fino a poco tempo fa ci obbligava a preannunciare come inevitabile e fatale la morte."

Bibliografia.

- 1) Liberati A. *Evaluation of medical interventions: What is the role of observational and experimental studies.* In *Clinical Trials and Pharmaco-epidemiology. Proc. 23rd European Symposium on Clinical Pharmacy, Agrigento 1994. Publ of the European Society of Clinical Pharmacy; 1994: 41-45*
- 2) Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence-Based Medicine. How to practice & teach EBM.* New York: Churchill Livingstone; 1997
- 3) Moses LE. *The series of consecutive cases as a device for assessing outcomes of interventions.* *N Engl J Med* 1984; 311: 705-10
- 4) Feinstein AR. *Clinical Biostatistics. XLIV. A survey of the research architecture used for publications in general medical journals.* *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24: 117-25
- 5) Horton R. *Surgical research or comic opera: questions, but few answers.* *Lancet* 1996; 347: 984-5
- 6) Fine MJ & al. *A prediction rule to identify low risk patients with community acquired pneumonia.* *N Engl J Med* 1997; 336: 243-50
- 7) Mellors JW & al. *Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV infection.* *Ann Intern Med* 1997; 126: 946-54
- 8) Feinstein AR. *Clinical Epidemiology. The Architecture of Clinical Research.* Philadelphia: WB Saunders Co; 1985: 679-809
- 9) Ingelfinger JA, Mosteller F, Thibodeau LA, Ware JH. *Biostatistics in Clinical Medicine.* New York: MacMillan Publ Co., Inc; 1983: 198-202
- 10) Sox HC & al. *Medical Decision Making.* Boston: Butterworths; 1988: 45-47
- 11) Kaptchuk TJ. *Powerful placebo: the dark side of the randomised controlled trial.* *Lancet* 1998; 351: 1722-5
- 12) Spilker B. *Guide to Clinical Trials.* New York: Raven; 1991: 713-19
- 13) Silverman WA. *The optimistic bias favoring medical action.* *Controlled Clinical Trials* 1991; 12: 557-9
- 14) Chapman RW & al. *Liver transplantation for acute hepatic failure.* *Lancet* 1990; 335: 32-5
- 15) Bernuau J & al; O'Grady J & al; Elias E & Neuberger J; Bismuth H & Samuel D. *Transplantation for fulminant hepatic failure (letters).* *Lancet* 1990; 335: 407-9
- 16) Byar DP & al. *Design considerations for AIDS trials.* *N Engl J Med* 1990; 323: 1343-8.



MINISTERO DELLA SANITÀ
DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE
DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

*bollettino
d'informazione
sui farmaci*