Anche studi clinici corretti e convincenti risultano inservibili se l'impostazione è troppo lontana dalla realtà dei malati

Inutile (se non fuorviante) l'efficacia solo sulla carta

ANTONINO CARTABELLOTTA / GRUPPO ITALIANO PER LA MEDICINA BASATA SULLE EVIDENZE (GIMBE)

Un esempio di trial pragmatico controllato e randomizzato

Il trattamento antibiotico con amoxicillina migliora gli esiti nei pazienti con infezione acuta delle alte vie respiratorie associata a rinorrea purulenta?

Obiettivo. Valutare, nei pazienti con infezione acuta delle alte vie respiratorie associata a rinorrea purulenta, l'efficacia pratica dell'amoxicillina rispetto al placebo.

Disegno. Trial pragmatico, controllato e randomizzato, in doppio cieco.

Pazienti. 416 pazienti, arruolati da 69 ambulatori di medicina generale, di età uguale o superiore a 12 anni, che si erano presentati in ambulatorio con sintomi tipici d'infezione acuta delle alte vie respiratorie, associati a rinorrea purulenta, senza segni di sinusite.

End point. Successo terapeutico (scomparsa dei sintomi) al decimo giorno, durata del malessere generale, del dolore e della rinorrea purulenta.

Risultati. Il trattamento era efficace nel 35 % dei pazienti trattati con amoxicillina e nel 29 % di quelli del gruppo placebo (rischio relativo 1,14; IC al 95 %: 0,92 -1,42).
Non c'era alcun effetto sulla durata del malessere generale, né del dolore, mentre la risoluzione della rinorrea purulenta era più rapida nel gruppo dell'amoxicillina (9 versus 14 giorni nel 75 % dei pazienti; P = 0,007). I pazienti trattati con amoxicillina riportavano più frequentemente diarrea (29 % vs 19 %; RR 1,28; IC 95 %: 1,05 - 1,57).
Gli 8 pazienti – 1 nel gruppo dell'amoxicillina e 7 del gruppo placebo (RR 0,25; IC 95 %: 0,04 - 1,56; P = 0,07) – che uscivano dal trial per l'esacerbazione dei sintomi, guarivano con un ciclo di terapia antibiotica.

Conclusioni. Nei pazienti con infezioni acute delle alte vie respiratorie, il trattamento con amoxicillina risolve precocemente la durata della rinorrea purulenta, ma non ha alcun effetto sul miglioramento delle condizioni generali e aumenta (in maniera statisticamente non significativa) la frequenza della diarrea.

Il testo integrale dell'articolo è disponibile all'indirizzo del Journal of Family Practice: *www.jfponline.com/content/2002/04/jfp_0402_00317.asp*

Messaggi pratici

- I pazienti che consultano il medico di medicina generale per un'infezione acuta della alte vie respiratorie associata a rinorrea purulenta **non ottengono** considerevoli benefici dal trattamento con amoxicillina. Infatti, la più rapida risoluzione della rinorrea purulenta sembra avere un ruolo marginale nel contesto della guarigione del paziente.
- La terapia con amoxicillina aumenta la probabilità di **diarrea**.
- La durata della sintomatologia, che non risulta influenzata dal trattamento antibiotico, è abbastanza lunga: infatti, dopo dieci giorni – sia nel gruppo dei trattati sia in quello dei controlli – due terzi dei pazienti sono **sintomatici** e circa la metà riporta uno stato di malessere.
- La decisione di non prescrivere antibiotici è un atto medico sicuro: infatti, nel gruppo placebo non viene riportata alcuna **complicanza** e i pochi pazienti che presentano riesacerbazioni rispondono rapidamente al trattamento antibiotico.
- I pazienti con infezioni acute della alte vie respiratorie associate a rinorrea purulenta possono essere trattati con terapia sintomatica ed **educati** a consultare nuovamente il medico in caso di peggioramento dei sintomi.

«Val più la pratica della grammatica», sentenzia la saggezza popolare.
Ciò è vero anche nel contesto della medicina generale, e in particolare quando l'obiettivo è una migliore trasferibilità dei risultati della ricerca nella vita ambulatoriale quotidiana (su questo tema vedi anche la rubrica EBM pubblicata a pagina 34).
Gold standard della sperimentazione clinica (e in particolare di quella terapeutica) in medicina generale, restano gli studi controllati e randomizzati, grazie alla loro capacità di minimizzare le distorsioni rispetto ad altri disegni sperimentali.
Infatti, anche se revisioni sistematiche e linee guida rappresentano gli strumenti integrativi ideali per migliorare il trasferimento della ricerca alla pratica clinica, gli studi controllati e randomizzati costituiscono l'unità sperimentale elementare, la cui validità condiziona qualunque analisi secondaria, costruita sulla loro base.

Perché non serve alla sciura Maria

Uno dei limiti alla diffusione dell'Evidence Based Medicine è la possibilità di generalizzare i risultati degli studi clinici randomizzati; questi, infatti, possono risultare inapplicabili in condizioni assistenziali reali anche se hanno dimostrato di avere una loro validità interna (vedi il riquadro in alto a pagina 41) e di essere stati condotti in maniera rigorosa. In ogni caso l'ostacolo non è quel presunto, ma inesistente, rapporto di

GLI SPONSOR PREFERISCONO TRIAL REALIZZATI IN CONDIZIONI OTTIMALI COSI' DA DARE RISULTATI PIU' ECLATANTI

CHE COSA INQUINA LA REALTA'

- diagnosi non sempre accurata
- scarsa aderenza dei clinici alle conclusioni dello studio
- incompleto rispetto delle indicazioni terapeutiche da parte dei pazienti
- disomogeneo livello di prestazione sanitaria sul territorio

TABELLA 1

causa ed effetto tra uno strumento metodologico (la randomizzazione) e un risultato (la limitata generalizzabilità degli studi controllati), come spesso viene invocato da chi vuole rintuzzare la polemica. In realtà, l'obiettivo delle tecniche di randomizzazione, grazie all'assegnazione casuale dei pazienti al trattamento sperimentale o a quello di controllo, è di assicurare che tutti i fattori prognostici siano equamente distribuiti nei due gruppi di pazienti. Di conseguenza, se lo studio è condotto e analizzato correttamente l'eventuale differenza di esiti tra i due gruppi può essere attribuita all'effetto del trattamento in esame.

A condizionare l'applicabilità clinica di uno studio sperimentale sono, invece, altri fattori: le caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione definite attraverso i criteri di inclusione ed esclusione; la presenza di patologie e trattamenti concomitanti; la disponibilità di strutture e tecnologie sanitarie; il training professionale delle équipe mediche e assistenziali (vedi l'articolo a pagina 34).

L'industria si muove sul terreno ideale

Se si considerano gli obiettivi dell'industria farmaceutica, principale committente e sponsor della ricerca clinica (in Italia ne finanzia oltre l'80 per cento), risulta ovvio che la maggior parte dei trial viene pianificata per dimostrare l'efficacia ideale dei trattamenti. Infatti, questi studi clinici, definiti esplicativi (o explanatory), vengono generalmente condotti su popolazioni selezionate e omogenee, con esclusione dei pazienti complessi (comorbidità, assunzione di più farmaci, età anziana, sesso femminile); spesso l'intervento in studio è confrontato con il placebo; possono essere previsti periodi iniziali di adattamento alla nuova terapia; infine, le competenze e le motivazioni di chi conduce e partecipa a tali sperimentazioni cliniche, oltre che gli standard organizzativi e assistenziali, sono superiori a quelli di chi opera sul campo.

Poiché nella realtà quotidiana gli interventi sanitari vengono influenzati da svariati fattori tra cui il grado di accuratezza diagnostica, l'aderenza dei clinici ai risultati del trial, la compliance dei pazienti, la diffusione delle tecnologie e l'equità nella distribuzione dei servizi sanitari (vedi la tabella 1), gli studi esplicativi non portano prove sufficienti di efficacia reale (o effectiveness).

A tale scopo, sono in molti a invocare gli studi osservazionali (Ray 2002) che, rispetto a quelli randomizzati e controllati, si collocano a un livello inferiore nella gerarchia dei livelli di prova delle raccomandazioni. Se, infatti, è vero che nei primi, purché ben disegnati, i risultati sono molto simili a quelli dei secondi (Benson 2000), è altrettanto documentato che gli studi osservazionali tendono frequentemente a sovrastimare l'entità degli effetti del trattamento (Ioannidis 2001). I trial controllati e randomizzati denominati pragmatici (di cui si riporta un esempio sintetico all'iniziodell'articolo; De Sutter 2002) hanno l'obiettivo di dimostrare se un intervento sanitario di documentata efficacia teorica mantiene la sua

DALL'EFFICACIA TEORICA A QUELLA PRATICA

- **validità interna** (metodologica). Adeguatezza del metodo con cui è impostata la sperimentazione clinica legata a fattori come la randomizzazione, la cecità, la completezza del follow up, l'analisi per intention to treat. E' presupposto dell'**efficacy**, cioè dell'efficacia teorica, degli interventi sanitari.
- **validità esterna** (consistenza, riproducibilità). Grado con cui i risultati di uno studio randomizzato e controllato confermano, o contraddicono, quelli di analoghe sperimentazioni cliniche.
- **applicabilità clinica** (generalizzabilità). Grado con cui l'applicazione dei risultati di uno studio randomizzato e controllato alla popolazione generale (o a particolari sottogruppi di pazienti) produce i medesimi effetti ottenuti nella sperimentazione clinica. E' condizione dell'**effectiveness**, cioè dell'efficacia pratica, degli interventi sanitari.

CONFRONTO TRA LE CARATTERISTICHE DEGLI STUDI ESPLICATIVI E DI QUELLI PRAGMATICI

	esplicativi	pragmatici
obiettivo	efficacia in condizioni ideali	efficacia in condizioni assistenziali reali
popolazione	omogenea	eterogenea
pazienti	esclusi quelli complessi*	tutti
procedura	standardizzata	spesso variabile
condizioni	ideali	pratica assistenziale quotidiana
operatori sanitari	con particolare esperienza	tutti

* comorbidità, assunzione di più farmaci, età anziana, sesso femminile

TABELLA 2

Dove si collocano i singoli trial

La maggior parte delle sperimentazioni cliniche ha una combinazione, in misura variabile, delle caratteristiche degli studi esplicativi e di quelli pragmatici

validità anche in un gruppo eterogeneo di pazienti assistito in condizioni ordinarie. In questo tipo di sperimentazioni l'assegnazione dei pazienti ai gruppi di trattamento avviene sempre in maniera randomizzata, ma i criteri di selezione dei pazienti sono molto ampi, al fine di ottenere un campione quanto più simile alla realtà assistenziale; i pazienti sono inclusi nello studio in base ai sintomi piuttosto che dopo aver ottenuto la certezza diagnostica con strumenti molto accurati; possono essere previsti regimi terapeutici flessibili e i pazienti possono rifiutare l'intervento; infine, le condizioni assistenziali e la formazione degli operatori sanitari sono analoghi a quelli reali. Le differenze tra studi esplicativi e pragmatici (vedi la tabella 2 a pagina 41), studiate tempo fa (Schwartz 1967) restano oggetto di frequenti discussioni in letteratura (MacRae 1989; Charlton 1994; Roland 1998).

In realtà, gli studi esplicativi e quelli pragmatici rappresentano due estremi difficilmente identificabili nella singola sperimentazione clinica, dove generalmente convive una variabile combinazione delle caratteristiche di entrambi (vedi la figura qui sopra). Pertanto, per giudicare l'applicabilità dei risultati degli studi randomizzati e controllati si deve poter verificare quanto la validità interna dello studio (massimizzata in quelli esplicativi) ne comprometta la generalizzabilità, rendendo i risultati artificiosi e inapplicabili.

In conclusione, la pianificazione dei trial pragmatici, i più adatti alla medicina generale(van der Windt 2000), dipende dalla possibilità di condurre una ricerca indipendente. In Italia, qualcuno, anche grazie alla nuova normativa, ha già provato con eccellenti risultati (Collaborative Group of the Primary Prevention Project 2001).

Bibliografia

- Benson K et al. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. N Engl J Med. 2000; 342: 1878.
- Charlton BG. Understanding randomized controlled trials: explanatory or pragmatic? Fam Pract 1994; 11: 243.
- Roland M et al. What are pragmatic trials? BMJ 1998; 316: 285.
- De Sutter AI et al. Does amoxicillin improve outcomes in patients with purulent rhinorrhea? A pragmatic randomized double-blind controlled trial in family practice. J Fam Pract 2002; 51: 317.
- Ioannidis JPA et al. Comparison of evidence of treatment effects in randomized and non-randomized studies. JAMA 2001;286:821.
- Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Lancet 2001; 357: 89.
- MacRae KD. Pragmatic versus explanatory trials. Int J Technol Assess Health Care 1989; 5: 333.
- Ray JG. Evidence in upheaval: incorporating observational data into clinical practice. Arch Intern Med 2002; 162: 249.
- Schwartz D et al. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. J Chron Dis 1967; 20: 637.
- Van der Windt DA et al. Practical aspects of conducting a pragmatic randomised trial in primary care: patient recruitment and outcome assessment. Br J Gen Pract 2000; 50: 371.

FATTA LA LEGGE

Ripartizione di competenze

La Corte costituzionale ha dichiarato l'illegittimità della Legge numero 26 del 2001 con la quale la Regione Marche, con scelta del tutto autonoma, aveva sospeso l'applicazione su tutto il suo territorio dell'elettroshock e la pratica della lobotomia prefrontale e transorbitale.

Di norma, peraltro, non spetta al legislatore stabilire quali siano le pratiche terapeutiche ammesse, con quali limiti e a quali condizioni. Infatti, poiché la pratica dell'arte medica si fonda sulle acquisizioni scientifiche e sperimentali, in continua evoluzione, la regola di fondo in questa materia è costituita dalla responsabilità del medico che, sempre con il consenso del paziente, opera le scelte professionali basandosi sullo stato delle conoscenze disponibili.

Un intervento del legislatore nel merito di terapie a rischio sarebbe possibile solo sulla scorta del parere espresso dalle istituzioni scientifiche nazionali competenti.

Questa sentenza della Corte costituzionale (numero 282 del 2002) ricorda che la pratica terapeutica si pone all'incrocio di due diritti fondamentali del malato: quello di essere curato efficacemente, secondo i canoni della scienza e dell'arte medica, e quello di essere rispettato come persona.

Questi diritti devono essere sempre salvaguardati, non solo attraverso i generali rimedi offerti dall'ordinamento, ma anche con la vigilanza degli ordini professionali sull'osservanza delle regole deontologiche.

In sostanza, si tratta di una sentenza che riconosce l'autonomia della scienza medica e che pone stretti vincoli all'intervento del legislatore nella disciplina delle modalità di cura.

Fumo passivo

Il Tribunale di Milano, con sentenza del primo marzo 2002, ha affermato che sono colpevoli del reato di omicidio colposo coloro che sono preposti, in ambito lavorativo, a mettere in atto strategie per evitare che un soggetto con gravi patologie respiratorie sia costretto a inspirare fumo passivo nel posto di lavoro. Il fumo passivo è stato quindi riconosciuto come causa dell'evento mortale che si sarebbe potuto evitare con il trasferimento in altro ufficio del lavoratore a rischio o con l'utilizzo di strumenti per migliorare la qualità dell'aria.

La battaglia contro i danni del fumo passivo trova una prima risposta positiva in ambito giudiziario, anche se non è facile riscontrare il nesso di causalità tra il decesso e l'inspirazione di aria viziata.

(a cura di Sergio Fucci)