

Orientarsi in salute e sanità per fare scelte consapevoli

LA DISPENSA



PROGETTO PARTECIPASALUTE



Realizzato con il sostegno di

COMPAGNIA
di San Paolo

Settembre 2008
ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE “MARIO NEGRI”, MILANO

Nessuna parte di questo manuale può essere riprodotta o trasmessa sotto ogni forma e con qualsiasi mezzo – elettronico, meccanico, inclusa la fotocopiatura, la registrazione e ogni altra forma o sistema d’archiviazione e recupero – senza l’autorizzazione a utilizzare i contenuti dell’opera originali.

Le richieste d’autorizzazione alla riproduzione o alla citazione del materiale contenuto in questo manuale devono essere inviate a:
Dr.ssa Paola Mosconi
Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri”
Via La Masa 19, 20156 Milano – e-mail: mosconi@marionegri.it

Come nasce questa dispensa

Il corso per rappresentanti di associazioni di cittadini e pazienti organizzato ogni anno da *Partecipasalute* può contare ora su una dispensa che ne presenta i principali contenuti: dalla sperimentazione clinica all'informazione in medicina e sanità; dall'incertezza ai conflitti di interesse, ai comitati etici; da come funzionano le agenzie regolatorie dei farmaci al mondo dell'associazionismo in ambito sanitario.

La dispensa è cresciuta di anno in anno insieme ai diversi protagonisti dei corsi: scritta per buona parte dai docenti stessi, in una prima versione è stata "sperimentata" all'interno del corso del 2007 e quindi modificata in base alle indicazioni e le esigenze emerse tra quei fruitori.

Ogni capitolo, inoltre, è stato rivisto da almeno un rappresentante di associazione o componente laico di comitato etico.

I contenuti della dispensa offrono un quadro generale dei vari temi che verranno approfonditi durante il corso attraverso incontri con esperti, discussioni e lavori di gruppo.

AUTORI

- Giovanni Apolone, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
- Luca Carra, Agenzia di editoria scientifica Zadig, Milano
- Sergio Cima, Agenzia di editoria scientifica Zadig, Milano
- Cinzia Colombo, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
- Alessandro Liberati, Centro Cochrane Italiano; Università degli studi di Modena e Reggio Emilia
- Gaia Marsico, Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro (Chieti)
- Paola Mosconi, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
- Monica Oldani, Agenzia di editoria scientifica Zadig, Milano
- Vanna Pistotti, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
- Eugenio Santoro, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
- Roberto Satolli, Agenzia di editoria scientifica Zadig, Milano

REVISORI

- Ines Benedetti, AILS Associazione italiana lotta alla sclerodermia, Milano
- Ilaria Carretta, Comitato etico Ospedale San Raffaele, Milano
- Maria Gloria De Bernardo, Comitato etico Azienda ospedaliera, Verona
- Maria Di Ottavio, Associazione Attivecomeprima, Milano
- Alberto Fontana, Unione italiana lotta alla distrofia muscolare (UILDM), Padova
- Carmela Mandas, FDG Federazione diabete giovanile, Cagliari
- Annalisa Marzot, Comitato etico ASL 9, Grosseto
- Marisa Monari, Associazione ADOCM Crisalide, Rimini
- Silvia Nidasio, MOVI Movimento di volontariato italiano, Fed. Lombardia, Milano
- Rosita Orlandi, Comitato etico indipendente Policlinico di Bari
- Pierluigi Pennati, ASNPV Associazione Nazionale Psoriasi e Vitiligene Onlus, Milano
- Dafne Rossi, Associazione Serena, Siena
- Roberto Trefiletti, Federconsumatori Lombardia, Milano
- Luisa Villa, Altroconsumo, Milano
- Adele Zuccolini, Comitato etico Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia

L'ABC della ricerca clinica

Monica Oldani

Revisori: Marisa Monari, Adele Zuccolini

L'incertezza della medicina

**La conoscenza
procede
per tentativi
ed errori**

«La storia della scienza è lastricata di teorie abbandonate che erano state un tempo proclamate assolutamente evidenti» ha affermato il filosofo tedesco Karl Popper, analizzando l'evoluzione dei concetti scientifici. L'immagine non deve né stupire né scoraggiare: da sempre la costruzione della conoscenza procede per acquisizioni graduali, che spesso sono il risultato di una successione di tentativi ed errori e che portano alla revisione, a volte parziale a volte totale, di convinzioni precedentemente accreditate.

Questa, oltre che la storia della scienza in generale, è anche la storia della medicina. La medicina moderna ha raggiunto traguardi importanti, contribuendo a migliorare la salute degli individui. I trattamenti sanitari, insieme hanno aumentato l'aspettativa di vita degli uomini e migliorato la qualità della vita di chi è affetto, per esempio, da malattie croniche. Tuttavia viene spesso negata una sua dimensione imprescindibile e a lungo dissimulata: quella dell'incertezza. Lo stesso Ippocrate, che è considerato il padre fondatore della medicina, ben conosceva la difficoltà di giudizio, l'ingannevolezza dell'esperienza e la possibilità di errore nell'esercizio della professione.

**Il principio
di autorità**

Fino a un'epoca non lontana la scienza medica si è data un gran da fare per confezionarsi una facciata di infallibilità, sopperendo spesso alla mancanza di conoscenze o di spiegazioni con il principio di autorità. Per secoli, l'ovvio ascendente del sapere che guarisce, l'indiscussa autorevolezza di chi lo pratica e la tenacia delle credenze consolidate hanno lasciato ben poco spazio al dubbio, o quantomeno alla sua espressione.

Eppure, la storia stessa della scienza insegna che l'investigazione delle aree di incertezza ha sempre rivestito un ruolo primario nelle conquiste di conoscenza, che spesso hanno avuto come motore primo il sano scetticismo di qualche studioso nei confronti delle nozioni "inconfutabili" del suo tempo e la sua propensione a metterle alla prova.

Le dimensioni dell'incertezza

Può sembrare paradossale che la concezione dell'incertezza come componente legittima della medicina si sia andata delineando in modo sempre più preciso via via che nella scienza in generale e in quella medica in particolare è cresciuto il ritmo di produzione di nuove scoperte e delle relative applicazioni. Il motivo è che spesso le nuove acquisizioni giungono a rettificare quelle immediatamente precedenti e le promesse di soluzioni (diagnosi, cure) definitivamente sicure ed efficaci vengono spesso rapidamente ridimensionate. Sono proprio l'accelerazione del sapere e l'incalzante susseguirsi delle esperienze a mettere in guardia verso le concezioni date (e pubblicizzate) troppo presto per assodate. Oggi nella scienza lo scenario dell'incertezza è articolato tanto quanto quello della conoscenza, e nella medicina si ammette che esistono molteplici zone di indeterminatezza e di imperfezione.

**I limiti
della conoscenza
medica**

A un livello generale vi è l'incertezza che dipende dai limiti propri della conoscenza medica corrente: si tratta di un'incertezza collettiva, che giustifica l'esistenza di quesiti ai quali nessun medico, per quanto esperto e aggiornato, può dare, in un dato momento, risposta. A livello individuale vi è l'incertezza che deriva dall'impossibilità per il singolo di padroneggiare tutto il sapere esistente e raggiungibile, sia per i limiti umani nella capacità di accumulare informazioni sia per le opportunità non uguali per tutti e dappertutto di accedere ai diversi tipi di informazioni. A questa va aggiunta l'incertezza che deriva dalla componen-

te di soggettività sempre presente nei processi decisionali e nelle scelte operate di conseguenza.

Come se non bastasse, qualsiasi innovazione della medicina, dalla nuova tecnica diagnostica al nuovo farmaco, si misura, al momento del suo ingresso nella pratica clinica, con un'ulteriore fonte di incertezza, che ha origine dalla complessità dei sistemi ai quali si applica: anche una conoscenza teorica di ottimo livello non può comprendere tutta la variabilità del mondo reale ed è, quindi, inevitabilmente esposta a esiti imprevedibili quando venga messa alla prova.

**L'influenza
dei risvolti sociali
e culturali**

Per finire, nel contesto della cultura medico-scientifica attuale si vanno consolidando nuovi tipi di incertezza riguardo alla validità degli interventi curativi. Buona parte dei dubbi posti da alcuni recenti progressi scientifici e tecnici (si pensi per esempio al trapianto di organi, alla diagnosi genetica, alla fecondazione artificiale) non possono essere misurati semplicemente con i parametri, sia teorici sia pratici, della singola disciplina alla quale sono pertinenti, perché richiedono una serie di valutazioni che vanno al di là del sapere specialistico e riguardano, piuttosto, le implicazioni culturali e i risvolti sociali degli interventi stessi. I concetti di benessere, qualità di vita, rischio o prevenzione toccano più da vicino la dimensione etica della salute, davanti alla quale all'incertezza che dipende dalla quantità e dalla qualità delle informazioni tecniche disponibili si aggiunge l'incertezza relativa all'impatto degli atti medici sull'esistenza delle persone e delle collettività.

D'altra parte, oggi l'incertezza della medicina non tocca più soltanto chi la pratica ma anche chi la "subisce". Il tramonto del modello paternalista-autoritario e l'affermarsi di un rapporto medico-paziente basato sulla partecipazione consapevole di quest'ultimo alle decisioni che lo riguardano – concretizzatasi formalmente nella prassi del consenso informato – mette tutti a parte del fatto che la medicina non è una scienza esatta e che anche in qualità di fruitori si devono operare delle scelte, assumersene le responsabilità e affrontarne i rischi.

La medicina sperimentale

La scoperta di nuovi trattamenti si accompagna a incertezze relative agli effetti e all'efficacia. Per compensare il più possibile l'indeterminatezza, diminuire il margine di imprevedibilità, ridurre al minimo la frequenza degli errori e la gravità dei relativi esiti, è necessario valutare i nuovi trattamenti attraverso sperimentazioni corrette e rigorose.

**Dall'esperienza
del singolo
medico
al confronto
delle esperienze**

A spingere verso la ricerca di metodi di verifica a cui sottoporre gli interventi medici sono stati storicamente, a partire dal XVIII secolo, due fenomeni strettamente legati: le scoperte e gli avanzamenti tecnologici della chimica davano avvio alla produzione di sempre più numerose sostanze dotate di effetti farmacologici e, quindi, di presunti poteri curativi; queste sostanze, utilizzate ancora secondo criteri del tutto pragmatici, basati il più delle volte sul "sentito dire" o sul "verbo" di qualche notevole dell'arte medica, rivelavano via via di possedere qualità diverse da quelle attese e propagandate, oppure di avere, accanto alle proprietà terapeutiche, anche il potere di produrre danni più o meno gravi.

Del resto, i criteri in base ai quali tradizionalmente si ricorreva a un certo composto piuttosto che a un altro derivavano o dalle nozioni accreditate dall'uso popolare o, nel migliore dei casi, dalle esperienze precedenti del singolo curante. L'idea di far tesoro delle osservazioni fatte sul campo era in linea di principio buona, e conduceva a un modo di procedere, empirico e induttivo, che è anche il fondamento del metodo scientifico moderno. Il problema, allora, era che le esperienze del singolo medico passavano al vaglio della sua sola interpretazione e raramente le esperienze personali venivano messe a confronto con quelle di altri. L'altra caratteristica della condotta clinica del periodo pre sperimentale è che, in mancanza di nozioni precise sull'efficacia delle diverse cure, esse venivano molto spesso utilizzate tutte insieme, in combinazioni che sembravano ispirate più al principio *melius abundare quam deficere* (meglio abbondare che scarseggiare) che non a una conoscenza delle associazioni farmacologiche.

I pionieri del confronto

L'idea di confrontare in modo sistematico diversi trattamenti per avere prove oggettive della loro efficacia balenò con anticipo rispetto allo sviluppo della sperimentazione clinica nella mente di un paio di medici particolarmente illuminati.

Il primo, in ordine di tempo, fu **James Lind**, un medico della Marina inglese, il quale si mise d'impegno per trovare il modo di proteggere i suoi marinai dallo scorbuto, una malattia di origine allora sconosciuta che inevitabilmente colpiva il personale di bordo durante le traversate di lunga durata sulle rotte oceaniche, annientandone le forze con una progressione sintomatologica caratterizzata da astenia, irritabilità, perdita di peso, dolori muscolari e articolari, rigonfiamento delle gengive, alterazioni delle unghie, emorragie sottocutanee. Era il 1747 quando a Lind, imbarcato sulla Salisbry, venne in mente di provare gli effetti di sei diverse integrazioni dietetiche, confrontandole in un gruppo selezionato di dodici marinai colpiti dai classici sintomi, che suddivise in sei coppie.

Senza saperlo, Lind attuò per la prima volta nella storia quello che oggi chiameremmo uno studio clinico controllato, pervenendo, oltretutto, a un risultato esemplare: dei sei "ricostituenti" che aveva somministrato separatamente alle sei diverse coppie di marinai, uno solo, consistente in una porzione giornaliera di agrumi, era stato in grado di far regredire i sintomi dello scorbuto. Lind aveva dimostrato che nella pratica clinica si poteva smettere di lasciare tutto al caso e all'improvvisazione e si poteva invece procedere secondo criteri razionali. Non aveva la più pallida idea del perché arance e limoni si fossero distinti per efficacia dai beveroni somministrati in alternativa: non poteva immaginare che andassero a compensare una carenza di vitamina C legata al suo insufficiente apporto con i cibi disponibili durante le navigazioni, visto che mancavano ancora più di centocinquanta anni alla scoperta e alla caratterizzazione biochimica delle vitamine.

Tuttavia, pur rimanendo all'oscuro dei meccanismi che davano luogo agli effetti osservati, Lind aveva innanzi-

tutto trovato una cura per una malattia capace di mettere al tappeto interi equipaggi e, in secondo luogo, aveva per primo praticato il metodo sperimentale, aprendo la strada alla verifica controllata dei trattamenti medici. Anche se per lungo tempo sia la validità del rimedio da lui collaudato sia il valore scientifico del suo modo di procedere non ricevettero l'attenzione che meritavano: prima che la Marina di Sua Maestà Britannica decidesse di imbarcare sulle sue navi scorte di agrumi destinate ai marinai ci volle un altro mezzo secolo e prima che si riconsiderasse l'esperimento di Lind alla luce delle sue implicazioni per la metodologia della ricerca clinica ce ne vollero quasi due.

Sorte simile spettò circa cent'anni dopo al medico ungherese **Ignaz Philipp Semmelweis**. Prendendo servizio presso la prima clinica ostetrica di Vienna, si accorse che nel reparto dove prestavano la loro opera gli studenti di medicina le puerpere morivano per una grave quanto misteriosa setticemia, molto più spesso che in quello frequentato solo dalle levatrici; sospettando che a far ammalare le giovani mamme fossero proprio gli studenti, che svolgevano anche le esercitazioni necroscopiche e passavano dal tavolo anatomico alla sala parto senza lavarsi accuratamente le mani, li convinse a disinfettarsele con una soluzione di cloruro di calcio dopo ogni autopsia, ottenendo in breve tempo una riduzione della mortalità delle partorienti dal 12 al 2 per cento. Fatta eccezione per la gratitudine delle donne che si erano salvate (oltre 400 in soli tre anni), Semmelweis ricevette scarsissima considerazione dai colleghi, i quali gli riservarono, anzi, manifestazioni di ostilità e contestazioni tali che finirono per emarginarlo dalla professione. Anche se li chiamava "particelle cadaveriche" e non batteri – in mancanza, nel 1847, di conoscenze sulle infezioni – Semmelweis aveva scoperto gli agenti causali della funesta febbre puerperale e vi aveva trovato un rimedio, operando, proprio come Lind, un confronto controllato tra approcci diversi: l'assenza di precauzioni igieniche prima, la disinfezione poi.

Quello che non era ancora stato concepito, praticamente, era il modo di procedere per confronto delle diverse esperienze, che avrebbe consentito di definire la reale efficacia degli interventi medici mettendoli a paragone gli uni con gli altri. Per la costruzione di un impianto metodologico adatto a fornire verifiche attendibili dei diversi approcci terapeutici – principalmente delle ormai numerose sostanze farmacologiche disponibili – e perché la tutela dei malati in quanto destinatari degli stessi diventasse una priorità della medicina, si dovette, però, attendere fino quasi alla metà del Novecento.

La nascita della sperimentazione clinica

Nel corso del XX secolo si sono realizzati i maggiori sviluppi nella verifica sperimentale dei farmaci, con la formulazione di metodi che, pur non potendo aspirare alla perfezione – obiettivo utopistico se si tiene conto del margine di incertezza legato alla complessità con cui si confrontano –, riescono a dare garanzie sicuramente molto migliori che in passato.

Il tema della sicurezza

Nei due secoli precedenti erano entrati in circolazione composti terapeutici la cui efficacia e sicurezza, non testate preventivamente in modo sistematico e affidabile, erano state inevitabilmente messe alla prova sul campo, sostanzialmente sulla pelle dei pazienti. Spesso con effetti imprevisti e indesiderati anche gravi.

Il tema della sicurezza fu quindi il primo a essere affrontato, negli Stati Uniti alla fine degli anni Trenta, con un provvedimento che per la prima volta nella sto-

ria dei medicinali aveva la funzione di tutelare i malati dagli eventuali danni connessi con il loro impiego (*Federal Food, Drug and Cosmetic Act*).

**Gli studi
che verificano
l'efficacia**

Alla fine degli anni Quaranta, però, si incominciarono a fare le prime mosse anche sul fronte dell'efficacia, definendo un metodo che consentiva di mettere a confronto caso per caso trattamenti diversi, in modo sistematico, attendibile e riproducibile.

**Assegnare
a caso**

Nel 1948 il prestigioso *British Medical Journal* pubblicò i risultati del primo studio controllato e randomizzato - vale a dire uno studio effettuato crismi secondo i principi della sperimentazione clinica moderna - sugli effetti terapeutici di un farmaco. Il farmaco era la streptomina, un antibiotico che in base alle osservazioni sui batteri faceva ben sperare per la cura della tubercolosi. In quello studio, condotto dal Medical Research Council britannico, fu applicato per la prima volta il metodo della randomizzazione, che consiste nel suddividere i partecipanti in un gruppo sperimentale (sottoposto al trattamento da testare) e un gruppo di controllo (sottoposto a un intervento di confronto) secondo un criterio casuale (il termine *random* in inglese significa a caso). Fino ad allora la comparazione di trattamenti diversi era stata esposta alla possibilità di distorsioni che potevano inficiarne i risultati: erano sempre stati gli sperimentatori, infatti, a decidere a quali soggetti somministrare un certo farmaco e a quali, invece, la sua controparte, con il rischio che la selezione avvenisse, magari anche per scelte fatte in buona fede, secondo criteri non del tutto imparziali. Con il campionamento randomizzato, invece, si introduceva il caso come arbitro assoluto a garanzia dell'uniformità, e pertanto della confrontabilità, dei diversi gruppi di soggetti, partendo dal presupposto che, siccome non si può mai ottenere una totale identità di caratteristiche tra i pazienti da studiare, solo assegnandoli per sorte al gruppo sperimentale piuttosto che a quello di controllo si ha la possibilità di trovare una quota simile di diversità in tutti e due.

**Confrontare
in cieco**

Nella stessa sperimentazione venne introdotto anche un altro principio metodologico divenuto poi un requisito essenziale per garantire la qualità degli studi clinici: quello della cecità, ovvero della necessità di tenere i soggetti sperimentali e in certi casi anche gli sperimentatori all'oscuro dell'opzione terapeutica che stavano utilizzando, per evitare che le loro aspettative verso i diversi farmaci messi a confronto possano influenzare la percezione che entrambi hanno dei relativi effetti.

Nello studio sulla streptomina, per esempio, neppure i radiologi incaricati di valutare i cambiamenti del quadro polmonare dei malati di tubercolosi partecipanti furono messi a conoscenza del trattamento abbinato a ciascuna delle lastre del torace che esaminavano.

Il placebo

Negli anni Cinquanta fece la sua comparsa la terza grande innovazione della ricerca clinica sui farmaci: l'utilizzo di placebo, cioè di sostanze prive di qualsiasi azione farmacologica da mettere a confronto con i veri trattamenti. L'idea nacque dal sospetto che l'efficacia di alcuni trattamenti non derivasse tanto dai loro oggettivi effetti farmacologici quanto da fattori soggettivi che avevano a che fare con le speranze che i pazienti riponevano in una certa cura, con il potere di convincimento che i medici esercitavano nel prescriverla e, in generale, con l'effetto di rassicurazione che l'intervento terapeutico, qualunque esso fosse, esercitava su entrambi - come se l'idea stessa di "fare qualcosa" fosse di per sé curativa, indipendentemente dalle proprietà specifiche della cura scelta. Si tratta, ovviamente, di fattori che entrano in gioco senza la consapevolezza di chi li anima, e che, pertanto, sono difficilmente controllabili. A meno che non si decida, al contrario, di sfruttarli ad hoc. Nella sperimentazione clinica il placebo viene infatti utilizzato perché faccia da termine di paragone neutro di trattamenti di cui si voglia identificare la reale utilità, in modo da scoprire i casi in cui miglioramenti e guarigioni dipendono semplicemente dall'atto terapeutico e non dai processi biochimici attivati nell'organismo da uno specifico medicinale.

Placebo: una bugia per svelare la verità

Il placebo è un trattamento inerte, che viene messo a confronto con quello sperimentale per chiarire se gli effetti di quest'ultimo siano davvero dovuti alle sue prerogative specifiche (se si tratta di un farmaco alla sua azione farmacologica) oppure a qualche altro fattore del tutto indipendente.

Nel primo caso solo il trattamento sperimentale si rivelerà efficace mentre il placebo non migliorerà affatto, o al massimo di poco, le condizioni dei pazienti; nel secondo caso sia il trattamento sperimentale sia il placebo risulteranno efficaci più o meno allo stesso modo.

I benefici prodotti da un trattamento inerte sono compresi sotto il nome di effetto placebo e si ritiene siano riconducibili a fattori di natura psicologica che entrano in gioco nel momento in cui una persona viene "presa in cura". Questi fattori sono strettamente legati non solo alle caratteristiche personali del malato ma anche alla qualità del rapporto che ha con il suo medico.

Di questo contributo squisitamente mentale al loro benessere gli interessati non sono in genere consapevoli; anzi, il "trucco" funziona proprio perché non è manifesto. Per questo motivo è necessario che la somministrazione del placebo nel corso di una sperimentazione avvenga "in cie-

co", cioè all'insaputa dei soggetti coinvolti: ciascuno di essi verrà informato del fatto di partecipare a uno studio che prevede il controllo di un trattamento sperimentale con placebo, ma non saprà a quale dei due trattamenti (sperimentale o placebo) è destinato.

L'utilizzo di placebo nella ricerca clinica pone, però, questioni etiche di rilievo, perché dare come controllo una sostanza inerte durante la sperimentazione di un nuovo trattamento significa che, se quest'ultimo è davvero efficace, per tutta la durata dello studio solo metà dei pazienti ne avrà tratto beneficio, mentre l'altra metà (quella del gruppo di controllo) avrà assunto pillole finte.

Affinché l'utilità scientifica del placebo non si traduca in una sottrazione di cure, attualmente tutte le normative di etica della ricerca raccomandano che il ricorso al placebo sia limitato a due solicasi: innanzi tutto quelli in cui, oltre al trattamento da sperimentare, non esista un'alternativa terapeutica di comprovata efficacia per la stessa malattia; quindi ai casi in cui il farmaco disponibile, al quale bisognerebbe rinunciare a favore del placebo, sia solo un sintomatico per disturbi non gravi (cosicché rinunciarvi non comporti conseguenze pesanti per la salute dei pazienti).

La scoperta dell'effetto placebo

Negli anni Sessanta l'effetto placebo dimostrò le sue potenzialità nell'ambito della ricerca clinica in uno studio che oggi, alla luce dei principi etici introdotti nei canoni della sperimentazione clinica, verrebbe considerato inopportuno, ma che all'epoca ebbe l'effetto di una rivelazione; tanto più che l'intervento terapeutico di cui si smascherò la totale inutilità era un intervento chirurgico. Caldeggiato dal suo ideatore, il chirurgo italiano Giuseppe Gucci, un intervento di legatura delle arterie mammarie, fatto allo scopo di deviare il sangue in quelle coronarie per compensare l'ischemia cardiaca e prevenire gli attacchi di angina pectoris, suscitò una tale perplessità in un collega statunitense che questi decise di verificarne l'efficacia rispetto a un placebo. Fu così che una ventina di americani che soffrivano di attacchi anginosi entrò nella sperimentazione e venne sottoposta per metà all'intervento di legatura dei vasi mammari e per l'altra metà a un finto intervento, in cui fu praticata soltanto un'incisione superficiale sul torace subito suturata. Alla fine, di identico i malati dei due gruppi avevano solo la cicatrice e la convinzione di avere subito l'intervento "italiano"; eppure, tutti avvertirono lo stesso miglioramento dei sintomi.

L'obiezione che si può avanzare a un esperimento del genere è scontata: è stato giusto sottoporre le dieci persone del gruppo di controllo a un intervento chirurgico fasullo? Per quanto superficiale, l'intervento placebo non era come

acqua di rose: comportava fare un'anestesia generale, con i rischi connessi; impegnava l'organismo nel processo di riparazione della ferita, con la possibilità di complicanze infettive e reazioni infiammatorie; lasciava una cicatrice, con il relativo danno estetico. Tutto questo solo per sbugiardarne un altro, che si faceva passare per serio e invece era inutile. Il guadagno fu sicuramente considerevole per la scienza e per i pazienti anginosi a venire - ai quali nessuno più propose la legatura delle arterie mammarie - ma assolutamente nullo per quei dieci che si erano sottoposti fiduciosi all'esperimento: avevano rischiato di non ottenere la cura migliore nel caso in cui il vero intervento si fosse rivelato valido ed erano stati, per di più, imbrogliati. E' vero che dopo si erano sentiti meglio, ma per suggestionarli fino a quel punto forse si sarebbero potuti trovare sistemi meno invasivi!

Oggi, il ricorso al placebo nella ricerca clinica è rigidamente subordinato a considerazioni che di volta in volta tengono conto delle sue implicazioni etiche, vale a dire del diritto dei malati a ottenere sempre e comunque la migliore assistenza che le cognizioni medico-scientifiche consentono. Ma lunga è stata la strada per arrivare a salvaguardare i pazienti, e in particolare quelli che entrano a far parte di studi sperimentali, dalla possibilità di essere "usati" nei modi un po' troppo disinvolti che, in nome della ricerca, si sono per molto tempo adottati.

Prove di sicurezza dei farmaci

Danni alla salute provocati da farmaci

La lista dei rimedi e farmaci resisi responsabili di incidenti isolati o estesi danni alla salute pubblica perché messi in circolazione senza sufficienti verifiche della loro efficacia e sicurezza è lunga. Ma tra tutti, almeno un caso può essere qui ricordato; non perché sia stato il più importante né l'ultimo della serie, ma perché aprì la strada sia all'enunciazione rigorosa del metodo sperimentale sia alla costruzione di un sistema normativo preposto alla tutela dei pazienti. Nel 1937, negli Stati Uniti, un composto a base di sulfamidici fece un centinaio di vittime perché conteneva un solvente, il glicol-dietilene, di cui non era stata presa in considerazione la tossicità.

A seguito di quell'incidente, negli Stati Uniti fu adottato il *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* (1938) con il quale si stabiliva che per ogni nuovo prodotto venissero presentate prove della sua sicurezza, assegnando alla Food and Drug Administration, l'autorità nazionale preposta all'autorizzazione della commercializzazione dei farmaci, il compito di prendere visione delle suddette prove prima di accordarne l'immissione sul mercato.

Il Codice di Norimberga

Pochi anni dopo, a breve distanza dalla fine della Seconda guerra mondiale, la scoperta delle atrocità perpetrate a scopo di ricerca, ma senza scrupoli di sorta, dai medici nazisti sui prigionieri dei campi di concentramento (e anche sui malati psichiatrici e sui cosiddetti "ritardati" mentali) ispirò il primo codice deontologico della storia che si sia preoccupato di fissare per la sperimentazione sull'uomo una serie di norme a difesa dei soggetti che vi si sottopongono. Il *Codice di Norimberga* (1946), come fu chiamato dal nome del Tribunale militare incaricato di giudicare e punire i crimini di guerra, compresi quelli passati sotto l'egida della scienza, conteneva anche una prescrizione estremamente innovativa, divenuta poi un principio imprescindibile degli studi clinici: quella di ottenere dai partecipanti un esplicito consenso a procedere. Naturalmente, il contenuto di una qualsiasi ricerca non doveva essere accettata dai candidati a parteciparvi senza che fossero loro fornite informazioni precise, e il loro consenso doveva essere basato sulla consapevolezza dei vantaggi e dei rischi ai quali potevano andare incontro: si doveva cioè trattare, secondo la definizione passata in uso, di un "consenso informato".

Veniva così stabilito l'obbligo inderogabile per i ricercatori di rendere consapevoli i soggetti dei loro esperimenti sugli interventi ai quali intendevano sottoporli, sulle relative implicazioni per la loro salute e sugli scopi degli esperimenti stessi, e di espletare questa parte informativa rigorosamente prima di chiederne il consenso. Fu un primo passo, al quale ne fecero seguito diversi altri, andando via via a perfezionare un sistema di tutela che, a più riprese, dimostrava di non essere mai abbastanza avveduto. Molti dei provvedimenti relativi alla ricerca clinica, e a quella sui farmaci in particolare, che si susseguirono nella seconda metà del secolo scorso nacquero, infatti, in risposta ad avvenimenti molto gravi.

Il Codice di Norimberga

1. Il consenso volontario del soggetto umano è assolutamente essenziale. Ciò significa che la persona in questione deve avere capacità legale di dare consenso, deve essere in grado di esercitare il libero arbitrio senza l'intervento di alcun elemento coercitivo, inganno, costrizione, falsità o altre forme di imposizione o violenza; deve avere sufficiente conoscenza e comprensione degli elementi della situazione in cui è coinvolto, tali da metterlo in posizione di prendere una decisione cosciente e illuminata.
2. L'esperimento dovrà essere tale da fornire risultati utili al bene della società e non altrimenti ricavabili con mezzi o metodi di studio; la natura dell'esperimento non dovrà essere né casuale né senza scopo.
3. L'esperimento dovrà essere impostato e basato sui risultati delle sperimentazioni su animali e sulla conoscenza della storia naturale del morbo o di altri problemi allo studio, cosicché risultati antecedenti giustifichino lo svolgersi dell'esperimento.
4. L'esperimento dovrà essere condotto in modo tale da evitare ogni sofferenza o lesione fisica o mentale che non sia necessaria.
5. Non si dovranno condurre esperimenti ove vi sia già a priori ragione di credere che possano sopravvenire la morte

o un'infermità invalidante, eccetto forse quegli esperimenti in cui il medico sperimentatore si presta come soggetto.

6. Il grado di rischio da correre non dovrà oltrepassare quello determinato dalla rilevanza umanitaria del problema che l'esperimento dovrebbe risolvere.

7. Si dovrà effettuare una preparazione particolare, e particolari attenzioni dovranno essere usate al fine di mettere al riparo il soggetto dell'esperimento da possibilità anche remote di lesione, invalidità o morte.

8. L'esperimento dovrà essere condotto solo da persone scientificamente qualificate. Sarà richiesto il più alto grado di capacità e attenzione in tutte le fasi dell'esperimento a coloro che lo conducono o vi sono comunque coinvolti.

9. Nel corso dell'esperimento il soggetto umano dovrà avere la libera facoltà di porre fine a esso se ha raggiunto uno stato fisico o mentale per cui gli sembra impossibile continuarlo.

10. Durante l'esperimento lo scienziato responsabile deve essere pronto a interromperlo in qualunque momento se è indotto a credere in buona fede, dopo una ponderata riflessione con tutte le sue facoltà, che la continuazione dell'esperimento comporterebbe probabilmente lesioni, invalidità o morte per il soggetto umano.

La legge Harris-Kefauver

Dopo il drammatico caso dell'utilizzo di talidomide, la cui sperimentazione preliminare non era stata abbastanza accurata da metterne in luce gli effetti teratogeni (cioè la capacità di provocare malformazioni fetali), nel 1962 gli Stati Uniti – che tra l'altro non avevano mai autorizzato al loro interno la commercializza-

zione di quel farmaco – emanarono un emendamento al *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* del 1938, che decretava quale sarebbe stato da quel momento l'iter sperimentale che ogni nuovo farmaco doveva percorrere per arrivare all'immissione sul mercato. L'emendamento, conosciuto come legge Harris-Kefauver, stabiliva che, per ottenere tale autorizzazione, il prodotto dovesse subire quattro livelli successivi di verifica, dalla fase 0 alla fase 3, passando attraverso lo studio delle sue caratteristiche chimiche in laboratorio, la sperimentazione negli animali e infine l'applicazione nell'uomo, che prima sarebbe dovuta avvenire in volontari sani e poi in gruppi di pazienti affetti dalla malattia che era destinato a curare. L'anno successivo, l'Investigational New Drug decideva che le industrie farmaceutiche avevano il dovere di provare la sicurezza e l'efficacia dei composti per i quali intendevano chiedere l'approvazione alla Food and Drug Administration e di designare il ricercatore responsabile di quelle prove.

Ai vecchi farmaci, ormai in circolazione da anni senza essere passati al vaglio delle nuove norme, pensò il DESI: *Drug Efficacy Study Implementation* del 1968, un programma avviato sempre dalla Food and Drug Administration statunitense, che aveva il compito di definire, per ogni prodotto già in commercio prima del 1962, se era efficace o inefficace oppure necessitava di ulteriori studi.

Il protocollo di sperimentazione deve essere sottoposto a un comitato etico

Un elemento ancora più innovativo fu apportato dalla *Dichiarazione di Helsinki*, il documento sui principi etici per la ricerca medica concordato dall'Associazione medica mondiale nel 1964, nel quale, oltre a ridefinire in dettaglio il principio del consenso informato, si sancisce che “il disegno e l'esecuzione di ogni procedura sperimentale che coinvolga soggetti umani devono essere chiaramente descritti in un protocollo di sperimentazione”; protocollo da sottoporre, prima della sua messa in opera, all'esame e all'approvazione di un “comitato etico di revisione appositamente istituito, che deve essere indipendente dal ricercatore, dallo sponsor e da qualsiasi altro tipo di indebita influenza”. Ai comitati etici indipendenti, come furono da allora in poi denominati, sarebbe spettato il compito di valutare la validità scientifica delle singole ricerche e la conformità alle normative degli Stati in cui si sarebbero svolte, con l'unico interesse di salvaguardarne i cittadini da eventuali rischi. Nonostante decaloghi e dichiarazioni, continuarono a emergere esempi di ricerche condotte in modo “selvaggio” o per lo meno discutibili sul piano etico, rendendo obbligatorio aggiustare il tiro della tutela con nuovi strumenti.

Gli anni che seguirono la *Dichiarazione di Helsinki* videro, in effetti, la nascita di una serie di provvedimenti e di emendamenti alle normative in vigore, che portarono a perfezionare gli strumenti di difesa dei diritti dei soggetti sperimentali, e più in generale dei malati, e a precisare le funzioni e le caratteristiche che i comitati indipendenti di controllo, o Institutional review board, come furono ribattezzati nel 1971 dalla Food and Drug Administration, dovevano possedere.

Nascono norme comuni a vari stati per regolamentare gli studi clinici

Nel 1982 vide la luce la prima edizione delle *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*, elaborate dal Council for International Organizations of Medical Sciences in collaborazione con l'Organizzazione mondiale della sanità, e nel 1990 si raggiunse, con la *International Conference on Harmonization*, un accordo tra le principali industrie farmaceutiche e le agenzie governative dei farmaci di Europa, Giappone e Stati Uniti affinché gli studi clinici incominciassero a essere condotti nei diversi Stati secondo norme comuni, onde evitare che farmaci approvati per la vendita in un Paese non potessero entrare in commercio in un altro.

In conformità con il principio di unificare i criteri per la ricerca clinica, l'anno successivo arrivarono le indicazioni di *Good Clinical Practice* (Norme di buona pratica clinica), via via recepite dalle singole legislazioni nazionali, finalizzate a promuovere la qualità della ricerca clinica, utilizzando al meglio le risorse disponibili, e a garantire la sicurezza dei soggetti partecipanti. In esse si ribadiva il ruolo dei comitati etici indipendenti, quale principale strumento applicativo di norme in questione. Ruolo che venne puntualizzato nel 2000 anche dall'Organizzazione mondiale della sanità attraverso l'emanazione delle *WHO Operatio-*

nal Guidelines for Ethics Committees That Review Biomedical Research, dove è richiamata la necessità di stabilire per i comitati etici procedure che “assicurino la coerenza e facilitino la cooperazione”.

Anche se le acquisizioni fondamentali sono state raggiunte e formalizzate in documenti che sono tuttora considerati le sue pietre miliari, come la *Dichiarazione di Helsinki* o le *Norme di buona pratica clinica*, la regolamentazione della ricerca clinica continua la sua evoluzione, per esempio attraverso continui aggiornamenti e revisioni di quei documenti. Né si è interrotta, purtroppo, la tradizione degli errori e degli imprevisti in cui di tanto in tanto la ricerca incappa. Nella storia, anche recente, non mancano i casi di trattamenti banditi dai repertori terapeutici o di cui sono state ridimensionate le indicazioni perché non erano stati valutati abbastanza a fondo prima di essere messi in vendita oppure perché hanno rivelato effetti indesiderati che nel contesto un po' troppo “ideale” degli studi sperimentali non erano emersi.

Per questo motivo la ricerca clinica deve continuare a fare i conti con quella quota di incertezza che le è connaturata e non può considerare il proprio compito concluso una volta portato un farmaco al traguardo dell'approvazione commerciale. La sua missione di indagine e di vigilanza deve continuare in quella che oggi è ritenuta l'ultima e decisiva fase della sperimentazione: la sorveglianza post-marketing, che avviene fuori dai laboratori e dagli ospedali, sul banco di prova molto più complesso e meno controllabile del mondo reale.

Osservare

Descrivere o analizzare

**Studi
osservazionali
e studi
sperimentali**

Generalmente una nuova ricerca è motivata dal fatto che non si possiedono ancora informazioni esaustive su un dato fenomeno, per esempio l'evoluzione di una malattia nel tempo, la sua distribuzione nella popolazione, la precisione di un certo strumento diagnostico nell'identificarla, l'efficacia di uno o di più trattamenti nel curarla. Come si può vedere dagli esempi appena citati, gli obiettivi di conoscenza che la ricerca si può porre sono di due ordini: teorico e pratico. In entrambi i casi la priorità è, rispettivamente, sapere di più di una determinata condizione patologica e trovare una soluzione ai disagi che essa crea ai singoli individui oppure alla comunità.

Il più delle volte il raggiungimento del primo obiettivo rappresenta la via per realizzare successivamente il secondo: quando l'oggetto di studio è una malattia, è ovvio che si vada alla ricerca di nozioni teoriche prima di tutto per utilizzarle ai fini clinici. Distinguere i due diversi obiettivi di conoscenza ha tuttavia un senso dal punto di vista metodologico, perché a seconda del tipo di informazioni che si desidera ottenere si effettuano tipi di indagine diversi. A grandi linee, gli obiettivi teorici si prestano di più a una ricerca di tipo osservazionale, gli obiettivi applicativi di più a una ricerca di tipo sperimentale.

La differenza fondamentale tra studi osservazionali e studi sperimentali consiste nel fatto che nei primi il ricercatore lascia la realtà che è oggetto del suo studio intatta, mentre nei secondi vi effettua un intervento programmato allo scopo di rilevarne le conseguenze. Ciò significa che osservando si registrano, descrivono e misurano gli elementi fenomenologici (le cosiddette variabili) così come sono naturalmente presenti nella realtà; sperimentando, invece, si corregge la realtà per rispondere ai propri quesiti di ricerca, e lo si fa escludendo o modificando alcune variabili e introducendone altre, per poi registrare, descrivere e misurare gli effetti del cambiamento attuato.

**Ricerca
epidemiologica
e ricerca clinica**

Il metodo osservazionale è quello utilizzato dalla ricerca epidemiologica, che ha la funzione di descrivere la distribuzione delle singole malattie nelle diverse popolazioni e di individuare i fattori che spiegano tale distribuzione. Gli studi epidemiologici hanno perciò il compito di scoprire quante persone sono affette da una data patologia in una certa popolazione in un preciso momento (prevalenza), quante la sviluppano ex novo nel tempo (incidenza), quali categorie di individui ne sono maggiormente colpite, quali sono le cause o i fattori di rischio che

influenzano la sua insorgenza.

Il metodo sperimentale è quello più usato nella ricerca clinica, che ha fondamentalmente lo scopo di verificare la validità di qualsiasi intervento di carattere sanitario (trattamenti sia farmacologici sia chirurgici, vaccinazioni, misure igieniche, restrizioni dietetiche, indagini diagnostiche, provvedimenti ambientali, programmi educativi) che si ipotizza possa servire a prevenire e curare una malattia o a migliorarne la prognosi.

La ricerca osservazionale si definisce descrittiva quando si limita a prendere visione di una realtà semplice e a descriverla in dettaglio, e analitica quando si prefigge di capire se esiste una qualche relazione tra diversi fenomeni osservati e di stabilire di che natura essa sia.

Gli studi descrittivi

Gli studi descrittivi sono quelli in cui si cerca una risposta alla domanda “che cosa succede qui?”, e si descrive, per l'appunto, quello che si vede: i sintomi di una certa patologia, le alterazioni cellulari di un tipo di tumore, la frequenza con cui compare un particolare disturbo nei bambini, il numero di decessi in seguito a un incidente, gli intervalli con cui si ripetono le crisi in una specifica forma di epilessia, i danni funzionali dopo dieci anni dall'insorgenza di una malattia cronica, e così via. Le osservazioni di tipo descrittivo possono partire da ipotesi da verificare e focalizzarsi su elementi particolari della realtà che si vuole studiare, oppure possono servire a generare ipotesi, e quindi mantenere inizialmente un “campo visivo” ampio, per poi restringerlo a quegli aspetti della realtà che si ritenga più utile approfondire.

Nonostante la funzione prettamente esplorativa degli studi descrittivi, circoscrivere il campo di osservazione a un'area di interesse è indispensabile se si vuole produrre un corpo ordinato di informazioni pregnanti e non un'accozzaglia casuale di dati incoerenti tra loro.

Il caso clinico

Esistono due particolari tipi di studio descrittivo, detti resoconto di un caso e serie di casi, che si distinguono dagli altri perché consistono nel registrare solo i casi in cui si verificano i fenomeni di interesse. Spesso i casi sono il risultato di osservazioni non programmate e non vengono studiati in relazione a quanto accade nel resto della popolazione, come invece avviene con gli altri metodi della ricerca osservazionale.

Il **resoconto di un caso** non è altro che la descrizione di una singola storia, per esempio un caso clinico, che si pensa possa dare informazioni utili alla comprensione di una data realtà, per esempio una malattia. La **serie di casi** è prati-

camente un resoconto di più casi osservati in successione, accomunati da qualche elemento originale, che si consideri di alto valore conoscitivo. Serie di casi che hanno grande rilevanza ai fini della ricerca sui farmaci sono, per esempio, le registrazioni di effetti collaterali non previsti in fase sperimentale, che emergono dopo la commercializzazione dei prodotti, con le stesse caratteristiche in un certo numero di persone (in serie per l'appunto). Emblematici in questo senso sono stati i due casi già citati dell'associazione tra uso della talidomide in gravidanza e malformazioni nei neonati e di quella tra uso di dietilstilbestrolo in gravidanza e adenocarcinoma vaginale nelle figlie femmine.

Gli studi analitici

Gli studi analitici hanno alla base un quesito del tipo “che relazione c'è tra questi due (o più) fenomeni?”, e verificano come tali fenomeni mutano l'uno in rapporto all'altro. Spesso questo tipo di indagine comporta confrontare l'andamento delle variabili da studiare in gruppi diversi di persone oppure in momenti diversi. Per esempio, se si vuole conoscere il rapporto tra l'esposizione a un composto chimico specificatamente presente in alcuni ambienti professionali e un certo tumore, si possono registrare tutti i casi di diagnosi di quel tumore in un gruppo di lavoratori esposti al composto e, parallelamente, in un gruppo di persone che sicuramente non lo sono. Oppure, se si desidera valutare quanto incida l'inquinamento da polveri sottili sulla gravità dei sintomi negli asmatici che vivono in una città, si possono annotare i livelli di PM10 registrati dalle centraline di rilevamento e il numero di accessi al Pronto soccorso per crisi d'asma in più giorni successivi.

Come si può intuire, la funzione più tipica degli studi analitici è quella di andare alla ricerca di associazioni tra diversi fenomeni, di indagarne le eventuali relazioni causali e di documentarle con dati quantitativi. In medicina, lo scopo ultimo di questo tipo di indagini è, naturalmente, quello di scoprire le cause o i fattori di rischio delle malattie, per mettere queste informazioni al servizio della

prevenzione. Dati gli obiettivi abbastanza specifici che si prefigge, l'osservazione di tipo analitico ha sempre come presupposto un'ipotesi plausibile in merito alle relazioni tra gli eventi che vuole esplorare. Vale a dire che, nello sforzo di individuare la causa di un fenomeno, non si sceglie a caso tra le variabili in gioco, ma ci si concentra su quelle che, in base a conoscenze già acquisite o quanto meno a criteri di verosimiglianza scientifica, hanno una qualche probabilità di influenzare il fenomeno stesso. L'ipotesi di partenza è importante – ed è importante soprattutto che essa sia ragionevole e chiara – perché determina il modo di procedere nell'osservazione.

I metodi per osservare: i disegni di studio

In termini operativi, sia l'osservazione descrittiva sia quella analitica possono essere effettuate secondo diversi disegni di studio. La scelta di un disegno piuttosto che un altro dipende soprattutto dal punto di vista che si assume rispetto ai fenomeni da osservare: gli eventi possono essere registrati nel presente, facendone una sorta di fotografia, oppure possono essere esaminati in un periodo di tempo più o meno lungo. Nel primo caso si ricorre a un disegno trasversale e nel secondo a un disegno longitudinale.

Il disegno trasversale

Il disegno trasversale consiste nella descrizione di alcune caratteristiche osservate in un dato momento in un gruppo di persone. Si può trattare di un gruppo di pazienti affetti da una certa malattia, di cui si desidera delineare nei dettagli le possibili presentazioni cliniche; oppure si può trattare di una grande popolazione (come quella di un'intera nazione), nella quale si vuole determinare la prevalenza di una certa condizione patologica o di un certo fattore di rischio.

Negli studi di tipo analitico, in cui si vuole indagare il rapporto causa-effetto tra due variabili (una malattia e la sua presunta causa), si parte da una popolazione prescelta di soggetti e all'interno di essa si verifica se alcune caratteristiche si presentano tra loro associate: poniamo, per esempio, l'abitudine di fumare e il cancro al polmone. Il principale difetto di questo tipo di studio è che non sempre consente di dire quale delle due variabili influenzi l'altra. In alcuni casi la direzione della relazione causa-effetto è assolutamente inequivocabile, come nell'esempio del fumo e del tumore al polmone, in cui è appurato che è l'abitudine di fumare a determinare il tumore; in altre circostanze, però, la risposta che si ottiene può essere semplicemente che in un gruppo di persone due fenomeni sono compresenti: può essere che uno dei due sia la causa dell'altro, ma può anche essere che entrambi siano provocati da un terzo elemento ancora sconosciuto. Per esempio, in uno studio sul bullismo giovanile si è deciso di indagare con uno studio trasversale se i ragazzi di alcune scuole che subivano angherie da parte dei compagni avessero un livello di ansia superiore agli altri oppure no. La combinazione delle due condizioni, che in quel caso fu effettivamente trovata, può essere interpretata in due modi: è verosimile che subire le minacce dei coetanei generi ansia, ma non si può escludere l'eventualità che i ragazzi ansiosi diventino più facilmente vittime che non persecutori. E' il dubbio classico dell'uovo e della gallina.

Il problema dell'origine dei fatti può essere affrontato con gli studi che coprono un intervallo temporale più ampio. Questo intervallo temporale può svolgersi sia nel futuro, per vedere che cosa succede da un certo momento in poi, sia nel passato, per vedere che cosa è successo prima. Nel primo caso il punto di vista dello studio è prospettico, nel secondo è retrospettivo.

Il disegno longitudinale

La migliore opportunità per studiare i fenomeni nel tempo è offerta dal disegno longitudinale, che consiste nell'osservare la popolazione designata per il periodo di tempo necessario per rilevare le informazioni desiderate. Gli studi longitudinali sono gli unici che permettono di rappresentare processi evolutivi: per esempio, di misurare l'incidenza di una malattia, di conoscerne la prognosi o le complicanze a lungo termine, di valutare gli esiti a distanza di un intervento chirurgico, eccetera.

La modalità con cui si svolgono più comunemente gli studi longitudinali è quella prospettica, che implica di tenere sotto osservazione la popolazione oggetto di studio (chiamata in questo caso coorte) per un periodo di alcuni giorni o mesi o

anni, a seconda del tempo necessario alla condizione di cui si valuta la causa o il fattore di rischio per manifestarsi. Generalmente, all'interno della popolazione prescelta si confrontano due gruppi, che si costituiscono in base alla presenza o assenza della causa o del fattore di rischio sospettati; poi, nel corso del successivo periodo di osservazione (follow up), si va a controllare in quale dei due gruppi il sintomo o la malattia in questione insorgono con maggiore frequenza.

Gli studi longitudinali sono il modo più appropriato per indagare le relazioni causali che richiedono sempre un po' di tempo per esplicitarsi. Anche se sono i più complessi e impegnativi da realizzare, da un lato per il vincolo che la loro durata comporta sia per i ricercatori sia per i soggetti studiati, dall'altro per il rischio che nel lungo periodo alcuni di questi ultimi abbandonino, per svariati motivi, lo studio, alterando così la numerosità e la rappresentatività della coorte prescelta.

Lo studio caso-controllo

Un metodo spesso usato in alternativa a quello longitudinale per studiare i rapporti causa-effetto è il disegno caso-controllo, che in genere viene applicato in un'ottica retrospettiva. Si definisce caso-controllo in quanto consiste nel selezionare in partenza due gruppi che si distinguono per la presenza nell'uno (gruppo dei casi) e l'assenza nell'altro (gruppo dei controlli) di un fenomeno (per esempio una malattia) di cui si vuole conoscere la causa, cercando poi nel passato di ciascuno la presenza o l'assenza della variabile che si pensa essere stata determinante nel provocarlo. Per tornare a un caso già citato, si può indagare se i malati di tumore al polmone (casi) risultino essere stati fumatori più spesso dei sani (controlli).

Questa soluzione è molto utile quando si vuole risalire a cause o a fattori di rischio che non sortiscono i loro effetti in tempi rapidi ma impiegano molti anni se non decenni per tradursi in malattia: è il caso, per esempio, dell'esposizione ad agenti cancerogeni e dei tumori. Tuttavia soffre di alcuni limiti che possono complicare l'interpretazione dei risultati. Il primo e il più ovvio è legato al fatto che per avere alcune informazioni fondamentali, come quella dell'esposizione pregressa a un fattore di rischio, ci si deve spesso affidare a quanto i singoli soggetti ricordano del loro passato; e sperare che abbiano buona memoria, perché a volte il fattore di rischio va ricercato molto lontano, magari nell'infanzia (una malattia infettiva, una vaccinazione) o ancora più indietro (un farmaco assunto dalla madre durante la gravidanza).

Inoltre, selezionando i gruppi da osservare in base alla presenza o assenza di un effetto, non è detto che si facciano sempre le scelte giuste, soprattutto per quanto riguarda il gruppo di controllo: per esempio, nel caso dello studio sulla relazione tra fumo di sigaretta e cancro al polmone, se il gruppo dei casi è caratterizzato dalla presenza di tumori polmonari, il gruppo di controllo più appropriato sarà uno in cui non ci sono tumori polmonari o uno in cui non ci sono tumori di nessun tipo o, ancora, uno in cui non ci sono nemmeno altre malattie dell'apparato respiratorio? La decisione deve essere ben ponderata valutando le possibili ripercussioni che tali differenze possono avere sul significato dei risultati. Se, per esempio, nel gruppo di controllo ci sono o tumori diversi da quello al polmone o altre malattie respiratorie, è possibile che, a dispetto dell'assenza di tumori al polmone, si trovi comunque il dato anamnestico del fumo, perché questo è un fattore di rischio anche per altri tumori e per una serie di malattie respiratorie non tumorali. A questo punto si potrebbe concludere che, siccome hanno fumato sia gli individui con tumore al polmone sia quelli che non ce l'hanno, allora non esiste una relazione tra il fumo e il tumore al polmone. Ma si tratterebbe di un'interpretazione viziata dalla presenza di quelle variabili in più (gli altri tumori, le altre malattie respiratorie), di cui non si è considerato il peso.

Evitare o gestire le distorsioni

Distorsione o bias

La distorsione, chiamata comunemente con il termine anglosassone bias, è un errore sistematico presente in uno studio, che si ripercuote sui suoi esiti, determinando uno scarto tra risultati trovati e quelli che si sarebbero dovuti ottenere. In altre parole, è un fattore di disturbo che fa trovare quello che non c'è o non

fa trovare quello che c'è.

Esistono diverse possibilità di bias, ma le tre principali sono:

- il bias di selezione, che si verifica se il campione di individui da indagare è stato scelto e assemblato in modo errato;
- il bias di misurazione, che si verifica se i metodi di misurazione non sono validi oppure se si sono usati metodi diversi in pazienti diversi;
- il bias da effetti estranei, che si verifica quando è presente qualche elemento non previsto che è in qualche modo associato alle variabili studiate.

I fattori di confondimento

La forma di bias più frequente è data dalla presenza di eventuali variabili che si aggiungono a quelle che si è previsto di studiare e che hanno anch'esse a che fare con il fenomeno in esame. Per l'effetto che producono, le variabili non previste sono chiamate fattori di confondimento o confondenti. Come visto in precedenza nell'esempio del fumo e del tumore al polmone, la presenza di fattori interferenti può distorcere l'interpretazione dell'associazione tra due eventi al punto da far sfuggire la relazione che li lega.

Analogamente, quando si indaga l'effetto di un certo fattore di rischio sull'insorgenza di una malattia si corre il pericolo di attribuire a esso una responsabilità che non ha, o che ha solo in parte, se nella storia degli individui studiati esistono altri fattori in grado di favorire la stessa malattia.

Nelle ricerche osservazionali, che hanno un margine di controllo molto basso sulla realtà che esaminano, ci si trova spesso alle prese con fattori di confondimento, e se non è possibile eliminare le variabili aggiuntive in anticipo, quando si seleziona il campione, bisogna farci i conti dopo, quando è il momento di interpretare i dati. E' anche vero, tuttavia, che spesso nel determinare un fenomeno concorrono più fattori causali (detti in questo caso concause). In questi casi la compresenza di diverse variabili connesse al fenomeno oggetto di studio (per esempio diversi fattori di rischio per una stessa malattia) è utile e non va eliminata, perché offre l'opportunità di conoscere quanto pesa ciascuno dei fattori coinvolti e quanto conti la loro combinazione nel determinarlo. L'importante, qualunque tipo di studio si decida di condurre, è cercare di identificare tutte le possibili fonti di distorsione, o per poterle eliminare in anticipo o per non farsi trarre in inganno da esse.

Aggiustamento

Quando non è possibile prevenire i bias nella fase di programmazione dello studio – per esempio facendo molta attenzione a selezionare un campione che sia sicuramente rappresentativo oppure selezionando individui che non portino con sé troppe variabili aggiuntive – vengono in aiuto alcuni metodi di analisi statistica (come la regressione lineare o l'analisi multivariata), che agiscono sui dati raccolti nello studio “ripulendoli” dagli effetti delle distorsioni. Tale operazione “depurativa” si definisce aggiustamento e serve, per esempio, per tenere in considerazione la differente distribuzione per categorie (età, sesso) dei campioni studiati oppure per eliminare le reciproche interferenze tra più variabili associate e misurare il contributo di ciascuna all'effetto osservato.

Scegliere i soggetti da osservare

Il campione

La ricerca ideale sarebbe quella che coinvolge tutti gli individui nel cui interesse viene condotta (che nell'insieme formano la cosiddetta popolazione bersaglio o target), in modo tale da essere sicuri di avere osservato la realtà oggetto di studio in tutta la sua possibile variabilità. Com'è facile immaginare, tale condizione ottimale non è praticabile. Per fare un esempio: volendo effettuare uno studio sui vantaggi di una nuova forma di terapia insulinica, sarà impossibile coinvolgere tutti i pazienti con diabete di tipo I del paese in cui si vuole registrare il farmaco. Si ricorre pertanto a una soluzione di ripiego, che consiste nel limitare le osservazioni a una sola parte della popolazione bersaglio, detta campione, la quale deve possedere due requisiti ben precisi: essere sufficientemente numerosa ed essere rappresentativa della totalità alla quale appartiene.

L'ampiezza adeguata del campione permette di evitare che alcuni fenomeni presenti nella popolazione di origine non vengano rilevati solo perché si è osservato un gruppo troppo ristretto di persone, mentre la sua rappresentatività garanti-

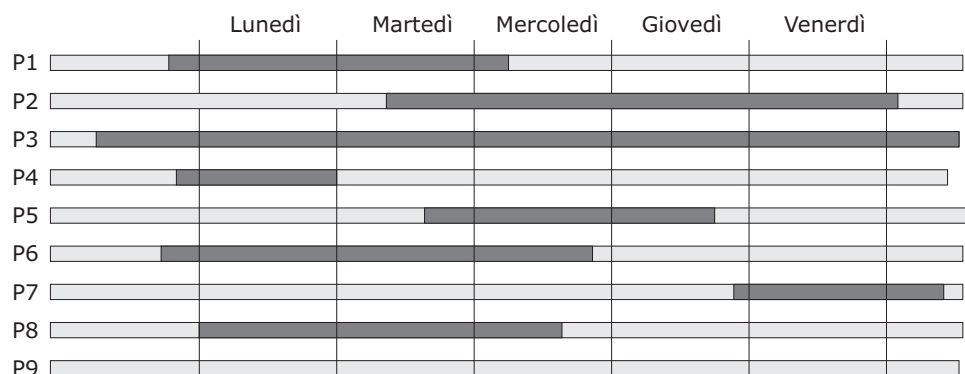
Un campione rappresentativo

sce che tutta la diversità presente nella popolazione di origine sia presente anche nel gruppo studiato. Solo con queste premesse è lecito presumere che le informazioni ottenute nel campione valgano anche per il resto della popolazione, e quindi siano generalizzabili.

Le diverse modalità per ottenere un campione a partire da una data popolazione, cioè per selezionare gli individui appropriati che andranno a formarla, sono dette tecniche di campionamento. C'è la possibilità di comporre semplicemente il campione con i soggetti che è più facile ingaggiare, per esempio con i malati più disponibili a partecipare; dato che in questo caso il criterio di selezione è la comodità si parla di campionamento di comodo. Altrimenti, si può optare per il campionamento sistematico, basandosi su principi più oggettivi e riproducibili, come per esempio coinvolgere tra i pazienti di un servizio sanitario solo quelli il cui cognome inizia con la B oppure solo quelli che sono stati visitati nelle mattinate di martedì di dieci settimane consecutive. Con entrambe queste tecniche si corre però il rischio di introdurre elementi di distorsione (bias) che possono screditare i risultati dello studio. Nel campione di comodo, per esempio, possono finire solo i soggetti che di una data malattia hanno i disturbi più gravi e che si sono prestati a entrare nello studio proprio per questo motivo, nella speranza di provare una cura più efficace. Anche nel campione sistematico, che pure dà migliori garanzie, può capitare di incappare in qualche fattore fuorviante: per esempio, non si può escludere che per qualche motivo contingente i pazienti che accedono a un ambulatorio il mattino appartengano tutti a una categoria particolare – quella dei pensionati per dirne una. I due campioni di questi casi non saranno pertanto rappresentativi l'uno della popolazione di soggetti con la malattia scelta, l'altro della popolazione di pazienti che frequentano il servizio sanitario selezionato.

L'unica tecnica che consente di evitare questo tipo di bias è il campionamento casuale, che consiste nel estrarre a sorte dalla popolazione di origine le persone da includere nel campione. Quando nella popolazione esistono diverse categorie di individui (bambini e adulti, maschi e femmine, poveri e ricchi, bianchi e neri, eccetera) e questo è un fatto che può influenzare i risultati (per esempio nel caso di una malattia che colpisce più gli uomini che le donne oppure si distribuisce diversamente nelle diverse etnie), si ricorre a una tecnica che consente di mantenere nel campione la variabilità della popolazione di origine e quindi di avere rappresentate nella stessa proporzione tutte le categorie. Tale tecnica, definita campionamento casuale stratificato, consiste nel suddividere la popolazione in sottogruppi (gli strati) costituiti dalle varie categorie e poi estrarre a sor-

Nel reparto del dottor Malinverno questa è la situazione per i 19 pazienti ricoverati tra lunedì e venerdì:



□ pazienti presenti in reparto

■ pazienti presenti in reparto con infezione

Prevalenza: quanti casi di infezione ci sono il lunedì = 5/9

Prevalenza: quanti casi di infezione ci sono il venerdì = 3/9

Incidenza: quanti nuovi casi di infezione ci sono da lunedì a venerdì = 3/9

te lo stesso numero di individui da ogni strato.

FIGURA 1: Incidenza e prevalenza: l'esempio delle infezioni ospedaliere

Prevalenza e incidenza

La prevalenza è la frequenza con cui una malattia è presente nella popolazione studiata al momento della rilevazione e quindi corrisponde alla percentuale di persone che in quel preciso momento hanno la malattia. La prevalenza è un dato statico, che somma tutti i casi di malattia non tenendo conto della loro durata.

Al contrario della prevalenza, l'incidenza è un dato dinamico, in quanto rappresenta la frequenza con cui la malattia insorge in un intervallo di tempo definito e corrisponde al numero di nuovi casi che si registrano nel periodo di osservazione. Per questo motivo l'incidenza è definita anche tasso di insorgenza o di esordio di una malattia.

Pur essendo entrambe misure della frequenza con cui una malattia si manifesta in una popolazione, prevalenza e

incidenza dipingono la situazione secondo due ottiche diverse, che non sono interdipendenti. Per esempio, una malattia che è poco frequente ma è caratterizzata da guarigione lenta oppure è cronica e non mortale risulterà avere una prevalenza proporzionalmente maggiore della sua incidenza, perché il numero degli individui che ne soffrono in ogni dato momento sarà alto, mentre il numero di quelli che si ammalano via via sarà basso. Al contrario una malattia molto frequente ma con andamento rapido avrà al suo attivo poche vittime nella fotografia scattata dalla prevalenza e molte nel conteggio progressivo dell'incidenza.

Frequenze, tassi e rischi

La **frequenza** è la misura quantitativa più semplice, che corrisponde al numero di eventi di un certo tipo (casi di malattia o individui malati) contati nella popolazione studiata. Di per sé la frequenza dà un'informazione poco rilevante, perché la sua importanza dipende dalla numerosità della popolazione in cui gli eventi sono stati contati: tre casi di meningite in una scuola di 500 bambini piuttosto che in una classe di 20 forniscono un'idea ben diversa della diffusione della malattia. L'idea del peso relativo del numero degli eventi la dà quindi una proporzione (3/500 o 3/20) oppure una percentuale (rispettivamente 0,6 per cento e 15 per cento).

Un particolare tipo di proporzione dotata anche di una dimensione temporale è il **tasso**, che è il numero di eventi che si contano in una data popolazione con riferimento al periodo di osservazione: per esempio, il numero di suicidi che si verificano in un paese in un anno è il tasso annuale di suicidi; il numero di persone che muoiono a causa di una malattia rispetto al totale delle persone affette da quella malattia in un dato intervallo di tempo è il tasso di letalità della malattia.

Il **rischio** è la frequenza di nuovi casi di malattia in una popolazione suscettibile di svilupparla nel corso di un certo periodo di tempo, generalmente espressa in percentuale. Questo valore, che corrisponde alla probabilità che chiunque ha di ammalarsi in quella popolazione, si chiama rischio assoluto.

Quando, invece, si vuole valutare il peso di un fattore predisponente oppure l'effetto di un trattamento sulla probabilità di sviluppare una certa malattia si deve fare riferi-

mento a una misura detta rischio relativo. Per calcolare il **rischio relativo** si procede in due tappe: innanzitutto si determina il rischio assoluto di sviluppare la malattia (cioè la frequenza con cui essa è presente) in due diversi gruppi di individui, gli uni esposti al fattore predisponente oppure al trattamento e gli altri no; poi si mettono a confronto i due valori ottenuti, dividendo il rischio assoluto degli individui esposti o trattati per quello dei non esposti o trattati. Il risultato della divisione corrisponde al numero di volte in più o in meno che gli individui esposti o trattati hanno di sviluppare la malattia rispetto agli altri: un valore pari a 1 significa che non vi è differenza tra i rischi dei due gruppi e che pertanto il fattore predisponente o il trattamento sono ininfluenti; un valore >1 indica che il gruppo

TABELLA 1: Tre modi di presentare il beneficio

	Numero di deceduti	Numero di pazienti trattati
Farmaco	32	1.000
Placebo	41	1.000

Riduzione del rischio assoluto: la proporzione dei pazienti che muoiono con il placebo meno la proporzione dei pazienti che muoiono con il farmaco.
 $41-32=9 \Rightarrow 9/1.000=0,9\%$

Riduzione del rischio relativo: la riduzione del rischio assoluto divisa per la proporzione dei pazienti che muoiono con placebo.
 $9/41=22\%$

Numero necessario da trattare (NNT): numero di persone che occorre trattare per salvare una vita.

$$9:1.000=1:x \text{ oppure } 1/0,9 \times 100=111$$

Quindi è necessario trattare 111 persone per salvare una vita.

degli individui esposti o trattati ha una probabilità più alta di ammalarsi; un valore <1 indica che il gruppo degli individui esposti o trattati ha una probabilità più bassa di ammalarsi.

Sperimentare

Come si è già accennato, gli obiettivi della ricerca clinica sono fondamentalmente applicativi: trovare un test che consenta di diagnosticare una malattia in tempo utile per curarla, individuare il farmaco più idoneo a guarirla o quello più efficace nel controllarne i sintomi o quello più valido nel prevenirne le complicanze, escogitare i provvedimenti più utili per migliorare la qualità della vita dei

pazienti che ne sono affetti, e così via. Il tutto senza perdere di vista la necessità che qualsiasi tipo di intervento sia, anche “sostenibile” cioè praticabile a livello delle comunità alle quali è destinato e accessibile, in termini di costi e di disponibilità, a tutti gli individui che di quelle comunità fanno parte.

Plausibilità e rilevanza

Uno studio clinico deve, dunque, essere valido su due fronti: essere plausibile, cioè fondato su un'ipotesi ragionevole che valga la pena verificare, ed essere rilevante, cioè portare a risultati applicabili nella pratica clinica e vantaggiosi per la salute pubblica. Non sarebbe plausibile, per esempio, uno studio che andasse a valutare gli effetti di un farmaco di cui non si conoscano l'efficacia o la tossicità quanto basta almeno per presumere che possa essere effettivamente utile nella cura di una certa malattia. E non sarebbe rilevante uno studio che serva semplicemente a confermare che un nuovo farmaco ha la stessa efficacia e la stessa tollerabilità di uno che è già in commercio, e perciò già provato sul campo, da qualche tempo. Plausibilità e rilevanza sono due qualità di natura assoluta, che dipendono dai contenuti di ricerca in sé. Ma, alla fine, il valore sostanziale di uno studio è sempre relativo all'importanza che riveste nella realtà alla quale si applica, nel senso che deve rispondere a esigenze che in quella realtà sono prioritarie.

Opportunità valutata da un comitato etico

Ma non basta. Per quanto possa essere fondato su un'ipotesi interessante, ben disegnato, condotto correttamente e far prevedere ripercussioni utili nella pratica clinica, uno studio può ancora essere inopportuno se è discutibile sul piano etico. Il valore della conoscenza è commisurato alla probità dei metodi che si utilizzano per ottenerla; ciò significa che un obiettivo scientifico va perseguito solo se è possibile farlo nel totale rispetto di tutti gli individui che in questo progetto vengono coinvolti, nel rispetto della loro integrità fisica e psichica e dei loro valori.

Questo, almeno, è il principio affermato nel *Good Clinical Practice* (Norme di buona pratica clinica), il documento guida stilato nel 1991 per definire il percorso che ogni ricercatore deve seguire per condurre una ricerca clinica e le regole che deve rispettare in ogni fase di essa. La prima di queste regole stabilisce che qualsiasi ricerca clinica sia preceduta dalla formulazione di un dettagliato protocollo di studio e che questo sia sottoposto a un giudizio di opportunità da parte di un Comitato etico indipendente. Il protocollo deve specificare le premesse teoriche della ricerca e lo scopo che si prefigge e descrivere nei dettagli tutti gli aspetti operativi: la selezione dei pazienti che vi parteciperanno, la scelta degli strumenti diagnostici che saranno utilizzati, le procedure di trattamento che intende instaurare, i benefici che ci si aspetta di osservare, i rischi che si potrebbero correre, i criteri di valutazione dei risultati.

Il conflitto di interessi

Da diversi anni la buona pratica clinica ha dovuto iniziare a includere tra i suoi doveri morali un'ulteriore forma di tutela, che va ad aggiungersi a quelle nei confronti dell'errore metodologico e dell'inappropriatezza. Una lunga serie di avvilenti scoperte ha infatti fatto emergere la necessità di tutelare la ricerca da una trappola in cui non di rado è incappata e che è la tomba di ogni garanzia di oggettività ed equità: il conflitto di interessi. Tale condizione si genera quando a condurre uno studio sono individui, istituti scientifici o aziende che possono ricevere un vantaggio dal fatto che i risultati vadano in una direzione piuttosto che in un'altra. Il classico esempio è la sperimentazione su un farmaco effettuata o sponsorizzata dall'azienda che lo produce.

Questione di metodo

Le tappe di uno studio clinico

Una ricerca clinica è un esperimento che deve produrre informazioni scientifiche, e come tale deve essere organizzato secondo i criteri del metodo sperimentale e possederne tutti i requisiti.

Le tappe fondamentali dell'organizzazione di uno studio clinico sperimentale sono:

- partire da un'ipotesi (per esempio: il trattamento A è più efficace meno tossico del trattamento B; il test diagnostico A individua la malattia a uno sta-

- dio più precoce del test B);
- individuare la popolazione alla quale l'ipotesi si applica (i pazienti affetti dalla malattia per la quale sono indicati i trattamenti A e B; i pazienti che potrebbero avere la malattia diagnosticabile con i test A e B);
 - selezionare dalla popolazione individuata un campione rappresentativo di individui da candidare allo studio e suddividerlo in un gruppo sperimentale (i pazienti che proveranno il trattamento A; i pazienti che faranno il test A) e un gruppo di controllo (i pazienti che prenderanno il trattamento B; i pazienti che faranno il test B);
 - stabilire gli esiti (end point) da misurare (l'attenuazione di uno o più sintomi o la diminuzione della mortalità con i trattamenti A e B; il miglioramento della prognosi della malattia diagnosticata con i test A e B) e i metodi per misurarli.

A questo punto, lo studio clinico può partire con la somministrazione degli interventi da confrontare. In questa fase è essenziale che gli individui di entrambi i gruppi siano trattati esattamente secondo gli stessi criteri, con l'unica variante del tipo di intervento assegnato, per evitare che eventuali differenze negli effetti osservati nei due gruppi dipendano non dalla diversa efficacia degli interventi comparati, ma da variazioni nel modo di effettuarli: un miglioramento dei sintomi relativamente maggiore nel gruppo sperimentale può essere fallace se, per esempio, il trattamento A è stato somministrato in dosi proporzionalmente superiori o per più tempo rispetto al trattamento B; risultati diagnostici diversi per il test A e per il test B potrebbero dipendere non dalla maggiore precisione dell'uno in confronto all'altro, ma dalle procedure di esecuzione se queste non sono state equivalenti. Allo stesso modo, gli esiti misurati, nonché i metodi e la prassi per misurarli, devono essere rigorosamente gli stessi nei due gruppi.

Passo passo verso il trial

Anche se rappresenta il vero e proprio collaudo di ogni nuova terapia – l'unico che può dire l'ultima parola sull'opportunità di renderla disponibile sul mercato o di includerla tra gli interventi erogati dai servizi sanitari – lo studio clinico controllato e randomizzato (spesso indicato con la sigla RCT, dall'inglese *randomised controlled trial*) è soltanto il punto di arrivo della sperimentazione. Si prenda a esempio un farmaco di nuova produzione, di cui per definizione si conoscono solo le caratteristiche chimiche. Per ovvi motivi precauzionali, la sua somministrazione ai pazienti, sia pure quelli che si prestano a partecipare a un trial, è sempre preceduta da una serie di indagini che consentono una determinazione preliminare delle sue proprietà terapeutiche e della sua innocuità. Il suo percorso dal laboratorio chimico alla farmacia prevede una serie di tappe che servono ad accumulare informazioni diverse.

La sperimentazione di un nuovo farmaco

L'idea di suddividere la sperimentazione dei nuovi farmaci in fasi successive è stata introdotta per la prima volta nel 1962, dall'*emendamento Harris-Kefauver* al *Food, Drug and Cosmetic Act* statunitense. Nel tempo, poi, le procedure sono state ridefinite e ottimizzate allo scopo di tutelare meglio i destinatari finali dei farmaci stessi, cioè i pazienti-consumatori, e di preservare i ricercatori coinvolti dalle possibili contestazioni sui metodi utilizzati. Attualmente, l'iter per la "registrazione" di un prodotto farmaceutico ai fini commerciali è standardizzato e suddiviso in test pre clinici e test clinici.

I test pre clinici

I test pre clinici comprendono lo studio delle caratteristiche biochimiche della nuova molecola e una prima valutazione della sua efficacia e della sua eventuale tossicità in laboratorio. Tradizionalmente, per questa valutazione sono sempre state utilizzate popolazioni di alcune specie animali allevate allo scopo (topi, ratti, cavie, conigli, gatti, cani, scimmie), ma più di recente si sono sviluppati anche alcuni validi metodi sostitutivi, che consistono nello studio degli effetti dei farmaci su batteri e virus o in cellule, tessuti e organi di origine umana isolati e mantenuti in coltura (metodi biologici) oppure nella simulazione al computer di processi metabolici e funzionali del corpo umano, anche attraverso modelli matematici o meccanici (metodi non biologici).

La concezione di sistemi di sperimentazione diversi da quelli che utilizzano gli animali è nata, oltre che per motivi etici, dall'osservazione che organismi differenti non reagiscono mai esattamente allo stesso modo a un trattamento e che, quindi, la presenza di un effetto terapeutico o l'assenza di un effetto tossico in una o anche in più specie animali non sono una garanzia assoluta che lo stesso avvenga nell'uomo. Gli esempi di farmaci passati al vaglio della sperimentazione animale che hanno riservato sorprese sgradite al momento dell'applicazione nell'uomo non mancano; e, viceversa, anche quelli di farmaci che sono estremamente tossici in alcune specie animali ma non in altre e non nell'uomo.

I test clinici

Il fatto che il modello animale non sia del tutto affidabile è il motivo principale per cui, superata la parte pre clinica, la sperimentazione prosegue con le prove sull'uomo, ovvero i test clinici. Anche questo stadio si svolge con una progressione graduale che prevede tre fasi successive.

Fase I

Nella fase I il trattamento viene somministrato in un piccolo gruppo di volontari sani, generalmente poche decine, a partire da quantità minime che poi vengono aumentate gradualmente, per verificare se abbia effetti collaterali e a quali dosi questi si manifestino. I risultati di questa fase vanno a integrarsi con le indagini farmacologiche e tossicologiche di quella preclinica, per fornire una prima indicazione di come il principio attivo venga assorbito e metabolizzato nell'organismo umano e per definirne la tollerabilità, cioè l'assenza di effetti indesiderati alle dosi necessarie per ottenere un effetto terapeutico. Sono escluse dalla sperimentazione su volontari sani alcune categorie di farmaci, come gli antitumorali o gli immunosoppressori, i cui effetti indesiderati sono talmente rilevanti da non essere accettabili se non in vista di un apprezzabile beneficio.

Fase II

Nella fase II il trattamento viene provato in un campione un po' più consistente (un centinaio o poco più) di persone affette dalla malattia target della cura, allo scopo di incominciare a stimarne l'efficacia, di fare un primo bilancio tra rischi e benefici e di mettere a punto le modalità di utilizzo migliori (dosi, numero e tempi di somministrazione) nella condizione per la quale è indicato.

Fase III

Nella fase III viene testato in un numero decisamente più alto di malati, variabile da qualche centinaio a qualche migliaio a seconda dell'estensione dello studio a uno o più centri (studi multicentrici), per determinarne la reale efficacia e la validità rispetto ad altre opzioni terapeutiche. E' in quest'ultima fase che di solito si ricorre agli studi randomizzati controllati o RCT. Dal punto di vista metodologico, il concetto chiave di questo tipo di ricerca è quello del confronto. Ciò che interessa ai fini del giudizio sulla convenienza di introdurre un nuovo trattamento è, infatti, la misura della sua efficacia e della sua sicurezza in relazione a quelli già esistenti. L'obiettivo di ogni nuovo farmaco rispetto alla malattia che si prefigge di curare deve essere quello di superare i suoi "simili", in termini di capacità di guarirla o di alleviarne i sintomi in termini di innocuità e tollerabilità, in modo da offrire un'alternativa terapeutica valida.

Nel corso della sperimentazione clinica, dunque, esso viene confrontato in modo sistematico con un altro che abbia le stesse indicazioni oppure, in casi selezionati in cui si vuole semplicemente rilevare la sua effettiva capacità di influenzare il decorso naturale della malattia (quello che essa avrebbe in assenza di cure) o in cui un'altra opzione di cura non esiste, con un placebo.

Gli studi pre clinici e quelli di fase I, II e III forniscono le informazioni sull'efficacia e sulla sicurezza dei farmaci che, alla fine del percorso sperimentale, le agenzie e le commissioni di controllo utilizzano per autorizzarne la commercializzazione. Complessivamente, la storia pre marketing di ogni nuovo farmaco, dall'inizio della sperimentazione al beneplacito delle autorità sanitarie, dura dai 7 ai 10 anni.

Un registro per i trial

Che la sperimentazione sull'uomo sia essenziale è un fatto incontrovertibile, che debba rispondere a criteri di sicurezza

oltre che di scientificità è il suo aspetto prioritario. Gli studi pre clinici non rappresentano una garanzia assoluta

contro sgradite, e a volte francamente brutte, sorprese. Recentissima è la disavventura di sei cittadini britannici sani che hanno partecipato in qualità di volontari alla Sperimentazione Di Fase I Del Tgn1412, Un Farmaco Biotech Promosso senza riserve dagli studi pre clinici, compresi quelli su animali da laboratorio. Il TGN1412 è un anticorpo monoclonale che pareva serbare grandi promesse per la cura di alcune malattie autoimmuni, come l'artrite reumatoide, e di una forma rara di leucemia cronica refrattaria ai trattamenti convenzionali. La brillante carriera del TGN1412 si è bloccata lo scorso marzo, quando i sei volontari ai quali era stato somministrato per via endovenosa sono finiti in Unità di terapia intensiva a causa di una intensissima reazione infiammatoria generalizzata.

Poiché gli studi sperimentali non sono del tutto privi di rischi è essenziale che sulla loro qualità e sui loro esiti vi sia un monitoraggio costante. In realtà, ciò è reso difficile dal fatto che l'informazione sulle ricerche cliniche che vengono continuamente effettuate in tutto il mondo è decisamente parziale, dal momento che fa principalmente affidamento sulla loro pubblicazione in riviste scientifiche di

larga diffusione. Il che non è affatto la regola: molti studi non arrivano mai alla stampa e, ad aggravare le cose, si aggiunge il fatto che a essere penalizzati maggiormente sono gli studi che hanno portato a risultati sfavorevoli. Con la conseguenza che, consultando le banche dati della letteratura medica, si finisce per avere un quadro delle attività di sperimentazione clinica e dei loro esiti del tutto incompleto e distorto.

Per ovviare a questa situazione, nel maggio del 2005 l'OMS ha istituito l'**International Clinical Trials Registry Platform**, con l'obiettivo di garantire la trasparenza e l'accessibilità dell'informazione sugli studi clinici. Nel registro internazionale dei trial dovranno essere riportate, secondo le norme e gli standard stabiliti dall'OMS, tutte le sperimentazioni cliniche effettuate con i relativi risultati.

In Italia, inoltre, all'interno dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) è stato fondato l'Osservatorio nazionale sulla sperimentazione clinica dei medicinali, che attraverso un registro informatizzato raccoglie i dati riguardanti tutte le ricerche approvate dai comitati etici locali (<https://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it/>).

Scegliere i candidati a una sperimentazione clinica

La composizione e la tipologia dei partecipanti dipendono innanzitutto da quali sono l'argomento di indagine e l'obiettivo dello studio. Esistono studi che hanno un campo di interesse molto ristretto perché sono finalizzati a stabilire l'utilità di un certo trattamento per una categoria particolare di pazienti – l'esigenza può essere, per esempio, quella di testare la capacità di un farmaco antipertensivo di tenere sotto controllo la pressione dei malati con diabete insulino-dipendente – e studi che hanno un raggio d'azione più ampio perché servono a verificare l'efficacia e la tollerabilità generali di un trattamento. Nei primi la selezione dei partecipanti riguarderà esclusivamente la categoria di pazienti interessata (i pazienti con diabete di tipo I), nei secondi il campione dovrà riprodurre il più possibile la variabilità della popolazione generale.

Criteria di eleggibilità

Una volta definito lo scopo dello studio, si stabiliscono i cosiddetti criteri di eleggibilità dei soggetti, vale a dire i requisiti che essi devono avere per essere coinvolti. Tali criteri sono tutti quelli che consentono di ottenere un campione che abbia la composizione desiderata (tipologia di pazienti, età, sesso, eccetera) e dia buone garanzie di una corretta partecipazione allo studio (disponibilità a fornire le informazioni richieste, a seguire diligentemente le prescrizioni, a presentarsi puntualmente ai controlli, eccetera).

Ovviamente, anche se la selezione iniziale viene fatta con criteri abbastanza restrittivi, la garanzia che tutto vada a buon fine non è assoluta: quello che accade abbastanza spesso è che, nella fase ancora organizzativa dello studio, a una valutazione più approfondita alcuni dei candidati risultino inadatti (per esempio, perché sono già in cura con altri farmaci che creerebbero difficoltà di interpretazione rispetto al trattamento sperimentale) e non possano quindi essere inseriti nel campione, oppure che, a sperimentazione già avviata, alcuni dei partecipanti debbano essere esclusi o abbandonino lo studio per una qualche ragione oggettiva o soggettiva (decesso, sovrapporsi di altre malattie, intolleranza verso il trattamento, motivi personali che impediscono di continuare la collaborazione).

Nel caso di studi su specifiche categorie di pazienti i criteri di inclusione saranno piuttosto restrittivi; nel caso di studi di più ampio respiro, invece, i criteri di inclusione e di esclusione concerneranno più che altro i requisiti generali (età, sesso) e quelle variabili che possono condizionare l'interpretazione dei risultati (fattori di confondimento).

Ma oltre che ad assicurare la corretta delimitazione del campo di indagine e la buona riuscita dello studio, i criteri di inclusione e di esclusione servono a tutelare i pazienti. Benché tali criteri siano definiti di volta in volta in base alle necessità dei singoli protocolli sperimentali, esistono alcuni principi generali

riguardanti l'esclusione di soggetti che sarebbero esposti a rischi particolari legati alla sperimentazione stessa: pazienti con precedenti episodi allergici, pazienti con insufficienza renale grave, pazienti che assumono altri farmaci con i quali quelli sperimentali potrebbero interagire pregiudicandone gli effetti terapeutici.

Controllare e randomizzare

Lo studio clinico controllato randomizzato (RCT), rappresenta lo strumento più attendibile per verificare la validità di un intervento medico.

Come dice il nome, i due requisiti fondamentali di un RCT sono: la presenza di un gruppo di controllo accanto a quello cosiddetto sperimentale (perché sperimenta il trattamento oggetto di studio), vale a dire di un gruppo di individui con caratteristiche analoghe a quelli del gruppo sperimentale che però sono destinati a ricevere un trattamento diverso oppure nessun trattamento; la randomizzazione, cioè l'attribuzione dei soggetti coinvolti nello studio al gruppo sperimentale o a quello di controllo secondo un criterio di casualità.

Nella storia, anche recente, della ricerca clinica sono state utilizzate altre forme di sperimentazione, prive di uno o di entrambi i requisiti tipici degli RCT: gli studi non controllati, che sperimentano l'intervento oggetto di verifica in un unico gruppo di pazienti; gli studi controllati non randomizzati che prevedono l'esistenza di un gruppo sperimentale e uno di controllo ma ripartiscono i pazienti nei due gruppi operando delle vere e proprie scelte e non affidandosi al caso. Nella gerarchia di valore degli studi clinici questi due tipi di sperimentazione sono oggi considerati di serie B, perché non possono garantire la medesima affidabilità, e quindi validità scientifica, degli RCT. A concepire come imperativo il ricorso al controllo e alla randomizzazione si è arrivati solo gradualmente, ma i motivi sono ormai chiari e universalmente riconosciuti.

Studio non controllato

Si consideri, per esempio, l'assenza del gruppo di controllo: davanti ai risultati di uno studio che ha considerato solo il trattamento sperimentale senza confrontarlo con nient'altro, non si potrà mai essere sicuri fino in fondo che i cambiamenti osservati siano davvero dovuti al trattamento. Ci si può chiedere, infatti, se i malati che sono guariti o che hanno avuto una riduzione dell'intensità dei sintomi non sarebbero guariti o migliorati comunque, a causa dell'evoluzione naturale della loro malattia. Poniamo il caso che si tratti di una malattia destinata a regredire spontaneamente oppure di una malattia caratterizzata da fasi alterne di remissione e riacutizzazione dei sintomi: e se per puro caso il trattamento sperimentale fosse stato somministrato proprio in concomitanza con la guarigione naturale o con la fase di miglioramento? Un risultato a favore o a sfavore del trattamento sperimentale potrebbe essere solo una questione di convergenze cronologiche mentre di fatto esso è del tutto ininfluenza sulla storia della malattia. Ma senza avere provato che cosa succederebbe in sua assenza, è difficile saperlo.

Che ruolo ha, invece, l'assegnazione casuale dei pazienti al gruppo sperimentale e al gruppo di controllo? Per essere sicuri che gli effetti di un trattamento non siano condizionati da fattori che non c'entrano con le sue proprietà terapeutiche è necessario fare in modo che le possibili interferenze siano o eliminate o presenti in entrambi i gruppi nella stessa proporzione. Per quanto siano stati arruolati in base ai criteri di inclusione e di esclusione pertinenti agli scopi dello studio, i soggetti coinvolti in una ricerca sono tutti diversi rispetto una serie di altre variabili che spesso non è nemmeno tanto facile immaginare e verificare: le malattie avute nell'infanzia, quelle dei familiari, le abitudini alimentari, e così via. Poiché eliminare tutte le fonti di variabilità è impossibile (anche perché molte non sono neppure facilmente identificabili) – e per certi versi non è desiderabile visto che è con l'eterogeneità di tutti i possibili fruitori che un trattamento si confronterà una volta passato il vaglio scientifico – non resta che cercare di ottenere lo stesso grado di variabilità all'interno del gruppo sperimentale e all'interno del gruppo di controllo.

Studi non randomizzati

Se l'assegnazione dei soggetti a un gruppo o all'altro fosse fatta da una persona, fosse anche il ricercatore più onesto e rigoroso, nella scelta si insinuerebbe inevitabilmente un elemento di soggettività, che potrebbe influenzare i risultati dello studio. L'ostacolo si aggira lasciando fare al caso; il che può significare scegliere i pazienti tirando a testa o croce (randomizzazione semplice) o, ancora meglio, affidarsi a un centro di coordinamento esterno, che dei pazienti conosce solo i dati anagrafici e li sorteggia usando una tavola di numeri casuali, per poi comunicare la selezione ottenuta ai ricercatori (randomizzazione centralizzata). La randomizzazione serve dunque a equilibrare gli eventuali fattori interferenti, in modo tale che le differenze osservate nel corso dello studio possano, con un alto grado di probabilità, essere ascritte al trattamento.

Gli studi controllati non randomizzati utilizzano vari sistemi per formare i gruppi di controllo: la suddivisione non casuale dei pazienti del campione oppure il ricorso a gruppi di confronto precostituiti. Riguardo al primo caso, si è già visto come un criterio di selezione non casuale, quale che sia, possa generare una ripartizione sbilanciata delle differenze individuali. Nel secondo caso, l'impiego di un gruppo di controllo già "pronto" – può essere un gruppo di pazienti ricoverati in un altro reparto o in un altro ospedale che ricevono una terapia diversa (controlli concorrenti) o un gruppo di pazienti che hanno ricevuto una terapia diversa in un periodo precedente (controlli storici) – non si avrà mai la certezza che, terapia a parte, i pazienti dei due gruppi siano davvero confrontabili. Può capitare che in un gruppo ci sia una quota maggiore di malati più gravi oppure ce ne possono essere alcuni che hanno contemporaneamente anche altre malattie; inoltre, da reparto a reparto e soprattutto da un momento storico a quello successivo possono esservi differenze più o meno grandi nei criteri o negli strumenti diagnostici utilizzati, negli esami effettuati, nella frequenza dei controlli a distanza, eccetera. E non è detto che queste informazioni siano sempre recuperabili dalle cartelle cliniche esistenti, la cui compilazione non era stata pianificata ai fini dello studio.

Tutti all'oscuro per vederci meglio

E' esperienza comune che le convinzioni e le aspettative personali nei confronti di una data realtà hanno il potere di influenzare la percezione che si ha di essa. Quelle nei confronti delle cure mediche non fanno eccezione, sia sul versante di chi le cure le riceve e le vede come promesse di salute e longevità, sia sul versante di chi le prescrive e le vede come occasioni di qualificazione e soddisfazione professionale.

Data la premessa, è lecito sospettare che, in condizioni normali, gli effetti che si rilevano dopo la somministrazione di un nuovo trattamento non siano "tutta farina del suo sacco": i pazienti, che hanno accettato di sperimentarlo aspirando a trovare per i loro disturbi una cura più efficace di quelle già provate, potrebbero inconsciamente essere indotti a sentirsi meglio, e i ricercatori, che nutrono sempre la speranza che i loro esperimenti diano risultati positivi, potrebbero vedere più benefici clinici di quanti non ce ne siano in realtà.

Si può anche immaginare che, pur all'interno di un protocollo sperimentale prefissato, sia i pazienti sia i medici si comportino in modo leggermente diverso a seconda che abbiano a che fare con il trattamento sperimentale, con uno vecchio o con un placebo; per esempio potrebbero, senza renderse-ne conto, essere entrambi un po' più assidui o attenti nei

confronti del primo: i pazienti nell'autovalutazione dei propri sintomi e i medici nell'esecuzione dei controlli clinici.

Dato che è impossibile quantificare il peso di questo tipo di interferenze, la condizione migliore perché gli effetti di un trattamento sperimentale emergano da uno studio senza condizionamenti di sorta è la totale ignoranza di pazienti e ricercatori rispetto alla sua assegnazione, quella che in termini metodologici si definisce "cecità".

A meno che non sia proprio impossibile mascherare i diversi trattamenti (come nel caso delle fisioterapie, delle psicoterapie e spesso degli interventi chirurgici), gli studi clinici vengono quindi effettuati in "cieco", cioè non dicendo ai pazienti quale dei trattamenti messi a confronto stanno assumendo, o in "doppio cieco", cioè tenendo sia i pazienti sia i medici all'oscuro della loro distribuzione.

Quando il doppio cieco non è attuabile, il rischio di distorsioni nel giudizio sui cambiamenti clinici può essere superato facendo in modo che vi sia almeno una valutazione in cieco dei risultati finali da parte di un osservatore indipendente. Ovviamente, l'imparzialità è più facile da ottenere quando i risultati da valutare sono dati oggettivi, come esami di laboratorio, tracciati elettrocardiografici, immagini radiografiche, piuttosto che dati soggettivi, come l'intensità di un sintomo descritta dai pazienti.

Prendere le misure

Gli studi clinici, che vengono dopo quelli più esplorativi della fase preclinica, hanno il compito di fornire risposte pertinenti a quesiti ben precisi: non servono a capire semplicemente "che cosa succede" dopo la somministrazione del trattamento, ma a verificare se un obiettivo terapeutico è raggiunto.

Gli esiti

Il quesito è strettamente legato alle prerogative del trattamento, a quello che da esso ci si può aspettare e a quello che si vuole ottenere: può verificare la riduzione della mortalità nei pazienti cardiopatici o semplicemente la colesterolemia sotto controllo. Mi verrebbe da toglierlo. Lo trovo troppo specifico e lungo. Può anche riguardare il rischio di fratture nelle donne in menopausa con osteoporosi o semplicemente o l'aumento dei loro valori di densità ossea misurati con la mineralometria ossea computerizzata (MOC). A rigor di logica, le due cose dovrebbero andare insieme: dal momento che troppo colesterolo nel sangue danneggia le coronarie, riducendolo i cardiopatici dovrebbero vivere più a lungo; dal momento che la fragilità ossea delle donne in menopausa dipende dall'osteoporosi, un aumento della mineralizzazione del loro scheletro dovrebbe tradursi in una sua maggiore resistenza. Nella pratica, tuttavia, fenomeni pur collegati non evolvono sempre di pari passo.

A dimostrarlo inequivocabilmente sono state le aspettative deluse verso alcuni farmaci che si pensava potessero influenzare in modo significativo la sopravvivenza dei pazienti: solo negli anni Ottanta furono pubblicati i risultati di due ampi studi clinici in cui si dimostrava che un promettente ipocolesterolemizzante (clofibrato), capace di ridurre consistentemente la colesterolemia di pazienti cardiopatici, e un efficacissimo antiaritmico (flecainide), capace di eliminare quasi completamente le pericolose extrasistoli ventricolari che fanno seguito all'infarto, aumentavano la mortalità dei pazienti invece di diminuirla. Questo a dispetto dei dati ematochimici e dei segni elettrocardiografici soddisfacenti. Se i ricercatori si fossero limitati a controllare questi ultimi, considerandoli indicatori attendibili dell'efficacia clinica dei due farmaci, le conseguenze sarebbero state davvero funeste.

Una delle operazioni più delicate implicate nella progettazione degli studi clinici è quindi la definizione degli esiti, o end point, che dovranno essere misurati per decidere se un trattamento risponde o meno alle aspettative. Quali saranno questi esiti dipende strettamente da quello che si vuole ottenere come risultato finale. E' evidente che in qualsiasi studio clinico gli obiettivi ultimi devono essere quelli rilevanti per i pazienti e che hanno un'effettiva ricaduta sulla salute pubblica: la guarigione dalla malattia oppure, quando non si possa mettere in conto la guarigione, il prolungamento della sopravvivenza e il miglioramento della qualità di vita rispetto a quanto la malattia farebbe prevedere. Tra gli obiettivi di alto profilo rientra anche la prevenzione di eventi gravi e invalidanti, come possono essere un infarto del miocardio, un ictus cerebrale, un'emorragia, una frattura, un intervento chirurgico urgente, la necessità di dialisi renale.

Esiti primari

In generale, per poter vedere l'influenza di un trattamento su questo tipo di esiti, che vengono chiamati end point primari, sono necessari tempi molto lunghi. Il che, di solito, rappresenta uno svantaggio: gli studi di lunga durata richiedono maggiori investimenti economici e un impegno superiore da parte dei ricercatori, delle strutture sanitarie e dei pazienti, e sono più esposti ad alcuni inconvenienti, primo fra tutti la perdita di una parte dei partecipanti, che non riesce a seguire il programma di cura o non mantiene la stessa assiduità nei controlli fino al termine fissato.

Esiti secondari

E' per questo motivo che spesso negli studi clinici vengono fissati obiettivi più "a portata di mano": di solito sono valori ematochimici (per esempio la colesterolemia) o parametri fisiologici (per esempio la pressione arteriosa) o modificazioni morfologiche (per esempio le alterazioni della forma del cuore osservabili con l'ecocardiografia, come la dilatazione o l'ipertrofia dei ventricoli). Quelli appena descritti sono definiti esiti o end point secondari (detti anche surrogati, perché di fatto "fanno le veci" di quelli primari). Naturalmente sono validi gli end point secondari quando è lecito aspettarsi che la loro modificazione si rispecchi fedelmente nell'effetto complessivo del trattamento su quelli primari (mortalità, frequenza di eventi gravi, qualità di vita).

Esiti intermedi

Si distinguono infine gli end point intermedi, che pur non essendo paragonabili a quelli primari, hanno notevole rilevanza sia nella storia naturale di una malattia sia nell'esperienza dei pazienti; esempi di end point intermedi sono la

frequenza di crisi di angina pectoris, i sintomi da iperglicemia, la tolleranza allo sforzo.

Ogni studio può ovviamente porsi più di un obiettivo e prevedere la valutazione di esiti diversi. Una volta soddisfatta la necessità di individuare degli esiti clinicamente rilevanti, ponendosi come obiettivi primari, può essere utile rilevare anche alcuni parametri intermedi o secondari. La misurazione di questi ultimi può rappresentare un obiettivo secondario rispetto al quesito specifico che ha ispirato lo studio, ma in genere apporta informazioni aggiuntive che possono essere di supporto alle conclusioni ricavate dall'analisi degli esiti primari o servire a generare nuove ipotesi di ricerca.

Gli esiti in oncologia

Sopravvivenza (*overall survival, OS*): il tempo che intercorre tra la diagnosi e il decesso del paziente per qualsiasi causa

Sopravvivenza specifica (*cancer specific survival, CSS*): il tempo che intercorre tra la diagnosi e il decesso del paziente a causa del tumore

Sopravvivenza senza malattia (*disease-free survival*): il tempo che intercorre tra la diagnosi e la ricaduta o il decesso del paziente per qualsiasi causa

Risposta completa (*overall response rate, ORR*): la por-

zione di pazienti nella quale si verifica una determinata diminuzione della massa tumorale per un periodo predefinito di tempo

Tempo alla progressione (*time-to-progression, TTP*): il tempo che intercorre tra la diagnosi e l'obiettivo progressione del tumore

Tempo al fallimento della terapia (*time-to-treatment failure, TTF*): il tempo che intercorre tra l'inizio della terapia e la sua interruzione per qualsiasi causa

E dopo?

Terminati gli studi di fase III, tutti i dati derivati dalle valutazioni pre cliniche e cliniche vanno a formare un dossier che viene sottoposto all'autorità competente per la registrazione e l'autorizzazione alla commercializzazione del nuovo farmaco – per l'Italia è l'AIFA, per l'Unione europea l'EMA, per gli Stati Uniti la Food and Drug Administration (FDA). E' in questa fase che il prodotto riceve il nome di fantasia con il quale farà la sua apparizione sul mercato.

Il farmaco sul mercato

Una volta arrivato negli scaffali delle farmacie, il farmaco inizia a circolare liberamente, previa prescrizione medica o senza, tra i malati del mondo reale. I quali sono consumatori ben più complessi dei soggetti sperimentali. La diffusione di un nuovo farmaco nella popolazione generale è, pertanto, il banco di prova del suo impatto sulla salute pubblica nelle effettive condizioni d'impiego, e quindi rappresenta sia una circostanza molto critica sia una grande opportunità di ricavare ulteriori informazioni su di esso. In particolare, su quegli aspetti che la ricerca clinica, per quanto ben condotta, non può coprire: il mantenimento dell'efficacia e della tollerabilità nell'uso prolungato, le interazioni con altri farmaci, gli effetti sulla sopravvivenza e sulla qualità di vita a lungo termine. Abbandonare un nuovo farmaco al suo destino sarebbe quindi un'occasione mancata, e oltretutto la storia insegna che è anche un bel rischio, un rischio che nel tempo ha già fatto innumerevoli vittime.

La farmacovigilanza

Per non perdere la possibilità di acquisire nuove conoscenze sui medicinali via via messi in commercio e per tutelare i cittadini da eventuali brutte sorprese, è stata istituita l'attività di farmacovigilanza, o sorveglianza post marketing, che oggi viene considerata la fase IV della ricerca clinica. Obiettivo della farmacovigilanza è non solo il rilevamento il più possibile tempestivo di effetti non previsti, ma anche la puntualizzazione di quelli previsti. Può infatti capitare che nell'uso generalizzato di un farmaco alcuni effetti collaterali si verifichino più spesso di quanto era emerso nel corso degli studi sperimentali, oppure che alcuni tipi di pazienti risultino più sensibili di altri.

I risultati dell'attività di sorveglianza possono portare a limitazioni nell'utilizzo del prodotto, a cambiamenti nella posologia raccomandata o all'introduzione di specifiche avvertenze relative a nuovi effetti collaterali nel foglietto illustrativo, in modo da consentirne un impiego più sicuro ed efficace. In seguito alla segnalazione di effetti particolarmente gravi, invece, si impongono la revoca dell'autorizzazione del farmaco e il suo ritiro dal mercato. Infine, nel caso di osservazioni relative a effetti terapeutici non preventivati può essere presa in considerazione –

ovviamente previa verifica – l'estensione delle indicazioni del farmaco ad altri disturbi o malattie oltre a quelli per i quali era stato ideato.

La farmacovigilanza interessa tutti i medicinali in commercio, ma si applica con criteri differenti a diverse categorie di farmaci: per i vaccini e per i farmaci posti sotto monitoraggio intensivo, che sono riportati in un apposito elenco redatto dal Ministero della salute, vanno segnalate tutte le reazioni avverse, comprese quelle già note e quelle non gravi; per tutti gli altri, invece, vanno segnalate soltanto le reazioni avverse gravi o quelle inattese, cioè non citate nella scheda tecnica o nell'autorizzazione rilasciata per la commercializzazione.

La sorveglianza sui farmaci è demandata a tutti i medici e gli altri operatori sanitari, che hanno l'obbligo di riportare le loro osservazioni su appositi moduli e di trasmetterle alle Aziende sanitarie o Direzioni sanitarie ospedaliere di riferimento; le segnalazioni raccolte a livello locale vengono riportate tutte alla Direzione generale per la valutazione dei medicinali del Ministero della salute. Presso l'Agenzia italiana del farmaco, inoltre, è istituito l'Osservatorio nazionale di farmacovigilanza, che attraverso una rete telematica rivolta a tutti i referenti di Regioni, Aziende Sanitarie Locali (ASL), Aziende ospedaliere, Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico e delle industrie farmaceutiche, registra segnalazioni e fornisce informazioni, integrandosi con la banca dati europea EudraVigilance.

La forma più comune di segnalazione di effetti avversi e impreveduti di farmaci è quella che viene fatta spontaneamente dai singoli medici caso per caso, ma esistono anche forme di monitoraggio programmato per casi selezionati. In aggiunta, vengono effettuati i cosiddetti studi di esito (o studi di outcome), che sono ricerche osservative condotte in fase post marketing su ampie casistiche, con l'obiettivo di valutare l'effettiva resa di un farmaco di cui si è documentata l'efficacia nel contesto di studi clinici, ma rispetto al quale si hanno dubbi circa l'impatto su aspetti importanti della salute nel contesto reale.

In ultima analisi, comunque, a svolgere l'attività di farmacovigilanza sono in prima persona i pazienti, i quali riferiscono ai loro curanti di eventuali disturbi o di cambiamenti inattesi verificatisi dopo l'inizio di una nuova cura.

Occhio vigile sui farmaci

Gli ultimi pochi anni sono stati prodighi di cattive notizie sulla sicurezza dei farmaci messi in commercio – o volentieri vedere dalla parte del mezzo bicchiere pieno, di buone notizie sulla validità della sorveglianza post marketing. Un caso in particolare merita di essere citato, perché, al di là dei dubbi suscitati circa l'irreversibilità dell'azienda implicata nel gestirlo, riassume in modo esemplare il senso della farmacovigilanza. La vicenda è quella della cerivastatina, farmaco molto efficiente nell'abbassare la colesterolemia, che però, a breve distanza dal suo ingresso nel mercato, rivelò un effetto collaterale tanto raro quanto pericoloso. La storia della cerivastatina, che era iniziata nel 1998 con la sua registrazione, finì nel 2001 con il suo ritiro dalle farmacie di tutti i paesi nei quali era stata autorizzata. Il motivo: nel frattempo, erano morte 31 persone che ne facevano uso, a causa di rhabdomiolisi (necrosi delle fibre muscolari). Gli studi iniziati subito dopo le prime segnalazioni rivelavano che sulla rarità dell'effetto collaterale bisognava ricredersi: innanzitutto, con la cerivastatina esso era molto più frequente che con le altre molecole della sua stessa categoria (statine), in secondo luogo la probabilità che si manifestasse diventava altissima se la cerivastatina veniva assunta in associazione con il gemfibrozil,

un ipolipemizzante appartenente a una classe farmacologica diversa (fibrati). Purtroppo, tra i pazienti a rischio di malattie cardiovascolari la terapia combinata con cerivastatina e gemfibrozil non era un'evenienza eccezionale, perché la prima riduce il colesterolo e il secondo i trigliceridi; e infatti, almeno metà delle vittime della rhabdomiolisi erano state in cura contemporaneamente con entrambi i farmaci.

Il caso della cerivastatina è un classico esempio dei quesiti che la ricerca lascia irrisolti e ai quali finisce col rispondere la farmacovigilanza: come risultò poi, la rhabdomiolisi era un evento raro con le altre statine in commercio (si è stimato che ci vorrebbe uno studio su oltre 22.727 pazienti per osservarne un caso), ma con la cerivastatina lo era dieci volte meno, e lo era ancora meno se a prenderla erano pazienti di oltre 65 anni o pazienti che oltre all'ipercolesterolemia avevano anche il diabete, e arrivava a essere persino frequente (capitava a una persona su dieci!) se veniva presa con il gemfibrozil: la fascia di età più avanzata, la compresenza di diverse malattie, l'interazione tra più terapie sono tutti aspetti che tradizionalmente non sono coperti dalla sperimentazione e finiscono con interessare la sorveglianza post marketing.

Interpretare

L'analisi dei dati

Come si è detto, uno studio clinico parte con un quesito di ricerca e con un'ipotesi da verificare. Ponendo il caso che in questione vi sia l'efficacia

dell'ultimo ritrovato contro l'ipertensione (la molecola "XY") e il suo potere protettivo nei confronti dell'ictus cerebrale rispetto a un trattamento già in commercio che serve allo stesso scopo ("A"), l'ipotesi da verificare sarà: nei pazienti trattati con "XY" si verificano meno ictus che nei pazienti trattati con "A". Con questo obiettivo si selezionerà un campione di pazienti ipertesi a rischio (con ipertensione da moderata a grave) secondo criteri prestabiliti (determinati valori di pressione arteriosa minima e massima per un certo numero di giorni e di settimane continuativi); li si assegnerà al trattamento con "XY" o con "A" secondo randomizzazione e in cieco; si proseguiranno i due trattamenti per un certo numero di anni, il tempo necessario a rilevare eventuali eventi cerebrovascolari (end point primario); nel frattempo, si registreranno, prima di somministrare i farmaci e poi a scadenze prefissate, altri parametri, come la pressione arteriosa, la funzionalità renale, la morfologia cardiaca all'ecocardiografia (end point secondari), utili a monitorare l'andamento della malattia ipertensiva e delle sue complicanze.

Alla fine, ci si ritroverà con una mole di informazioni, e in particolare, con un certo numero di ictus avvenuti in ciascuno dei due gruppi di pazienti. Potrebbe essere che il numero degli ictus registrati nel gruppo dei pazienti curati con "XY" sia un po' inferiore a quello rilevato nell'altro: si può già concludere che "XY" è più efficace di "A" nel prevenire gli eventi cerebrovascolari? Chiaramente, la risposta è negativa. Una differenza tra i due gruppi potrebbe verificarsi anche per puro caso, soprattutto se la differenza non è, come spesso accade, palesemente spropositata. Quindi, quanti ictus in meno bisogna registrare per poter assegnare a "XY" la palma dell'antipertensivo più valido con una buona probabilità che sia davvero così? Ossia, che davvero "XY" sia in grado di diminuire il rischio di ictus nei pazienti con ipertensione da moderata a grave?

Test statistici di significatività

Una volta che si è terminata la raccolta dei dati, cioè si sono annotate tutte le misurazioni necessarie per rilevare eventuali cambiamenti negli end point scelti, il passo successivo è fare in modo che questi dati assumano un significato applicabile al contesto clinico, rispondendo a domande come quelle formulate qui sopra. A tale scopo, si sottopongono i dati ad apposite elaborazioni matematiche, che hanno il compito di stabilire se le differenze osservate siano significative, vale a dire se siano attribuibili alla diversa efficacia dei diversi trattamenti oppure casuali.

Come trarre dai dati le giuste conclusioni

Valore P Esistono procedure statistiche, comprese sotto il nome di test statistici di significatività, che non forniscono certezze assolute, ma permettono di calcolare un valore, noto come "P", che rappresenta la probabilità di trarre involontariamente dai dati disponibili la conclusione sbagliata. Com'è ovvio, affinché lo studio abbia una qualche rilevanza, questo valore deve essere molto piccolo. Prima di applicare il test statistico prescelto, è perciò necessario fissare una soglia che P non deve superare perché le differenze osservate possano essere considerate significative; la soglia viene decisa liberamente dai ricercatori, ma di solito si ricorre, per convenzione, a uno di due valori standard di $P = 0,05$ o $0,01$ – che sono definiti livelli di significatività. Adottare un livello di significatività di $0,01$ vuole dire avere l'1 per cento di probabilità di considerare vera l'ipotesi di partenza mentre in realtà non lo è. In gergo statistico questo tipo di errore è definito errore di I tipo o errore alfa, e consiste nell'attribuire un significato a risultati che sono semplicemente dovuti al caso. Per tornare all'esempio del farmaco "XY", si avrà una probabilità su 100 di sbagliarsi concludendo che esso è più efficace di "A" nel prevenire l'ictus in pazienti con ipertensione. E, specularmente, si avrà il 99 per cento di probabilità di avere ragione.

Sempre in termini statistici, si può commettere l'errore contrario – detto errore di II tipo o errore beta – di considerare sbagliata l'ipotesi di partenza quando essa è vera,

e quindi di attribuire al puro caso un risultato che invece è significativo. Nell'esempio di "XY" e "A", fare un errore di II tipo equivale a giudicare la differenza tra gli effetti dei due farmaci del tutto fortuita, mentre in realtà "XY" è davvero più efficace di "A". A questo secondo tipo di errore è strettamente connesso il concetto di potenza dei test statistici: la potenza di un test corrisponde alla sua capacità di non lasciarsi sfuggire una differenza significativa quando questa esiste – o, per dirla in termini tecnici, alla probabilità che ha di trovarla. La potenza di qualsiasi test statistico dipende molto dalle dimensioni del campione al quale viene applicato: in generale, quanto più numeroso è il campione, tanto maggiore è la potenza del test e, di conseguenza, tanto più alta è la probabilità di interpretare i risultati in modo corretto.

Intervalli di confidenza Un altro metodo per stabilire il significato delle differenze rilevate in uno studio di confronto fra trattamenti è quello dei cosiddetti intervalli di confidenza o limiti fiduciarci. Si consideri l'end point secondario della pressione arteriosa: per parametri come questo, il dato che si utilizza nel valutare la significatività delle differenze tra i gruppi è il valore medio calcolato in ciascun gruppo a partire dai valori registrati nei singoli soggetti. Per esempio, nei pazienti trattati con "XY" o con "A", si saranno registrate modificazioni della pressione arteriosa, presumibilmente abbassamenti, nel corso del

trattamento antipertensivo: per ognuno dei due gruppi si può calcolare che l'abbassamento della pressione è stato in media di un certo numero di mmHg, ma quello che di fatto è successo è che ciascun paziente in ciascun gruppo ha avuto una sua variazione, che non coincide esattamente con quel valore (è un po' più grande o un po' più piccola). Il valore reale dell'abbassamento della pressione si colloca in qualche punto tra il valore massimo e il valore minimo registrati in tutti gli individui. L'intervallo di confidenza tiene conto del range di possibili valori che il parametro di interesse assume all'interno dei campioni. Quando si confrontano le riduzioni della pressione arteriosa nei due gruppi dello studio su "XY" e "A" si fa una stima di quanto differiscono.

Diversamente dal valore P, che chiarisce se una differenza è significativa (se "XY" ha un effetto maggiore di "A" sulla pressione arteriosa) ma non dice nulla della sua entità (di quanto più grande è l'effetto di "XY" rispetto ad "A"), l'intervallo di confidenza fornisce un'indicazione sia dell'entità della differenza riscontrata sia del grado di precisione con cui il valore stimato la rappresenta. L'intervallo di confidenza nel quale si colloca il valore stimato della differen-

za tra le riduzioni della pressione arteriosa dei due gruppi (poniamo, per esempio, 20 mmHg) è espresso da quel valore affiancato dall'indicazione della variazione in più o in meno che si può avere rispetto a esso (20 ± 5 mmHg). La probabilità che il valore reale della differenza cada nel range indicato viene espressa con una percentuale, di solito il 95 per cento, a significare non solo che vi è una differenza tra le riduzioni medie della pressione arteriosa con i due trattamenti, ma anche che, con una probabilità del 95 per cento, il valore possibile di questa differenza è compreso tra 15 e 25 mmHg.

I test statistici che si possono usare per dimostrare la significatività delle differenze tra le misurazioni rilevate in uno studio sono molti: di volta in volta si sceglie quale o quali test applicare in base al tipo di confronto da realizzare (tra differenze o tra variabili) e al tipo di dati da confrontare (proporzioni, percentuali, medie, eccetera). Il test migliore è quello con il più piccolo margine di incertezza, cioè quello che ha la più bassa probabilità di lasciare spazio a deduzioni infondate. Come abbiamo detto, il grado di affidabilità di un test in questo senso è indicato come potenza del test.

La garanzia che uno studio clinico deve dare è di essere abbastanza efficiente nell'individuare un effetto quando questo di fatto esiste. In generale, il rischio di cadere in errore non vedendo qualcosa che in realtà c'è dipende molto dalle caratteristiche del campione, e principalmente dalle sue dimensioni. Soprattutto quando un evento è poco frequente e le differenze sono piccole, è facile che in un campione poco numeroso non si rendano visibili. Per esempio, nel caso dell'antiaritmico flecainide, ci volle uno studio di grandi dimensioni per dimostrare che invece di diminuire la mortalità dei pazienti infartuati, come ci si aspettava in base alla sua capacità di controllare le aritmie ventricolari, l'aumentava di due volte e mezzo rispetto al placebo: in un campione limitato il numero assoluto di decessi attribuibili al farmaco (che era di 3,7 ogni 100 pazienti trattati) sarebbe facilmente passato inosservato. Come già accennato, la numerosità del campione condiziona la possibilità di individuare le differenze significative e di interpretare i risultati in modo corretto. Di solito, quando si avvia uno studio, l'ampiezza del campione viene determinata a priori, nella fase di progettazione, e viene decisa sulla base dei test statistici che si ha intenzione di utilizzare: ogni test, infatti, necessita di un numero minimo di soggetti per dare risultati affidabili.

Dalle prove alle raccomandazioni

Le prove di efficacia

Il "risponso" che l'analisi dei dati fornisce sono le cosiddette prove di efficacia. A seconda della qualità dello studio, cioè della sua precisione nell'evidenziare gli effetti dell'intervento sperimentato e nell'evitare le possibili distorsioni interpretative, si ottengono prove di efficacia di diverso valore. Quando si deve decidere in merito alla fondatezza scientifica di un determinato atto medico, che sia una terapia farmacologica, un trattamento riabilitativo, un test diagnostico o un programma di screening, di solito si prendono in esame tutti gli studi che sono stati realizzati su di esso e si valuta il peso delle prove emerse a suo favore o contro.

I livelli di prova

Le prove di efficacia vengono classificate in sei livelli qualitativi, detti livelli di prova, in base alla robustezza metodologica degli studi da cui provengono:

- le prove di tipo I sono quelle ottenute da più studi clinici controllati randomizzati o da revisioni sistematiche di studi randomizzati;
- le prove di tipo II sono quelle ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato;
- le prove di tipo III sono quelle ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi;
- le prove di tipo IV sono quelle ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi;
- le prove di tipo V sono quelle ottenute da studi di casistica (come le serie di casi) senza gruppo di controllo;

- le prove di tipo VI sono quelle basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti (come le consensus conference).
- Il passo successivo consiste nel riassumere le prove di vario livello disponibili in una sintesi che serva a trasformare i risultati scientifici in indicazioni utili alla loro conversione in atti medici.

TABELLA 2: Le qualità di uno studio di ricerca

La forza scientifica dei diversi tipi di studi di ricerca: la qualità di una prova scientifica dipende da molti fattori, fra cui il tipo di studio, il numero di osservazioni effettuate nello studio, la selezione dei soggetti, eccetera. La gerarchia riportata sotto va dallo studio con forza scientifica maggiore a quello con forza scientifica minore.

	Vantaggi	Svantaggi
Revisioni sistematiche e metanalisi	Sono potenti e minimizzano l'effetto di fattori, chiamati confondenti, che riducono la capacità di attribuire la causa di un evento al trattamento	Non possono cancellare errori o inapproprietezze che possono essere presenti nei singoli studi raccolti
Studi randomizzati o semi randomizzati	Sono potenti e minimizzano l'effetto di fattori, chiamati confondenti, che alterano la capacità di attribuire la causa di un evento al trattamento	Non consentono di evidenziare eventi rari e, al termine dello studio, i soggetti esaminati vengono seguiti per tempi brevi
Studi coorte	Potenti e poco costosi	Sono fonte di errori e consentono una generalizzazione limitata
Studi a tempi multipli; studi caso controllo	Potenti e flessibili Possono verificare un'ipotesi	Sono fonte di errori e consentono una generalizzazione limitata
Studi cross-over; studi ecologici	Potenti e poco costosi. Non necessitano di controlli indipendenti, perché tutti i soggetti ricevono sia il trattamento in esame sia quello di controllo	Sono fonte di errori e consentono una generalizzazione limitata
Casi clinici singoli o serie di casi; sorveglianza attiva o passiva del paziente	Segnalano l'allarme e sono utili nel caso di eventi rari	Sono fonte di errori e non consentono la generalizzazione

Le raccomandazioni

In questo modo, le prove di efficacia su un determinato intervento confluiscono nelle raccomandazioni relative alla sua applicazione clinica. Le raccomandazioni vengono anch'esse graduate in base alla loro forza, una dimensione che rappresenta la probabilità che la loro attuazione nella pratica determini un miglioramento dello stato di salute dei destinatari.

Il grading

Esistono fondamentalmente due sistemi di classificazione (grading) delle raccomandazioni, che fanno riferimento l'uno al livello qualitativo delle prove a sostegno o contrarie all'intervento sanitario implicato e alla concordanza tra i diversi studi su di esso, l'altro al tipo di indicazione che forniscono riguardo alla realizzazione dell'intervento stesso. Nel primo sistema la forza delle raccomandazioni decresce dal grado A, che include raccomandazioni basate su prove di qualità superiore, fino al grado D, che comprende raccomandazioni basate su prove di basso livello; nel secondo la forza delle raccomandazioni riguarda il parere che esprimono rispetto all'opportunità di attuare l'intervento, e va dal grado A, decisamente favorevole, al grado E, decisamente sfavorevole. La classificazione di prove e raccomandazioni è essenziale dal punto di vista pratico, e infatti rappresenta il sistema di riferimento per la compilazione delle linee guida, che nella medicina basata sull'evidenza (*evidence based medicine*) sono i principali strumenti di supporto decisionale all'implementazione degli interventi sanitari.

Metanalisi e revisioni sistematiche

Nella sua fase di valutazione pre implementazione, e anche dopo, ogni intervento sanitario viene sottoposto a più studi sperimentali, e può accadere che non tutti portino esattamente alle stesse conclusioni. Le scelte meto-

dologiche, le dimensioni dei campioni, la tipologia dei controlli, la durata dei periodi di follow up possono differire da studio a studio quel tanto che basta per influenzare i risultati finali.

Quando si tratta di decidere qual è il verdetto sull'opportunità di introdurre un intervento nella pratica clinica o di generalizzarne l'uso, ci si può trovare con molti dati a disposizione ma senza un'indicazione definitiva. Se le conclusioni di diverse ricerche su uno stesso argomento non sono perfettamente convergenti si ricorre alla **metanalisi**, una tecnica statistica che consente di combinare i dati di più studi, per generare un dato complessivo che risponda in modo univoco al quesito clinico in oggetto.

Il vantaggio principale della combinazione dei dati di più studi è quello di rendere disponibile un campione

molto ampio – perché il numero finale di soggetti su cui viene fatta la metanalisi è dato dalla somma dei campioni dei singoli studi – che è quindi più affidabile dal punto di vista statistico e più rappresentativo dal punto di vista clinico. In questo modo si riduce l'effetto delle eventuali distorsioni contenute nei risultati dei singoli studi. La metanalisi è lo strumento operativo delle revisioni sistematiche.

La **revisione sistematica** consiste nella valutazione cumulativa di tutti gli studi, pubblicati e non, su un determinato intervento che rispondono al medesimo quesito clinico e sono comparabili tra loro sul piano metodologico.

Significativo non basta

**Dalla
significatività
statistica
alla significatività
clinica**

Nella fase dell'analisi dei dati la statistica è di grande aiuto perché riduce a una frequenza accettabile gli errori di interpretazione; e il fatto è di una certa rilevanza visto che, in genere, le informazioni fornite dai dati servono per prendere decisioni cliniche. Ciò non toglie che i risultati dei test debbano essere presi con beneficio di inventario. Il giudizio di significatività emesso da un test statistico ha, per l'appunto, un valore statistico: si tratta di una descrizione probabilistica – anche se, come si è visto, la probabilità che sia corretta può essere molto alta – e oltretutto deriva dall'osservazione di un campione di dimensioni necessariamente limitate in un contesto necessariamente artificiale. Anche uno studio guidato da obiettivi plausibili e di ottima qualità metodologica – ben progettato, eseguito con rigore, eticamente ineccepibile e libero da conflitti di interessi – può rivelare dei limiti allorché si prova a trasferirne i risultati nella pratica clinica.

Il passaggio dalla significatività statistica alla significatività clinica non è sempre scontato e diretto. Innanzitutto, nel valutare l'utilità di un intervento sanitario è necessario tenere conto sia degli effetti positivi sia delle eventuali ripercussioni negative. E perché possa essere ritenuto valido, bisogna che i benefici che arreca siano superiori ai danni che può fare. Degli uni e degli altri, dunque, occorre conoscere l'entità e la probabilità. Per ottenere un beneficio apprezzabile si può infatti accettare di esporsi al rischio di subire anche un danno, a patto che il rischio sia il più basso possibile e il danno il più lieve possibile. E' ovvio che l'entità del danno che si è disposti a tollerare dipende anche dall'importanza del beneficio che si prevede di ricevere e dalle alternative disponibili: un effetto collaterale rilevante può essere ammesso nel caso di un trattamento che serva a contrastare una malattia potenzialmente pericolosa o invalidante e del quale non esistano equivalenti di pari efficacia (un tipico esempio sono i trattamenti antitumorali); lo stesso effetto o anche uno meno pesante devono essere rifiutati se rischiano di essere più deleteri di quelli della malattia e se esistono alternative terapeutiche rispetto alle quali il trattamento non offre alcun vantaggio.

Perché a un trattamento o a un intervento diagnostico si possa attribuire una significatività clinica occorre che il rapporto tra i benefici e i rischi che derivano dalla sua attuazione sia favorevole ai singoli pazienti e alle comunità che lo ricevono.

E allora, ne vale proprio la pena?

Come probabilmente si è intuito da quanto descritto finora, l'unica certezza della ricerca clinica è che dagli studi sperimentali non emergono risposte definitive. Un errore o una distorsione presente nella progettazione di una ricerca piuttosto che nella raccolta e nell'interpretazione dei dati è sempre possibile. Sta alla competenza, all'esperienza e alla serietà professionale dei ricercatori fare in modo che i loro studi abbiano tutte le carte in regola.

Ma se agli errori o agli inconvenienti metodologici più comuni si può pensare in anticipo oppure ovviare in corso d'opera, resta sempre quel margine non controllabile di incertezza che accompagna l'ingresso dei risultati scientifici nella pratica clinica.

Tuttavia, partire alla ricerca della verità con dei dati obiettivi può essere un van-

taggio, e per raggiungere questo scopo al momento non si conoscono molte alternative agli studi sperimentali. Come afferma Marco Bobbio, cardiologo ed esperto di metodologia della ricerca clinica: “Sarebbe un errore passare dalla religione monoteista dei camici bianchi alla monocrazia dei trial, ma non lo è credere che rappresentino un nuovo punto di riferimento della medicina”.

In realtà, purché siano razionalmente fondati e mossi da scopi realmente innovativi, gli studi clinici possono essere un'opportunità anche per i pazienti, sia perché hanno la possibilità di trovare trattamenti migliori per le loro malattie o di ricevere diagnosi più precise o più precoci, sia perché nel setting sperimentale sono sottoposti a controlli più assidui e approfonditi, sono più seguiti nella gestione delle cure, trovano una considerazione più scrupolosa per i benefici o i fastidi che riferiscono.

La partecipazione alle sperimentazioni cliniche deve comunque sottostare al principio etico fondamentale della libera scelta. Ma affinché sia effettivamente libera una qualsiasi scelta deve essere consapevole e fondata su una informazione completa e trasparente.

I modi per dirlo

I risultati di uno studio sull'efficacia di un trattamento nel prevenire un evento indesiderato (il decesso, un infarto, una frattura) rispetto a un trattamento di controllo (o al placebo) possono essere espressi in termini di probabilità dei pazienti trattati con l'uno e con l'altro farmaco di andare incontro all'evento (rischio assoluto). Dalle percentuali di soggetti colpiti dall'evento prima del termine dello studio in ciascuno dei due gruppi si possono ricavare due tipi di informazioni: il **rischio relativo**, cioè il rapporto tra i due rischi assoluti, che indica quante volte in più o in meno rischiano l'evento i pazienti che assumono il trattamento sperimentale rispetto a quelli di controllo; il **rischio evitabile**, cioè la differenza tra il maggiore e il minore dei due rischi assoluti, che indica quanti eventi si possono prevenire trattando un certo numero di pazienti con il farmaco più efficace. Questo valore può essere inversamente espresso come **numero di pazienti da trattare** per prevenire l'evento (NNT, *number needed to treat*). Ri-

spetto al rischio relativo quest'ultimo indice dà un'idea più precisa dell'entità del beneficio che si trae dall'uno e dall'altro trattamento.

Un'altra stima frequentemente usata per rappresentare l'efficacia di un trattamento è il cosiddetto **odds ratio**, con un termine inglese non traducibile, che corrisponde al rapporto tra la frequenza con cui l'evento da prevenire si verifica nel gruppo di pazienti assegnati al trattamento e la frequenza con cui si verifica nel gruppo di controllo. Dal punto di vista numerico, il rischio è espresso come percentuale di casi in cui l'evento si verifica (per esempio 20 casi su 100 pazienti o 20 per cento), mentre l'odds è il rapporto tra il numero di casi in cui l'evento si verifica e il numero di casi in cui non si verifica (quindi 20/80 o 0,25); l'odds ratio di un trattamento si calcola dividendo l'odds del gruppo che lo assume e l'odds del gruppo di controllo, cosicché un valore di odds ratio inferiore all'unità significa che l'evento si verifica più raramente nel gruppo trattato.

Prima di dare il consenso

Prima di decidere di partecipare a uno studio è bene leggere attentamente la documentazione fornita per il consenso informato e, nel caso rimanga qualche dubbio, non esitare a chiedere ulteriori spiegazioni.

I punti che è opportuno chiarire prima di prendere una decisione sono soprattutto quelli che riguardano l'utilità dello studio, l'impegno che la partecipazione a esso comporta (in termini di durata totale, frequenza dei controlli, complessità della cura, eccetera), gli eventuali rischi.

Al medico che raccoglie il consenso si possono per esempio fare le seguenti domande:

- Di che tipo di trattamento o esame diagnostico si tratta?
- Perché i ricercatori ritengono che il trattamento/esame possa essere utile?
- E' già stato sperimentato su altre persone?
- Con quali risultati?
- Se prima della fine dello studio risultasse che il trattamento/esame non è utile o sicuro come si pensava, la

sperimentazione verrà interrotta?

- Che effetti collaterali può avere il trattamento?
- Se avvertirò degli effetti collaterali riceverò qualche cura per alleviarli, potrò ridurre la dose del trattamento o sospenderlo?
- Se, per motivi personali, avrò difficoltà a mantenere la mia partecipazione allo studio potrò uscirne?
- A che cosa mi serviranno le informazioni che dà questo esame diagnostico?
- Se con questo esame mi verrà diagnosticata questa malattia che cure potrò fare? E' previsto un percorso per facilitare l'accesso alle cure studiate apposta per le persone che partecipano?
- Quanto tempo dura lo studio?
- Chi finanzia lo studio?
- Sarò rimborsato per le eventuali spese sostenute per partecipare?
- C'è un'assicurazione che mi tutela in caso di eventuali danni?

Bibliografia di approfondimento

- Bobbio M. e Cagliano S. Rischiare di guarire. Roma: Donzelli, 2005.
- Straus SE et al. Evidence-based medicine. Roma: Il Pensiero Scientifico, 2007.
- Dobrilla G. Dottore... mi posso fidare? Roma: Avverbi, 2007