

# 1. L'esperienza inganna?

Compito precipuo del medico è quello di scegliere, tra le varie opzioni disponibili, le indagini diagnostiche e i trattamenti più utili per il paziente sulla base delle migliori prove di letteratura (evidence-based medicine = EBM). Per fare questo sfrutta un insieme di conoscenze che derivano in parte dall'esperienza e in parte dallo studio della letteratura medica.

Le conoscenze dell'esperienza vengono acquisite direttamente ogni giorno grazie all'osservazione sul campo dei vari casi clinici oppure, in modo indiretto, attraverso pareri o consigli di colleghi più esperti e/o di specialisti. Si tratta di conoscenze importanti, ma spesso sparse e poco formalizzate. Le conoscenze derivanti dallo studio di testi, manuali e riviste di aggiornamento sono invece meglio strutturate e vengono definite in un percorso che il medico apprende durante gli anni di studi universitari e che poi mantiene (o dovrebbe mantenere) con l'aggiornamento continuo.

Il termine EBM fu introdotto per la prima volta da Gordon Guyatt nel 1992, ma già precedentemente ne aveva parlato Archibald Cochrane. Secondo la definizione di David Sackett, l'EBM è "l'integrazione tra l'esperienza clinica individuale e le migliori evidenze esterne" (Sackett et al., 1996a). Le evidenze esterne derivano dagli studi clinici pubblicati nella letteratura scientifica e possono essere classificate secondo una sorta di piramide: alla base stanno le

evidenze meno robuste (esperienza personale, studi in vitro, studi su animali), in mezzo stanno gli studi osservazionali e infine al vertice si trovano gli studi randomizzati e controllati e le metanalisi.

In seguito alcuni mossero qualche critica all'EBM. Vi può essere il rischio, infatti, di presentare dei risultati significativi dal punto di vista statistico come importanti, quando la loro rilevanza clinica è piccola o discutibile. Inoltre l'imposizione dall'alto delle evidenze non tiene conto della loro effettiva trasferibilità nella pratica che deve considerare diversi aspetti, non ultimi il setting in cui il medico si trova ad operare, i valori e le preferenze del paziente. Non raramente il medico deve "negoziare" con il paziente e anche la migliore evidenza fallisce se non viene praticata perché il paziente non l'accetta oppure perché troppo difficoltosa da implementare. Il punto di vista del paziente viene considerato sempre più importante e deve essere integrato nella definizione di EBM, tanto che si parla con sempre maggiore frequenza di "medicina centrata sul paziente". Se ne parlerà più diffusamente nel capitolo 7, che tratta gli endpoint degli studi.

D'altra parte la stessa definizione di EBM oggi più accettata sottolinea che si tratta di una pratica basata su due pilastri: da una parte le prove di letteratura e dall'altra l'esperienza clinica. Conoscere le evidenze e interpretarle è indispensabile, ma altrettanto lo è l'esperienza del medico che queste prove deve trasferire su ogni singolo paziente che ha una propria individualità con specifiche patologie e comorbidità. Tuttavia quando si tratta di valutare rischi e benefici di un intervento medico o di un esame diagnostico o di screening l'esperienza personale non è il mezzo migliore e, se usata da sola, può portare a risultati insoddisfacenti.

## I dubbi di Marco

Marco è un giovane medico che si sta specializzando in Cardiologia; è ben preparato, impara molto dai colleghi più anziani, ma mantiene anche aggiornate le sue nozioni con uno studio costante. Una mattina, durante il solito "giro", nota che a un paziente appena

ricoverato è stato prescritto un nuovo farmaco, di recente commercializzazione. Durante la pausa caffè chiede allo specializzando più anziano il motivo di questa scelta.

“Sai, abbiamo notato che questo farmaco funziona molto bene, meglio della terapia standard di riferimento” spiega lo specializzando. Marco obietta timidamente che in realtà gli studi disponibili hanno fornito risultati in gran parte contrastanti e che non vi è, allo stato delle conoscenze, molto consenso sull'uso di quel farmaco se non in casi molto selezionati.

“Mah, sai gli studi... quello che conta è la nostra esperienza, noi lo stiamo provando da un paio di mesi e abbiamo notato che è senza dubbio superiore a quello che usavamo finora.” Marco non replica, ma rimane dubbioso.

I dubbi di Marco non sono ingiustificati. Davvero l'esperienza è così importante quando si tratta di giudicare l'efficacia di un farmaco? Oppure anche un'esperienza pluridecennale può portare a errori di prospettiva? Parafrasando Ippocrate si può affermare che l'esperienza è fallace e il giudizio difficile.

Secondo il senso comune era il sole che ruotava attorno alla terra e la famosa frase di Giosuè (“Fermati, o sole!”) fu la giustificazione per accusare Galileo Galilei che affermava il contrario.

Pensare alla frase di Giosuè non sarà tempo sprecato quando si ritiene di affidarsi in modo incondizionato alla propria esperienza. Questa rimane fondamentale in molti aspetti dell'attività medica (per esempio nell'approccio diagnostico, nell'interpretazione dell'esame obiettivo, ecc.) ma può essere fuorviante quando si deve giudicare l'efficacia di una terapia o di un intervento medico. Le ragioni possono essere varie, di seguito esamineremo le più importanti.

## Scelta dei pazienti

Si supponga che un medico di un centro antidiabetico desideri valutare quali sono i farmaci più efficaci nel prevenire la retinopatia e la nefropatia. Dopo un congruo periodo di tempo nota che i pazienti trattati con insulina vanno incontro più frequentemente a tali complicanze rispetto a quelli trattati con antidiabetici orali. Ne potrebbe trarre la conclusione che l'insulina è meno efficace degli altri farmaci. Ma è davvero così?

In realtà è molto probabile che l'insulina sia usata in pazienti con una forma più grave di diabete, che sono quindi più a rischio di sviluppare complicanze. In altri termini la ragione dei risultati osservati dal medico non risiede nel fatto che l'insulina è meno efficace, semplicemente essa viene usata in pazienti più gravi. Questo tipo di errore viene detto "bias di selezione" e sarà meglio esaminato quando si tratteranno gli studi di tipo osservazionale.

## Farmaco di recente introduzione in commercio

Un'altra situazione in cui l'esperienza può essere poco utile è quando si deve usare un farmaco di recente introduzione in commercio. In questo caso, ovviamente, l'esperienza non può essere di aiuto e per giudicare l'efficacia del trattamento bisognerà basarsi sugli studi effettuati pre-marketing.

Le agenzie regolatorie autorizzano l'immissione in commercio di un nuovo farmaco valutando il suo profilo di efficacia e sicurezza risultante da studi effettuati anche su migliaia di pazienti. Ma si deve considerare che talora neppure studi di queste dimensioni sono sufficienti a evidenziare tutte le caratteristiche positive o gli effetti collaterali di un farmaco. Per esempio se un farmaco produce un effetto collaterale grave, ma abbastanza raro, questo può non essere rilevato dagli studi effettuati e rendersi invece evidente in seguito, quando viene usato da milioni di pazienti.

La storia della medicina può annoverare vari esempi di farmaci dapprima autorizzati e, in seguito, ritirati dal commercio per la comparsa di qualche evento collaterale grave che, per la sua rarità, non era risultato negli studi pre-marketing. Alcuni medici adottano perciò un principio di precauzione e iniziano a usare un nuovo farmaco solo dopo qualche tempo che è stato autorizzato.

## Evoluzione naturale della malattia

In un affollato ambulatorio di Medicina generale si presenta per una visita un paziente di 45 anni che lamenta da un paio di giorni febbre intorno ai 38 °C e tosse. Il medico esegue un esame obiettivo accurato, diagnostica una forma influenzale e prescrive solo una terapia sintomatica. Dopo due giorni lo stesso paziente si ripresenta lamentando la persistenza della febbre e della tosse. Chiede al medico se non sia il caso di assumere un antibiotico, lo stesso che aveva usato l'anno prima e che lo aveva "guarito" in soli due giorni. Il medico è poco convinto, anche perché l'esame obiettivo continua a essere negativo. Tuttavia cede alle insistenze del paziente sia perché non ha intenzione di creare contrasti sia perché sa che sulla base della sola visita è impossibile escludere con matematica certezza che non vi sia una broncopolmonite da sovrainfezione batterica, né vuole richiedere una radiografia urgente del torace che probabilmente sarà negativa. Il paziente esce soddisfatto dallo studio e dopo due giorni telefona dicendo di essere guarito e che anche questa volta l'antibiotico ha fatto il suo dovere.

Ma è veramente così? Oppure semplicemente si è trattato della guarigione spontanea dell'influenza che si sarebbe verificata anche se il paziente non avesse assunto l'antibiotico? In realtà la "guarigione" dopo che si è usato un farmaco non significa automaticamente che sia opera del trattamento, potrebbe benissimo trattarsi dell'evoluzione naturale della malattia. In medicina il detto latino "post hoc ergo propter hoc" non è valido.

## Effetto placebo

Una donna di 50 anni, sofferente da tempo di cefalea di natura non ben precisata, visto che le terapie finora provate non hanno avuto beneficio decide di consultare uno specialista neurologo di chiara fama. Dopo la visita il neurologo prescrive un trattamento in supposte a base di un antinfiammatorio. In seguito la paziente si reca in visita dal medico di famiglia al quale racconta che finalmente ha trovato un farmaco efficace per il suo mal di testa ed estrae dalla borsa una scatola di supposte di "glicerina". Il medico rimane esterrefatto. Dopo qualche domanda la faccenda viene chiarita: la donna aveva scambiato le supposte prescritte dal neurologo con quelle usate dal marito per la stipsi. "Eppure con queste il mal di testa mi passa" dice la donna al medico che cerca di convincerla che non poteva essere quella la terapia prescritta dal neurologo (l'episodio è reale ed è esperienza diretta dell'autore).

In realtà l'effetto placebo esiste ed è stato dimostrato anche da studi rigorosi. Per esempio in uno studio si è evidenziato che pazienti sottoposti a finta legatura dell'arteria mammaria interna per il trattamento della cardiopatia ischemica miglioravano dopo l'operazione (Cobb et al., 1959). Un altro studio ha dimostrato che l'intervento di artroscopia e lavaggio articolare in pazienti affetti da gonartrosi portava a un miglioramento sintomatologico simile a quello ottenuto in pazienti sottoposti a chirurgia artroscopica placebo, vale a dire soggetti nei quali veniva praticata una finta artroscopia (Moseley et al., 2002).

L'effetto placebo dipende da molti fattori: dalla fiducia che si ripone nel medico, dal tipo di terapia (le terapie iniettive funzionano meglio di quelle orali) e perfino dal colore e dalle dimensioni della compressa assunta. Pertanto quando si osserva che, dopo la somministrazione di un farmaco, il paziente migliora bisogna sempre chiedersi se questo dipende da un effetto reale della terapia o semplicemente da un effetto placebo.

## Casistica limitata

Anche un medico con esperienza pluridecennale e con molti assistiti tratta relativamente pochi pazienti per una stessa patologia. Per le malattie più diffuse (come per esempio l'ipertensione o il diabete) nell'arco di un'intera vita professionale un medico finisce per occuparsi di poche centinaia di persone. Se un farmaco è gravato da effetti collaterali poco frequenti potrebbe succedere che quel medico non li veda mai o, se li vede, può non metterli in relazione al trattamento stesso. Inoltre il medico, non avendo termini di confronto, non riesce a determinare se un farmaco è più efficace di un altro nel ridurre per esempio le complicanze della malattia ipertensiva.

Ma si ammetta, per ipotesi, che un medico decidesse di confrontare tra loro l'efficacia di vari ipotensivi controllando se dopo un periodo di tre o quattro anni si verificano più casi di scompenso cardiaco in chi assume un farmaco piuttosto che un altro. Si consideri che, per esempio, egli abbia in cura 200 ipertesi ai quali somministra quattro ipotensivi appartenenti a quattro classi differenti (50 pazienti trattati con ogni farmaco). Si ipotizzi ancora che tre di questi quattro farmaci abbiano efficacia paragonabile nel ridurre il rischio di scompenso cardiaco (che si verifica nel 4% dei casi trattati) mentre il quarto farmaco ha un'efficacia minore (lo scompenso si verifica nel 5% dei casi trattati). Il medico registrerà, alla fine del periodo di osservazione, per i tre farmaci migliori 2 casi di scompenso cardiaco per ciascun gruppo, per il quarto farmaco, quello peggiore, ne registrerà teoricamente 2,5 (vale a dire se è fortunato ne vedrà 2, se è sfortunato ne vedrà 3). Ovviamente è difficile imputare una differenza così piccola alla minor efficacia del quarto farmaco, eppure con l'uso di quest'ultimo il rischio di scompenso cardiaco aumenta in termini relativi del 25%.

## UN PO' DI STORIA

Ippocrate (460 a.C.-377 a.C.) è considerato il padre della medicina occidentale. Uno dei principi fondamentali della medicina da lui teorizzata è la capacità della natura di curare le malattie. Egli introdusse inoltre un metodo empirico che si basava sull'osservazione del malato e sulla descrizione dei sintomi al fine di poter diagnosticare la patologia sottostante e poterne definire la prognosi.

In realtà l'osservazione dei malati era già stata introdotta nella medicina greca. Tuttavia Ippocrate sosteneva che le osservazioni che il medico ricava dal malato devono essere ordinate in un quadro più organico e formalizzato.

Ippocrate riteneva essenziale il rapporto del medico con il paziente e credeva molto nell'importanza dell'alimentazione. Il giuramento a lui attribuito indica quale deve essere l'etica del medico. Tra i principi fondamentali del giuramento: la necessità di esercitare la medicina in autonomia, di difendere la vita e la salute del malato, di non usare interventi che potrebbero causare danno.



## 2. Gli studi clinici

Come si è detto, uno degli aspetti cruciali dell'attività medica è scegliere tra i vari interventi quello che, al momento in cui si decide, ha a suo favore prove di efficacia e di utilità per il paziente. Le prove di efficacia derivano da studi che hanno dimostrato, in modo misurabile e riproducibile, che è utile eseguire un determinato esame o prescrivere un determinato trattamento per quel particolare paziente. Il medico deve però essere consapevole che le prove di efficacia valide ora potrebbero non esserlo in futuro, secondo il principio enunciato da Karl Popper (principio di confutazione) per cui le certezze scientifiche sono soggette a conferma o smentita.

Ma, detto questo, come si possono superare le difficoltà viste nel capitolo precedente? Come si può eliminare l'effetto placebo oppure essere sicuri che il miglioramento clinico ottenuto sia legato alla terapia prescritta e non all'evoluzione naturale della malattia? La risposta sta nell'effettuazione di studi clinici. La medicina negli ultimi decenni ha dato un grandissimo impulso a questa pratica, cercando di rendere oggettive e riproducibili le osservazioni soggettive che sono, per loro stessa natura, variabili e opinabili. In altre parole la medicina ha cercato di darsi una veste scientifica che la avvicina, in parte, alla matematica e all'algebra, anche se, come si ripete spesso, essa non è, e non può essere, una scienza esatta per l'imperfetta corrispondenza dei risultati trovati alla complessa variabilità clinica.

## I diversi tipi di studi

Esistono differenti tipi di studi. Per semplificare al massimo si può dire che quelli principali sono di due tipi: gli studi osservazionali e gli studi di intervento. Distinguerli non è difficile.

Negli **studi osservazionali** la somministrazione di un farmaco (oppure un intervento chirurgico o la prescrizione di un esame di screening, ecc.) non è stata decisa dagli sperimentatori o dagli autori. Questi ultimi si sono limitati ad “osservare” una determinata realtà senza svolgere un ruolo attivo. Negli **studi di intervento**, al contrario, gli autori agiscono in modo attivo. Per comprendere meglio la differenza tra le due categorie si faranno due esempi.

In uno studio è stata condotta un’analisi telefonica su 10.000 persone residenti in una determinata regione italiana. Si è chiesto a ciascun intervistato se assumeva o meno degli integratori alimentari e contemporaneamente se soffriva di diabete. L’analisi dei dati ha dimostrato che nei soggetti che assumono regolarmente integratori l’incidenza della malattia diabetica risulta inferiore del 20% rispetto a coloro che non assumono integratori. In questo caso si tratta di uno studio osservazionale: infatti l’intervento (assunzione di integratori) non è stato deciso da chi ha effettuato lo studio ma da altri (dai soggetti intervistati o per decisione autonoma o per consiglio di amici o conoscenti, o per prescrizione dei medici curanti, ecc.). In pratica negli studi osservazionali gli autori “fotografano” una determinata situazione clinica: si limitano, come dei notai, a prenderne atto.

In un altro tipo di studio gli autori hanno arruolato 10.000 soggetti affetti da cardiopatia ischemica e li hanno suddivisi (in maniera random = casuale) in due gruppi. Ad un gruppo hanno somministrato un farmaco vasodilatatore, all’altro gruppo hanno somministrato un placebo (una compressa del tutto indistinguibile da quella somministrata al primo gruppo che conteneva però una sostanza inerte). Dopo 5 anni si è evidenziato che i decessi nel gruppo trattato con il farmaco erano inferiori del 30% rispetto ai decessi registrati nel gruppo che assumeva placebo. In questo caso l’in-

tervento (la somministrazione del farmaco vasodilatatore) è stato deciso attivamente dagli autori dello studio: si tratta quindi di uno studio di intervento. Per la precisione di uno studio randomizzato e controllato, come si vedrà più avanti.

Quando in una rivista medica ci si imbatte in uno studio che sembra importante la prima domanda da porsi quindi è questa: si tratta di uno studio osservazionale oppure di uno studio di intervento? La distinzione è molto importante perché consente di stabilire quanto ci si può fidare dei risultati trovati. In linea generale si può già anticipare che gli studi di intervento, purché ben effettuati, forniscono risultati più affidabili degli studi osservazionali. Questi ultimi, di solito, sono utili perché possono generare delle ipotesi che però, in seguito, dovrebbero essere confermate (o smentite) da studi di intervento.

Nella recente pandemia da Sars-CoV-2 dati preliminari avevano portato a ritenere efficaci alcuni farmaci. Non si trattava però di conclusioni basate su studi di intervento, bensì sull'analisi e sull'osservazione di casistiche limitate. In seguito studi di intervento meglio condotti hanno portato alla conclusione che le osservazioni iniziali non erano affidabili e che l'efficacia osservata o era molto piccola o era addirittura assente. Pertanto bisogna valutare su quali prove si basano affermazioni di efficacia di un determinato trattamento ed essere pronti ad esercitare il dubbio cartesiano.

Va ricordato, però, che anche i risultati degli studi di intervento, per quanto eseguiti in modo rigoroso, non sono applicabili ad ogni paziente in maniera acritica e automatica. Ogni paziente è un "unicum" e allora entra in campo l'esperienza del medico che deve considerare in quel particolare soggetto le caratteristiche cliniche che permettono di personalizzare le decisioni mediche.

## UN PO' DI STORIA

Karl Popper (1902-1994) è stato un filosofo che si è interessato molto alla scienza. Egli affermava che la scienza è come un edificio costruito sulle palafitte.

Ogni teoria scientifica può essere confermata da numerosissime osservazioni, ma non deve mai essere considerata assoluta perché in qualsiasi momento potrebbe essere smentita. Qualsiasi teoria, quindi, deve essere intesa come temporanea e valida solo fino a una possibile futura confutazione.

L'uomo non deve temere le confutazioni, ma piuttosto la falsa credenza che una teoria sia sempre vera in ogni tempo e in ogni luogo. La scienza procede perciò per tentativi e per errori. Se non c'è errore non ci può essere confutazione e neppure conoscenza.

### 3. Gli studi osservazionali

Nel capitolo precedente si è visto qual è la caratteristica principale degli studi osservazionali. Si tratta di studi nei quali gli autori si limitano a “fotografare” una determinata realtà clinica, senza una partecipazione attiva. In realtà esistono varie tipologie di studi osservazionali. Essenzialmente sono di tre categorie: studi prospettici, studi caso-controllo e studi trasversali (detti anche *cross-sectional*).

#### Studi osservazionali prospettici

Si ipotizzi di voler valutare se l'assunzione di folati, vitamina B12 o vitamine in generale, riducendo l'omocisteina, determina una riduzione degli eventi cardiovascolari. Dall'anagrafe di una Unità Sanitaria Locale si seleziona un gruppo di soggetti maschi di età compresa tra i 45 e i 70 anni. Si adotta questo criterio perché è noto che le malattie cardiovascolari sono molto frequenti negli uomini di questa fascia d'età. Poi, per telefono o per lettera, si chiede ai soggetti selezionati se assumono vitamina B12 e/o folati. Si possono così suddividere i partecipanti in due gruppi: il gruppo che assume vitamine e quello che non le assume. Dopo qualche anno si ricontattano gli stessi soggetti per sapere se hanno avuto, in questo periodo di tempo, un infarto miocardico, un intervento di by-pass coronarico, un'angioplastica coronarica o un ictus. Così

è possibile determinare se questi eventi si verificano con la stessa frequenza nei due gruppi.

In questo tipo di studi si parte dall'esposizione (assunzione di vitamine) per arrivare al risultato (frequenza degli eventi cardiovascolari). Se si trova che gli eventi cardiovascolari sono stati meno frequenti nel gruppo che assumeva vitamine si può concludere che queste ultime sono utili per la prevenzione dell'infarto o dell'ictus? Oppure se, al contrario, si trova che gli eventi sono stati meno frequenti nel gruppo che non assumeva vitamine si può parimenti concludere che le vitamine aumentano il rischio di infarto o ictus?

La risposta è negativa in entrambi i casi. Questo dipende dal fatto che non è possibile sapere se i due gruppi paragonati sono del tutto simili e confrontabili. Potrebbe essere, per esempio, che chi assume vitamine appartenga a una classe economica più elevata e/o sia più giovane e/o adotti uno stile di vita più salubre (pratici più attività sportiva, non fumi, abbia una dieta povera di grassi, ecc.). Se dovesse risultare che il gruppo che assume vitamine in media è più giovane, più propenso a seguire una dieta equilibrata, senza troppi grassi di origine animale, non fuma, si sottopone più frequentemente a check-up sanitari, ecc., è anche logico che in questo gruppo l'incidenza di infarto e di ictus sia minore rispetto all'altro gruppo.

Detto in altri termini, la differenza trovata nella frequenza di infarto e ictus non dipende dall'assunzione o meno di vitamine ma dal fatto che i due gruppi, di base, erano squilibrati e non si potevano confrontare. Questa distorsione viene detta in termini tecnici **bias di selezione** (lo si è già visto nel capitolo iniziale nell'esempio dell'insulina somministrata a diabetici più gravi). Bias è una parola di origine anglosassone, ormai entrata nel lessico medico, che significa "distorsione": in questo caso vi era uno squilibrio a sfavore di un gruppo rispetto all'altro.

Per ovviare a tali distorsioni gli autori degli studi osservazionali mettono in atto tutta una serie di "correzioni" per vari fattori di confondimento. Così correggono i dati per l'età dei partecipanti, per il sesso, per la presenza di comorbidità (ipertensione, diabete, obe-

sità), fumo, tipo di dieta, ecc. Tuttavia per quanto queste tecniche possano in qualche modo ribilanciare i due gruppi non si può mai essere sicuri che le correzioni adottate li rendano del tutto paragonabili perché possono esistere fattori confondenti difficili da correggere oppure che non sono noti ma che influenzano i risultati finali. Per questo motivo, quando uno studio osservazionale mostra che vi è una relazione tra due fattori (nel caso dell'esempio, tra l'assunzione di vitamine e la frequenza di eventi cardiovascolari) si preferisce parlare di semplice "associazione" e non di relazione "causa-effetto".

Un esempio molto citato di bias di selezione è il cosiddetto "Nurses' Health Study" (Grodstein et al., 2000) che aveva seguito per circa 20 anni oltre 100.000 infermiere americane. Lo studio, di tipo osservazionale prospettico, suggeriva che il ricorso alla terapia ormonale sostitutiva (TOS) in menopausa riduceva il rischio di eventi cardiovascolari di circa il 40%. Molti ritenevano questo dato robusto, tanto da escludere che vi potesse essere un bias di selezione, anche se alcuni avevano fatto notare che nel gruppo di donne che ricorrevano alla TOS la pressione arteriosa era mediamente più bassa, il che faceva supporre che vi fosse uno sbilanciamento rispetto al gruppo di donne non in TOS. Successivamente lo studio Women's Health Initiative (WHI Investigators, 2002), di tipo randomizzato e controllato, ha sconfessato i dati dello "studio delle infermiere" perché nel gruppo in TOS gli eventi cardiovascolari erano più frequenti che nel gruppo di controllo.

## Studi osservazionali caso-controllo

Si supponga di voler determinare se esiste una relazione tra insorgenza di diabete tipo 2 e assunzione di integratori. Si seleziona da un database sanitario un gruppo di soggetti con diagnosi di diabete tipo 2. Successivamente, dallo stesso database (oppure da un'anagrafe di una regione o di un comune) si seleziona un altro gruppo di soggetti paragonabili per età, domicilio, stato socio-economico e titolo di studio che non hanno avuto una diagnosi di diabete. Anche in questo caso si ottengono due gruppi: il primo gruppo viene denominato "gruppo dei casi", il secondo "gruppo dei

controlli". A questo punto si contattano i partecipanti per chiedere loro se assumono o meno integratori alimentari. In tal modo è possibile determinare se esiste una relazione tra i due fattori.

Come si vede, in questo caso si è partiti dal risultato (diabete) per arrivare all'esposizione (assunzione di integratori). Se dovesse risultare che nel gruppo dei controlli vi è un maggior uso di integratori alimentari rispetto al gruppo dei casi si potrebbe concludere che gli integratori hanno un'azione preventiva sul diabete? La risposta è ancora negativa. Infatti questo tipo di studi può solo suggerire che vi è un'associazione tra l'esposizione e il risultato, ma non un rapporto di tipo causa-effetto. Il motivo risiede sempre nel fatto che non si sa con certezza se i due gruppi studiati sono del tutto confrontabili.

## Studi osservazionali trasversali (cross-sectional)

Negli studi osservazionali di tipo trasversale esposizione e risultato vengono esaminati contemporaneamente. In questo modo si ottiene una fotografia istantanea di una determinata popolazione.

Si supponga, per esempio, di voler dimostrare che vi è un'associazione tra ictus e ipertensione. Dal registro di uno o più ospedali si estraggono i dati di tutti i pazienti ricoverati per ictus e si determina quanto sia frequente in questo gruppo l'ipertensione. Questa frequenza viene poi paragonata con la frequenza dell'ipertensione nella popolazione generale. Nello stesso modo se si volesse analizzare la relazione tra massa minerale ossea e peso corporeo si potrebbero estrarre dai registri di uno o più reparti radiologici i dati della densitometria e del peso dei pazienti esaminati e stabilire se vi è un'associazione tra peso e osteoporosi. Va notato che, anche qui, si parla di "associazione" e non di relazione causale.

Così in uno studio cross-sectional effettuato nei pazienti asmatici si troverà che l'uso dei cortisonici inalatori è più frequente rispetto ai non asmatici. Non per questo si può affermare che gli steroidi inalatori sono la causa dell'asma!



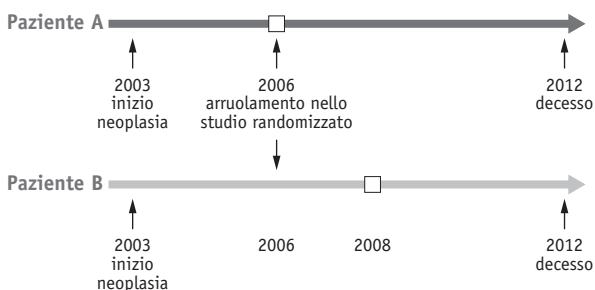
## I limiti degli studi osservazionali

Come si è visto uno dei principali limiti degli studi osservazionali è rappresentato dal **bias di selezione**. Tuttavia esistono altri tipi di bias. I medici che raccolgono i dati sono a conoscenza della terapia effettuata dai partecipanti e questo, anche se sembra strano, può influenzare i risultati. Si parla in tal caso di **performance bias**.

Un altro tipo di distorsione è rappresentato dal **bias dei ricordi** (*recall bias*). I dati raccolti dagli osservatori si possono basare sui ricordi dei partecipanti, che spesso non sono molto affidabili. Per esempio se si vuol stabilire se vi è una relazione tra un determinato tipo di dieta e una patologia si usa intervistare i partecipanti chiedendo loro quante volte alla settimana assumono un alimento piuttosto che un altro: si comprende che le informazioni ottenute non sono oggettive e dipendono dai ricordi dei soggetti intervistati (per ovviare a questa distorsione spesso si usano dei questionari alimentari da compilare giorno per giorno perché garantiscono una maggior affidabilità).

Negli studi osservazionali si può inoltre riscontrare una distorsione conosciuta come **lead-time bias** (anticipazione diagnostica). Uno screening oncologico potrebbe portare a scoprire prima la neoplasia, ma la prognosi non cambia rispetto allo scoprire la neoplasia in una fase più avanzata (per esempio perché non vi sono terapie efficaci oppure perché l'anticipazione ottenuta con lo screening è comunque troppo tardiva rispetto all'evoluzione tumorale). Questo tipo di bias caratterizza soprattutto gli studi osservazionali sugli screening. Per evitarlo si devono eseguire studi clinici randomizzati e controllati in cui viene arruolato un gran numero di pazienti, suddivisi poi, in modo casuale, in due gruppi: uno sottoposto a screening e l'altro non sottoposto a screening. Dopo un congruo lasso di tempo (anni) si valuterà la mortalità totale e quella specifica (cioè quella dovuta al tipo di tumore che si è screenato). In questo modo viene annullato il lead-time bias (vedi figura 3.1).

Figura 3.1 Lead-time bias



*I due quadrati bianchi indicano il momento in cui viene effettuata la diagnosi di neoplasia:*

- **paziente A:** gruppo screening (la diagnosi avviene nel 2006 quando viene arruolato nello screening);
- **paziente B:** gruppo non screening (la diagnosi avviene nel 2008 per comparsa di sintomi).

*Se si calcola la sopravvivenza dal momento della diagnosi (come succede negli studi osservazionali) apparentemente il paziente A vive 2 anni più del paziente B e questo può essere erroneamente ascritto allo screening.*

*Lo studio randomizzato e controllato conteggia la sopravvivenza dal momento dell'arruolamento nel trial e dimostra che la sopravvivenza è analoga (6 anni in entrambi i casi).*

Va ancora ricordata una distorsione che può inficiare i risultati di uno studio osservazionale: la **non uniformità dei criteri diagnostici**. Si supponga di voler determinare la frequenza del colon irritabile nella medicina di comunità. Si chiede quindi ad un certo numero di medici di famiglia di estrarre dalle loro cartelle cliniche computerizzate i dati di tutti i pazienti che negli ultimi tre anni hanno richiesto una visita per questa patologia. I risultati che ne possono derivare potrebbero essere inaffidabili non essendo stato stabilito a priori un criterio uniforme di definizione di colon irritabile.

## Perché si fanno gli studi osservazionali?

Poiché gli studi osservazionali presentano numerose limitazioni ci si potrebbe chiedere il motivo per cui vengono effettuati. Una prima ragione è di tipo economico. Effettuare uno studio di intervento richiede, in genere, molte più risorse sia in termini economici che di tempo. In secondo luogo studi di intervento sono difficili da portare a termine quando si tratta di studiare malattie rare. Non è infrequente il caso di studi che sono stati interrotti perché non si è riusciti a reclutare abbastanza pazienti data la rarità della patologia. Inoltre gli studi osservazionali sono gli unici che si possono effettuare per studiare determinate condizioni o associazioni. Per esempio per determinare se vi era un'associazione tra fumo di sigaretta e tumore del polmone o malattie cardiovascolari ci si è avvalsi di studi di tipo osservazionale perché non si possono effettuare studi di intervento (per ovvi motivi etici). Inoltre grazie agli studi osservazionali si è potuta stabilire un'associazione tra inquinamento atmosferico e malattie respiratorie e cardiovascolari.

Gli studi osservazionali costituiscono, pur con le loro limitazioni, fonti importanti di informazioni e di dati. Si pensi per esempio agli studi che hanno dimostrato un'associazione tra malattie vascolari e iperomocisteinemia o a quelli che, nella pandemia da Sars-CoV-2, hanno evidenziato una relazione tra gravità della malattia e determinati fattori di rischio e hanno addirittura permesso di elaborare degli algoritmi che possono prevedere (in base alla presenza di alcune caratteristiche cliniche e laboratoristiche) il rischio di progressione e/o di morte.

Gli studi osservazionali sono utilissimi anche nel valutare la sicurezza di un farmaco dopo la commercializzazione: in questo caso vengono esaminate centinaia di migliaia se non milioni di prescrizioni che possono far emergere un'associazione del farmaco con un determinato effetto collaterale che non era stata osservata negli studi pre-marketing. Se molti studi osservazionali confermano quest'associazione si ritiene, per principio di precauzione, che il rapporto possa essere di causa-effetto.

Gli studi osservazionali hanno anche permesso di elaborare utili sistemi di tipo previsionale. Per esempio ampi studi epidemiologici hanno portato alla costruzione di carte del rischio per prevedere la probabilità di un evento cardiovascolare oppure il rischio di frattura femorale. Sempre gli studi osservazionali consentono di determinare la sensibilità, la specificità e in genere l'affidabilità di un test diagnostico. L'argomento sarà trattato negli ultimi capitoli.

In generale, tuttavia, quando uno studio osservazionale suggerisce un beneficio di un trattamento è sempre prudente considerarlo più come generatore di ipotesi che di evidenze certe. Ipotesi che dovrebbero essere confermate da studi di intervento.

## 4. Gli studi di intervento

Nei capitoli precedenti si è visto che il carattere distintivo degli studi di intervento è la partecipazione attiva degli autori che decidono quale trattamento somministrare e a che tipologia di pazienti. Il procedimento con cui viene disegnato uno studio di intervento, in modo semplificato e schematico, si può descrivere con l'esempio riportato di seguito.

Si vuol determinare l'efficacia di un certo farmaco su una ben specifica tipologia di pazienti (per esempio soggetti con diabete tipo 2 affetti dalla malattia da almeno 5 anni e di età compresa tra i 45 e i 70 anni). Si decide anche di escludere i diabetici che hanno una ridotta funzionalità renale oppure uno scompenso cardiaco (per esempio perché in questi casi il farmaco è controindicato). Si contattano quindi centinaia (spesso migliaia) di diabetici tipo 2 che rispondono ai criteri di inclusione prestabiliti. In seguito i partecipanti vengono suddivisi in modo casuale (= random) in due gruppi tra loro di grandezza paragonabile. A un gruppo (definito **gruppo di intervento**) si somministra il farmaco da testare, all'altro gruppo (definito **gruppo di controllo**) si somministra un placebo oppure un farmaco di riferimento. Il farmaco usato nel gruppo di intervento e il placebo usato nel gruppo di controllo devono essere tra loro indistinguibili. Per esempio se si tratta di un farmaco per os il colore, le dimensioni e il sapore devono essere uguali. Se nel gruppo di trattamento si usa un farmaco

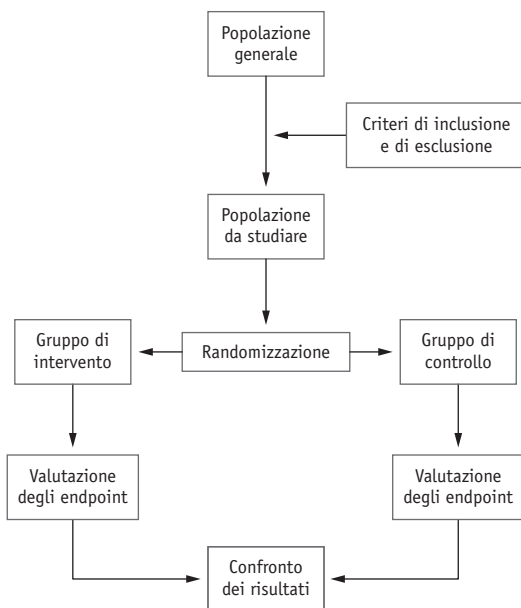
iniettivo anche nel gruppo di controllo si deve usare un placebo iniettivo.

In generale nel gruppo di controllo si usa un placebo quando non vi sono farmaci dimostratamente efficaci per quella patologia. Nel caso invece esistano terapie efficaci non è etico trattare una parte dei partecipanti con un placebo per cui si usa un “comparator” attivo. Per esempio nei primi studi sulle statine in prevenzione secondaria (cioè in soggetti che avevano già avuto un evento cardiovascolare) si usò il placebo, ma ora che si sa che le statine sono efficaci, una nuova statina deve essere confrontata con una statina diversa, oppure si può confrontare la stessa statina a due dosaggi diversi per stabilire quale sia la dose preferibile.

Si seguono poi i partecipanti per un periodo di tempo prestabilito e si valutano, alla fine, i cosiddetti endpoint (o esiti o outcome) che erano stati decisi quando si è disegnato lo studio e che possono essere per esempio la riduzione dell'emoglobina glicata oppure la comparsa di retinopatia o di nefropatia o i decessi. Così è possibile stabilire se il farmaco testato è più o meno efficace del placebo o del farmaco di riferimento, oppure se l'efficacia è analoga. In altri termini si possono esprimere i risultati finali sotto forma di numeri, come si vedrà in seguito.

Nella figura 4.1 viene schematizzato il disegno generale di uno studio di intervento.

Il principio fondamentale da cui deve partire uno studio controllato randomizzato (randomized controlled trial = RCT) è l'**incertezza**: il medico deve essere incerto se il farmaco che vuol testare sia più o meno efficace del placebo o di un farmaco di riferimento. Non sarebbe infatti corretto trattare i partecipanti del gruppo di controllo se si sapesse in partenza che il farmaco da testare è più efficace o i soggetti del gruppo di trattamento se si sapesse che il farmaco è meno efficace del controllo. D'altra parte lo studio clinico permette di andare oltre l'incertezza e non sarebbe nemmeno etico commercializzare un farmaco senza sapere se apporta dei benefici o dei rischi.

Figura 4.1 **Disegno di uno studio di intervento**

## PER SORRIDERE

Molti critici dell'EBM, di fronte all'affermazione che non si può attestare l'efficacia di un intervento perché mancano gli RCT, ribattevano che neppure per il paracadute esistono RCT, eppure nessuno si sogna di negarne l'utilità quando ci si lancia da un aereo. L'obiezione è vera: la mancanza di prove non significa necessariamente che un intervento sia inefficace.

La lacuna circa il paracadute venne colmata nel 2018 quando il *British Medical Journal* pubblicò uno studio (Yeh et al., 2018) in merito. Gli autori ammettono di aver avuto alcune difficoltà a trovare dei volontari, ma alla fine si fecero avanti 23 persone (età >18 anni) che accettarono di saltare da un aereo o da un elicottero con un paracadute oppure con uno zaino vuoto.

I risultati furono sorprendenti: non ci fu nessuna differenza tra i due gruppi per quanto riguardava il rischio di morte o di lesioni gravi (endpoint primario). Gli autori si videro quindi costretti a concludere che il paracadute era inefficace, invitando però a considerare con attenzione le condizioni in cui si era svolto lo studio: l'aereo e l'elicottero erano fermi su una pista di atterraggio e il salto effettuato dai partecipanti era di 60 centimetri.

Si consiglia quindi vivamente di ripetere l'esperimento lanciandosi da un aereo in volo a un'altezza di 10.000 metri. Inoltre si può aggiungere che non è consigliato far saltare un ultraottantenne malato da un aereo fermo perché la popolazione arruolata nello studio non comprendeva questa tipologia di soggetti che, anche con un salto di soli 60 centimetri, potrebbero procurarsi gravi danni.