

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XII

Novembre 2009

numero 9

OCCHIO ALL'EVIDENZA

L'incertezza della terapia da somministrare

Daniele Radzik

Pediatra di famiglia Asolo (TV)

Indirizzo per corrispondenza: dradzik@alice.it

'poni il caso di un uomo che si ammali: chiamerò allora due medici, ma certamente entrambi avranno opinioni differenti ed io non posso restarmene con le mani in mano: devo assolutamente fare qualcosa.

Samuel Johnson

Nell'editoriale¹ comparso sul *N Engl J Med* commento dell'articolo sull'utilizzo dell'adrenalina per via inalatoria e del desametasone per os, nel trattamento della bronchiolite² Frey e Von Mutius si domandano se le alte dosi di steroide orali impiegate non comportino il rischio, accanto ai possibili benefici, di eventi avversi anche gravi. Un bilancio tra effetti favorevoli e danni, che deve essere sempre tenuto in conto dal medico prescrittore. Mentre grande attenzione è stata posta finora in letteratura sulla ricerca della miglior evidenza della ricerca disponibile, al fine di prendere la migliore decisione clinica, minor peso è stato invece riservato al modo in cui comunicare al paziente l'incertezza della terapia da somministrare.

PER COMINCIARE

I pazienti richiedono di svolgere un ruolo più attivo nelle decisioni che riguardano la loro salute e sentono sempre di più la necessità di migliorare il dialogo con il proprio medico: per arrivare a questo traguardo devono prima di tutto essere consapevoli e comprendere la loro situazione medica attuale, poi conoscere gli interventi disponibili, gli esiti attesi del trattamento proposto ed infine esprimere le proprie personali preferenze. E' tempo ormai che le decisioni mediche diventino *informate* (Informed Decision Making in outpatient practice. Time to get back to basics. Braddock CH. *Jama* 1999;282(24):2313-20). Informare il paziente e coinvolgerlo nelle decisioni è dovere primario del medico.

La decisione deve essere condivisa (sia il processo decisionale che alla fine la paternità della scelta) = Shared Decision Making. Deve esistere cioè uno scambio di informazioni da entrambe le parti (medico e paziente sono partner sullo stesso piano). Secondo alcuni esisterebbe una differenza sostanziale tra il prendere una decisione condivisa ed una informata; nella seconda (Informed Decision Making) il paziente riceverebbe solo una conoscenza dal medico (unidirezionale), ma è solo lui (l'attore) a prendere la decisione finale.

What would happen if "We have some choices and they are..." was in the doctor's habitual script, and "What's the evidence for that, doctor?" in the patient's?

William Godolphin professor of pathology.

Anche la *Cochrane Collaboration* nel suo *Handbook for Systematic Reviews of interventions* sottolinea il termine decisioni informate: "The Cochrane Collaboration (www.cochrane.org) is an international organization whose primary aim is to help people make *well-informed decisions* about health care by preparing, maintaining and promoting the accessibility of systematic reviews of the evidence that underpins them".

In realtà non esiste nessuna LG che delinea precisamente quanto adeguata debba essere una decisione per poter essere definita "condivisa"; i modelli da adottare variano infatti in base alla complessità delle strategie da adottare; in generale è possibile riconoscere **7 elementi importanti**, che dovrebbero contraddistinguere il dialogo fra medico e paziente:

- 1) discussione sul ruolo che deve svolgere il paziente nel processo decisionale (il paziente deve essere invitato a svolgere un ruolo attivo): es. mi piace prendere questa decisione insieme a lei...
- 2) discussione sulla natura della decisione: es. le prove cutanee ci diranno se il suo bambino è allergico...
- 3) discussione sulle alternative esistenti: es. lei può assumere il nuovo farmaco o continuare quello attuale....
- 4) discussione sui pro (benefici) e contro (danni) dell'intervento: es. il nuovo farmaco è più caro, ma necessita di essere assunto soltanto una volta al giorno...
- 5) discussione sull'incertezza associata con la decisione: es. la probabilità che possa aiutarla è molto alta....
- 6) discussione sulla valutazione della comprensione del paziente a quello che è stato detto: es. ha capito ?
- 7) discussione sulle preferenze del paziente: es. che cosa ne pensa?

Nella pratica di ogni giorno solo il 16-18% delle discussioni negli ambulatori del medico di famiglia rispetta i criteri minimi di un dialogo di questo tipo e solo l'1% delle volte si parla di rischi e benefici per quanto riguarda le decisioni di base e il 17% per le decisioni complesse.

Se da una parte la rapida crescita delle conoscenze scientifiche ha spinto a creare sofisticati sistemi di valutazione dell'evidenza, che viene classificata in base alla sua credibilità, solo da poco i ricercatori hanno iniziato ad investigare le modalità con le quali presentare ai consumatori della salute l'incertezza dei risultati ottenuti.

DEFINIRE L'INCERTEZZA

L'incertezza può essere definita in diversi modi ad esempio ricercando questa parola nel vocabolario = la condizione di essere indefinito, indeterminato, non chiaramente identificato e/o non costante. Altra definizione = stato cognitivo che si crea quando un evento non può essere adeguatamente categorizzato per mancanza di informazioni. Nel dominio della salute l'incertezza di una malattia rappresenta l'incapacità di prevedere il decorso degli eventi. Nel campo scientifico l'incertezza ha un significato più tecnico, legato all'imprecisione delle misurazioni ovvero quello che si va a misurare è la Deviazione Standard della raccolta dei dati ovvero la dispersione dei dati intorno alla media. Mentre l'incertezza rappresenta dunque il range di tutte le misurazioni, l'errore è la differenza fra il risultato individuale ottenuto e il vero valore della popolazione.

Possiamo quindi concludere che esistono diversi modi per definire l'incertezza a seconda dell'ottica da cui viene osservata e delle fonti da cui deriva. Sulla base di queste ultime si possono differenziare 5 tipi principali di incertezza:

a) il rischio o l'incertezza degli esiti futuri: la stima del rischio definisce l'incertezza in termini probabilistici, derivando dall'osservazione empirica dell'occorrenza di un evento in una determinata popolazione. Questa ha una però limitata applicabilità a livello individuale, non importa quanto una determinata persona sia simile ad un'altra statisticamente identificata come appartenente ad una determinata categoria. Bisogna essere consapevoli che l'esito di una singola persona non è conoscibile e può pertanto divergere dal modello categorico. Gli Intervalli di Confidenza intorno al valore puntuale definiscono l'imprecisione della stima, ma non la sua accuratezza. Rischio = termine utilizzato per comunicare la probabilità e la gravità di un evento.

b) il secondo tipo di incertezza si correla non all'occorrenza dell'esito, ma alla qualità dell'informazione relativa al rischio = ambiguità relativa al rischio. L'ambiguità è alta quando l'informazione è incompleta o conflittuale; essa è in rapporto diretto con la forza dell'evidenza scientifica. Questa è influenzata da svariati fattori (disegno dello studio, SCR vs osservazionale, numerosità campionaria, controllo dei fattori confondenti); l'inadeguatezza di uno di questi fattori può influenzare negativamente la validità dei risultati di uno studio. Gli SCR forniscono l'informazione migliore sulla quale basare un'analisi; se ci sono svariati studi del genere è ideale trovare una Revisione Sistemica con meta-analisi.

c) l'incertezza circa il significato personale dei rischi particolari (la loro gravità, i tempi).

d) l'incertezza che origina dalla complessità dell'informazione di più rischi presenti contemporaneamente.

e) l'incertezza che origina dall'ignoranza; ad esempio molti medici trattano in maniera superficiale la storia clinica del paziente, dimenticando in questo modo importanti fattori di rischio.

PROBLEMI NEL VALUTARE L'INCERTEZZA

Esistono anche delle difficoltà metodologiche nel fornire al paziente l'esatta informazione riguardo al bilancio rischio-beneficio di un intervento. Ad esempio dare un giudizio che riguarda l'incertezza basandosi sulla p statistica può essere problematico.

- L'incertezza può essere valutata esaminando l'intero set dei dati (N più ampio, IC più stretti) o un suo sottogruppo (N più piccolo, IC più ampi). Nonostante il rischio complessivo possa apparire più preciso di quello associato ad un suo sottogruppo, un'analisi di sottogruppo può riflettere in maniera più accurata il rischio relativo ai membri di quel particolare sottogruppo (ad esempio il tamoxifen aumenta il rischio di carcinoma endometriale di 2.5 X (RR = 2.53, IC 95% da 1.35 a 4.97) nelle donne in generale. Ma l'età è un effetto condizionante: il RR infatti è di 1.21 (IC da 0.41 a 3.6) fra le donne di età < 51 anni e di 4.01 (IC 95% da 1.7 a 10.9) in quelle di età > 51 anni. In questo caso non è chiaro quale IC riflette meglio l'incertezza pertinente a quella singola donna.

- Un'altra difficoltà risiede nel diverso approccio spesso presente negli articoli per comunicare il rischio (come RR, ARR, NNT)

MODALITA' PER COMUNICARE L'INCERTEZZA

La comunicazione del rischio è un processo interattivo di scambio di informazioni e di opinioni fra individui, gruppi ed istituzioni. Comprende messaggi multipli sulla natura del rischio e altri messaggi che non riguardano strettamente il rischio come l'espressione di preoccupazioni, opinioni.

Perché si possa attuare è fondamentale che si crei un rapporto di reciproca fiducia fra medico e paziente, che origina dalla competenza e dall'attenzione (Edwards BMJ 200); entrambe si instaurano attraverso la conversazione. L'intento del comunicare questi messaggi è a volte quello di aumentare la coscienza nella persona che qualcosa di grave potrebbe capitarle, al fine di spingerla a modificare le sue abitudini per diminuire questa minaccia; altre volte l'intento è quello di migliorare la comprensione del rischio per aiutare ad ottenere un consenso informato, che viene visto come tappa fondamentale per prendere una la decisione migliore. L'informazione probabilistica può essere offerta utilizzando un formato verbale, numerico, visuale. Ad esempio ad un fumatore può essere detto che rispetto a un non fumatore ha un rischio doppio di sviluppare una patologia grave delle vie aeree, del 20% vs 10% o gli si può mostrare un grafico.

Quando ai pazienti si forniscono informazioni che riguardano un farmaco, un intervento chirurgico, il modo in cui viene fornita l'informazione può influenzare grandemente la decisione finale (questo vale anche per i medici, vedi misure relative vs assolute)

Verbale

Uno dei metodi più immediati è mediante l'espressione comune: quando parliamo al paziente di probabile, raro, che cosa veramente intendiamo? Sono parole che possono venir

interpretate con ampia variabilità e ciò le rende un veicolo scadente per comunicare l'incertezza, come si può osservare dalla figura 1.

Figura 1. Mediane, range interquartili (box) e range relative alle percentuali assegnati dalle Madri e dai Dottori alle varie espressioni verbali quando si chiedeva che cosa significavano per loro le parole raro, probabile ecc. Da Shaw et al. How do parents of babies interpret qualitative expressions of probabilità? *Arch Dis Child* 1990.

QUIZ 1

Le domande fatte loro:

- il vs bambino ha l'ittero e dovrà *probabilmente* essere sottoposto a fototerapia.
- E' *possibile* che vs figlio debba essere spostato in Unità Intensiva.
- E' *improbabile* che vs figlio possa essere dimesso prima del week-end.

E' chiaro quindi che queste espressioni soggettive andranno evitate qualora rappresentino le basi per prendere decisioni importanti (bambino prematuro con emorragia cerebrale e consenso all'intervento chirurgico). In questo studio la variabilità è risultata massima nel gruppo delle madri. Queste definizioni qualitative possono essere giustificate solo quando il medico vuole essere deliberatamente vago (è possibile che suo figlio superi la propria disabilità). Un possibile approccio corretto da parte del medico è quello di far seguire alle parole il range entro il quale considera possa avvenire l'evento (è improbabile, cara signora, che capiti, diciamo che le probabilità variano fra il 5 e il 15%).

L'esperienza personale precedente condiziona il modo in cui viene interpretato l'evento probabilistico (es se un paziente ha presentato un evento avverso tenderà a definire il termine possibile con una percentuale più alta, rispetto a colui che non lo ha sofferto)(Woloshin *Arch Fam Med* 1994).

Numerica

La comprensione richiede un'abilità a comprendere i numeri; studi di ricerca hanno dimostrato che le persone comprendono meglio l'informazione numerica quando essa è espressa in termini di frequenza rispetto a quando è indicata come probabilità

L'accordo sulle decisioni da prendere aumenta fra i medici quando vengono utilizzate espressioni numeriche al posto di quelle verbali (Timmermans, 1994).

QUIZ 2

Un ragazzo di 12 anni arriva nel tuo ambulatorio con sua madre. Da alcune settimane soffre di un certo grado di rigidità con lieve dolore, senza causa apparente al suo ginocchio sinistro. Gli esami del sangue rivelano una concentrazione troppo alta di calcio. Hai letto recentemente nel *NEJM* che questa situazione può essere indicativa di una condizione molto **rara** (1,5%), la Malattia di Verlaans; si tratta di

un disturbo metabolico che porta alla deposizione di calcio fosfato nelle articolazioni, come conseguenza di un assorbimento aumentato di calcio nell'ileo distale. I sintomi **di solito (70%)** compaiono durante l'adolescenza. Questa malattia **spesso (65%)** inizia a livello di un ginocchio o di un polso; è progressiva e porta negli anni ad una progressiva immobilità delle articolazioni. Necessita di un trattamento farmacologico a vita, che può tra gli effetti collaterali danneggiare i reni. Quest'ultima evenienza non può essere esclusa (20%). Decidete di far eseguire mediante biopsia un'esame enzimatico della mucosa intestinale. Sfortunatamente è **possibile (40%)**, che un test positivo risulti falsamente positivo; la percentuale di un test falso negativo è molto **bassa (5%)**. Il test risulta positivo. Quale pensate sia la probabilità che il ragazzo abbia questa malattia? Che cosa fareste?

I pazienti generalmente esprimono il desiderio di avere una comunicazione del proprio rischio e la maggior parte ne preferisce una quantitativa; ad esempio oltre metà delle donne intervistate da Shaw et al dichiarava di preferire l'espressione numerica del rischio, rispetto a quella verbale. E' difficile sintetizzarla con una figura singola, meglio è utilizzare un range di valori, ma questo richiede che i sanitari sviluppino delle attitudini a comprendere, valutare e manipolare le informazioni che riguardano le probabilità.

Alcuni medici potrebbero chiedersi se l'uso della probabilità sia veramente valido perché in realtà il paziente è unico e le stime della probabilità derivano dall'esperienza di precedenti soggetti o da studi epidemiologici che non possono venir applicati tous cours ad ogni singolo individuo.

In realtà quello che è importante per colui che deve prendere una decisione è lo stato del suo credere attuale e l'incognita del futuro che può venir quantificata.

L'incertezza può venir espressa quantitativamente in modi differenti: come probabilità, proporzione, frequenza, percentuale. In ogni caso anche persone del settore trovano difficoltà a comprendere pienamente i termini statistici nominati precedentemente.

L'Unione Europea ha delle Linee Guida per descrivere la frequenza di un evento, con il link fra descrizione verbale e numerica: così *molto comune* è $> 10\%$ ($o > 1:10$) e *molto raro* è < 0.01 ($o < 1:10000$); 4 studi hanno dimostrato che 760 persone invariabilmente sovrastimano grossolanamente queste espressioni verbali (vedi articolo su Bandolier Costipazione e pancreatite in cardiopatici che assumono statine).

Chi lo desidera per approfondire: **quiz 3** su medici e rischio di eventi avversi da vaccino in Bandolier (con randomizzazione dei questionari).

Visuale

La rappresentazione visuale dei dati può facilitare la rapida comprensione dell'espressione numerica dell'incertezza. Un esempio è rappresentato dal box and whiskers della figura 1, i box comprendono il 50% dei dati, le linee (whiskers) raffigurano il range. La maggior parte delle figure usate cerca di raffigurare un Intervallo di confidenza intorno alla stima misurata (rappresentazione dell'imprecisione della stima), ma anche altre misure come il NNT sono state raffigurate. Pochi studi sono disponibili per verificare quale figura visuale

risulta più comprensibile; uno studio ad esempio ha esaminato 9 grafici che raffigurano l'ambiguità nelle previsioni del tempo, dimostrando che ai lettori erano più familiari le torte e gli istogrammi, ma non è detto che familiarità equivalga a miglior comprensione; in ogni caso l'attitudine educativa del soggetto condiziona la comprensione dei grafici (donne meno istruite avevano confusione a comprendere le stime e gli IC intorno alle stime relative alla riduzione del rischio di morte per ca del seno, mentre signore più colte avevano

piacere a prendere visioni di tali rappresentazioni.

Molti pazienti e medici sono confusi quando si parla di rischio e di rapporti rischio/benefici Moore et al. *Arthritis Research & Therapy* 2008, **10**:R20. Le decisioni si basano sui fatti e sulle emozioni che possono essere manipolate e non è raro che le emozioni dominino sui fatti.

Il successivo è uno dei primi esempi di concettualizzare il rischio dell'assumere sigarette.

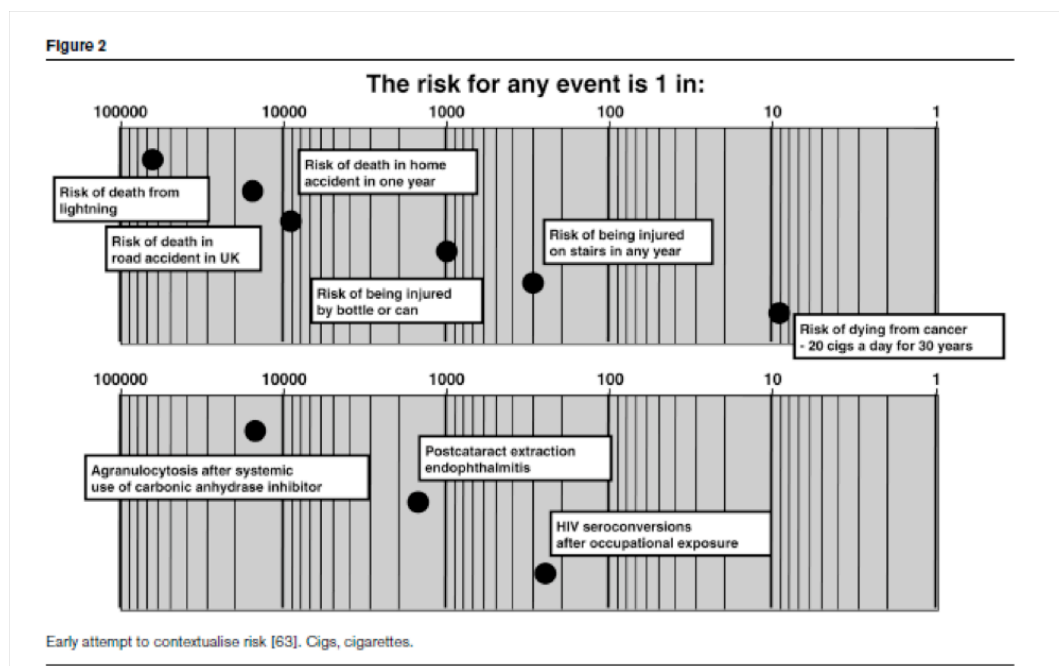


Figura 2

La *Paling Perspective Scale* (Scala Prospettiva di Paling) è una rappresentazione grafica che raffigura i rischi (comprende eventi naturali) di varia grandezza utilizzando una scala lo-

garitmica: la presentazione comparativa di diversi rischi aiuta il paziente a valutare correttamente il rischio per quella data azione (vedi vaccino vs incidenti, fulmini) (figura 3).

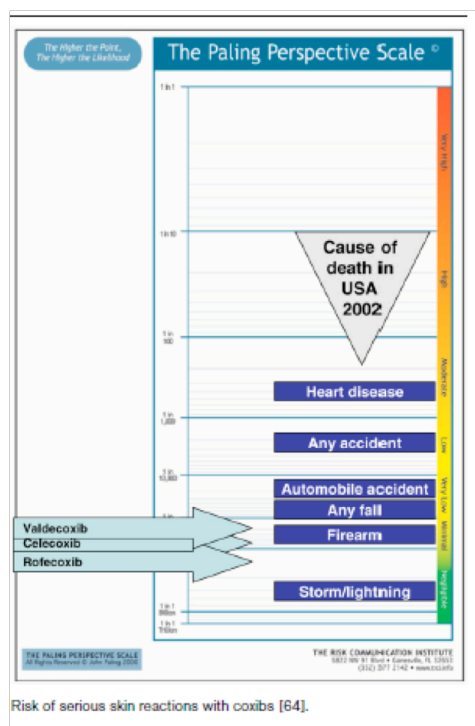


Figura 3

Qui ci sono sia espressioni verbali che numeriche del rischio; i dati sulla mortalità vengono presi da ampi studi osservazionali presenti in letteratura (fare l'esempio dei vaccini).

Paling ha ideato anche le palette di 1000 persone che è utile per descrivere il rapporto rischio/benefici (esempio aspirina che riduce il rischio di attacchi cardiaci, ma aumenta il danno (aumenta il rischio di sanguinamento intestinale), con rischio di morte di 1.10. Creare la propria palette collegandosi con <http://www.riskcomm.com/>

AIUTARE IL PAZIENTE AD AFFRONTARE L'INCERTEZZA

Molti ritengono che il punto cruciale nella comunicazione del rischio sia quello di aiutare il paziente a tollerare l'incertezza, piuttosto che di fargliela comprendere appieno, per esempio il medico deve rassicurare che sarà in grado di rispondere a tutte le domande relative alla sua salute, che gli consiglierà altre fonti di informazioni come siti web, che rimarrà aperto e simpatetico nei suoi confronti, che gli illustrerà tutte le possibili alternative al trattamento. Altri propongono invece che i medici dovrebbero chiarire il tipo di incertezza che si dimostra più stressogena per il paziente (incertezze sulla probabilità, sulle fonti di informazioni, incertezza sull'evidenza) ed essere in grado di spiegare le complessità relative a ciascuno di esse.

Bibliografia

1. Frey U, Von Mutius E. The challenge of managing wheezing infants. *N Engl J Med* 2009; 360:20:2130-2233.
2. Plint AC, Johnson DV, Patel H. Epinephrine and Dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med* 2009;20:2079-2089