

MeB – Pagine Elettroniche

Volume IX

Aprile 2006

numero 4

PILLOLE DI STATISTICA

Largo al pragmatismo!

Daniele Radzik

UO di Pediatria Ospedale San Giacomo Castelfranco Veneto (TV)

Indirizzo per corrispondenza: dradzik@tiscali.it

L'Evidence Based Medicine ha indicato con chiarezza come gli Studi Clinici Randomizzati (SCR) rappresentino il "gold standard" per valutare i risultati raggiunti da un nuovo trattamento (1); questi trial (**explanatory studies**) vengono di solito condotti misurando l'efficacia (*efficacy*) dell'intervento, cioè i benefici raggiungibili in condizioni ideali (2), ottenute arruolando pazienti fra di loro omogenei per caratteristiche, fortemente motivati nel portare a termine lo studio e in possesso di una buona compliance. Situazioni, queste, realizzabili unicamente in centri universitari, dove vengono selezionati, attraverso rigidi e precisi criteri di inclusione, partecipanti privi di qualsiasi patologia concomitante (in grado di rappresentare un fattore confondente), controllati frequentemente e "pedantemente" attraverso visite cliniche ed esami laboratoristici ripetuti. Il trattamento attivo sperimentale, nella maggior parte dei casi, viene confrontato con un placebo, indistinguibile dal primo, così che i pazienti rimangono all'oscuro di quello che è stato loro assegnato: gli Autori dello studio riescono in questo modo a evitare qualsiasi "bias" di valutazione. Le misure di efficacia sono spesso rappresentate da esiti intermedi, utili per approfondire le conoscenze dei meccanismi patogenetici di una determinata malattia, ma di scarso rilievo pratico; infine, per ridurre la probabilità di un'interruzione anticipata dello studio, il follow-up non deve superare generalmente qualche settimana o mese.

Ma... la realtà di ogni giorno è spesso molto diversa da quella ovattata e asettica delle cliniche specialistiche: i pazienti, abitualmente visitati dal medico curante, presentano spesso altre condizioni morbose associate e la decisione di intraprendere un trattamento è il risultato finale di una complessa serie di indicazioni e negoziazioni (desideri dell'individuo, rapporto costi/beneficio, valutazione della Qualità della Vita) che difficilmente sono presi in considerazione dai trial clinici di tipo convenzionale. Poi, nella pratica quotidiana, la scelta terapeutica viene fatta fra somministrare un medicinale e non dare nulla, quasi mai è utilizzato un farmaco placebo; i controlli clinici non sono rigidi, ma dipendono dalla disponibilità del curante e dalla volontà del paziente stesso. E tra i risultati raggiunti rivestono maggior rilevanza gli *end-point* funzionali come il tempo trascorso per tornare a lavorare e la Qualità della Vita.

Ecco allora che negli ultimi anni si è pensato di inserire negli studi clinici randomizzati quegli aspetti che rispecchiasse situazioni quotidiane, realizzando trial di tipo pragmatico

(**pragmatic studies**), volti a misurare l'*effectiveness*, cioè il grado dell'effetto benefico che si verifica nella pratica clinica corrente; in questo scenario i pazienti presentano caratteristiche individuali differenti e vari gradi di malattia, seguono schemi terapeutici piuttosto flessibili (nelle dosi e nella frequenza) e il nuovo farmaco viene di solito confrontato con uno già preesistente; perfino la presenza di bias e la possibilità che il paziente non assuma regolarmente la terapia vengono accettate come parte integrante della realtà.

Dati questi presupposti non è difficile comprendere come questi due differenti tipi di studi (*explanatory* e *pragmatic*) arrivino spesso a conclusioni diverse (3), perché non sempre quello che è efficace in situazioni ideali, trova poi effettivo riscontro nella vita quotidiana, caratterizzata da tutta una serie di problemi pratici. E anche il lettore nel leggere un articolo di terapia dovrebbe essere ben conscio dell'esistenza di questi due approcci diversi, per poter giudicare nel modo più corretto la validità dello studio: i trial pragmatici devono essere preferiti quando si vuole verificare l'applicabilità di un trattamento nella pratica (*generalizability*), mentre quelli tradizionali esplicativi possono rimanere lo standard per valutare nel modo più appropriato i risultati di una terapia e sono quelli richiesti nella maggior parte dei Paesi per ottenere la licenza di un farmaco.

Proprio per queste diverse caratteristiche "native" gli studi esplicativi e quelli pragmatici possono presentare differenti difetti: i primi sono spesso così lontani dalla pratica quotidiana che la loro validità esterna è spesso posta in dubbio, i secondi sono invece gravati da bias che rischiano di invalidarne l'intima struttura interna. Sulla spinta di queste considerazioni negli ultimi anni si è assistito alla realizzazione di un numero via via crescente di studi randomizzati pragmatici che sono così diventati uno strumento importante a disposizione del clinico per valutare l'efficacia di un trattamento "sul campo"; essi rappresentano un buon compromesso fra gli studi osservazionali, che hanno una buona validità esterna (applicabilità), ma scarsa validità interna e gli studi randomizzati di tipo convenzionale dotati di una buona validità interna, ma con validità esterna spesso insufficiente (4).

Bibliografia

1. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-Based Medicine Churchill Livingstone Second Edition 2000.
2. Godwin M, Ruhland L, Casson I, MacDonald S, Delva D, Birtwhistle R, Lam M, Seguin R. Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity. BMC Medical Research Methodology 2003;3:28.
3. Roland M, Torgerson DJ. Understanding controlled trials: What outcomes should be measured? BMJ 1998;317:1075.

4. Hotopf M. The pragmatic randomised controlled trial.
Advances in Psychiatric treatment 2002;8:326-333.