

Il coinvolgimento nella ricerca. Stiamo ancora inventando la ruota?

L'apporto che i cittadini possono dare al disegno e allo svolgimento degli studi clinici è fondamentale. Ma ancora non è chiaro come tradurre in pratica questa necessità.

Bisogna considerare il fatto che i bisogni dei pazienti non sono gli stessi dei clinici e per questo sarebbe necessario modificare l'agenda della ricerca, che al momento è orientata prevalentemente sul versante farmacologico [...] Manca insomma una ricerca indipendente che potrebbe dare slancio a questo ambito di ricerca.

— Paola Mosconi



L'idea di coinvolgere il paziente nei processi decisionali che riguardano l'assistenza sanitaria e all'interno della ricerca clinica è diventato una sorta di mantra negli ultimi anni. La prospettiva è quella di una salute pubblica inclusiva, che fonda le sue radici sul dialogo fra i diversi stakeholder, per modulare linee di ricerca le cui priorità siano frutto di un processo anche bottom-up. Quasi tutti gli studi che sono stati pubblicati negli ultimi anni fanno riferimento alle potenzialità di questo approccio, sia per il paziente stesso che si sentirebbe parte attiva del processo – “empowered”, come si ama dire in letteratura – sia per i ricercatori, che sarebbero così coadiuvati nella costruzione di linee di ricerca che siano il più possibile aderenti alla pratica clinica e alle esigenze del malato.

Coinvolgere i pazienti nella pianificazione e nell'esecuzione della ricerca significa migliorarne la traduzione in pratica clinica. Dal punto di vista dei ricercatori si parla, per esempio, di coinvolgere i pazienti nella determinazione dei criteri di raccolta dei dati, nell'identificazione delle priorità all'interno di una certa linea di ricerca, della migliore valutazione dell'applicabilità di un servizio all'interno della vita quotidiana dei malati. E ancora, nel fornire agli stessi malati risorse appropriate attraverso la semplificazione dei messaggi e la caratterizzazione dell'audience, e valutando l'incisività delle linee guida.

D'accordo: ma come mettere in pratica questi processi?

“Il problema è che la ruota la stiamo ancora inventando”, spiega Paola Mosconi, responsabile del Laboratorio di Ricerca per il coinvolgimento dei cittadini in sanità dell'Irccs – Istituto Mario Negri di Milano. Ad oggi infatti, nonostante le raccomandazioni in merito da parte della Cochrane Collaboration, della Agency for healthcare research and quality e dell'Institute of medicine statunitense, non esistono delle linee guida a livello operativo su come implementare il cosiddetto patient engagement all'interno della ricerca clinica, né si riscontrano in letteratura delle evidenze scientifiche – intendendo con questa espressione degli studi comparativi metodologicamente rigorosi – che prendano in esame delle singole pratiche di patient engagement e che ci forniscano risposte definitive circa benefici e rischi. Insomma: in molti raccomandano il coinvolgimento del paziente, ma a livello metodologico di punti fissi ancora non ce ne sono. E si sa che per la scienza valutare significa anzitutto poter misurare.

Questo è quello che emerge dalla più recente revisione sistematica sul tema, pubblicata da un gruppo di ricercatori della Mayo Clinic¹. La revisione prende in esame 142 studi che descrivono un ampio ventaglio di metodologie di coinvolgimento del paziente in diversi momenti della ricerca: nella

fase preparatoria, cioè nella determinazione dell'agenda, nella definizione delle priorità, nella fase di esecuzione della ricerca stessa – che comprende l'analisi e la messa a punto delle procedure, il reclutamento dei pazienti, la raccolta e l'analisi dei dati – e infine nella fase di disseminazione e di valutazione dei risultati. Tra i documenti analizzati nella sintesi, lo studio ha considerato anche le 8 revisioni sistematiche già pubblicate negli anni precedenti sullo stesso tema.

La letteratura sull'argomento è molto ampia, così come le esperienze positive di patient engagement documentate da gruppi di ricerca in tutto il mondo. Il punto è – rilevano Juan Pablo Domecq e colleghi – che nessuno al momento ha prodotto una sintesi dei metodi utilizzati in queste esperienze, comparandone i risultati, con lo scopo di elaborare delle linee guida. La letteratura al momento è – a detta degli autori – “tokenistica”, comprende cioè solo resoconti di esperienze singole, con punti di forza e debolezza dei rispettivi approcci. Nonostante molte metodologie che hanno prodotto buoni risultati siano state documentate in letteratura, “ad oggi – si legge – non siamo in grado di fornire dei riferimenti definitivi su quelle che possono essere delle buone pratiche, sulla base di analisi comparative evidenti”.

Quello che manca è la sintesi, e in questo senso la revisione suggerisce una possibile strada per affrontare questo problema. Uno studio che valuti in parallelo tre approcci:

quello che non comprende il coinvolgimento del paziente, quello che comprende il coinvolgimento di pazienti selezionati fra chi soffre della stessa patologia che è materia dello studio, e un terzo approccio, quello che vede cioè il coinvolgimento di pazienti indipendentemente dalla patologia su cui si focalizza lo studio.

Comparative effectiveness research coinvolgendo i pazienti

L'acronimo Cer sta per Comparative effectiveness research, la base di una sanità in cui le decisioni in ambito sanitario siano prese dai pazienti, dai medici, dai ricercatori, sulla base di informazioni evidence-based, in altre parole su prove robuste derivanti dalla ricerca clinica. Sia la Agency for healthcare research and quality che il Patient-centered outcomes research institute (Pcori), che si occupano anche di elaborare delle strategie di patient engagement, negli ultimi anni hanno suggerito che i processi di Cer debbano comprendere maggiormente il coinvolgimento dei pazienti nella ricerca.

Uno studio pubblicato nel 2012 sul JAMA² ha addirittura proposto dieci ambiti in cui il ruolo del paziente può essere d'aiuto nella ricerca clinica (vedi tabella), sia ai ricercatori sia ai malati. Anche qui però alla lista delle buone pratiche non segue una disamina accurata sul “come” mettere a punto strategie di patient engagement, cioè come attuare queste dieci possibilità.

L'esperienza della Mayo Clinic



Intervista a
Aaron Leppin
Assistant Professor
of Health services research
Mayo Clinic

Nella sua esperienza, quali sono i maggiori punti di forza e di debolezza di un approccio basato sul coinvolgimento del paziente nella ricerca clinica?

Coinvolgere i pazienti nella conduzione della ricerca accresce la fiducia dei malati sulla ricerca stessa, per risolvere i problemi rilevanti per i pazienti. Più i pazienti vengono coinvolti nella ricerca, più è probabile che il risultato della ricerca sia applicabile praticamente alla vita quotidiana dei malati. Essi possono infatti facilitare la sua traduzione e assimilazione. Un potenziale punto debole di questo processo è la possibilità che risulti rallentato, soprattutto se i pazienti hanno bisogno di essere istruiti e formati per impegnarsi attivamente. Bisogna anche stare attenti che la partecipazione attiva dei non addetti ai lavori non sacrifichi eccessivamente il rigore e la qualità della ricerca stessa.

Quali sono le principali barriere che un ricercatore si trova ad affrontare?

La sfida principale è trovare dei buoni esempi da seguire. Penso che i ricercatori siano eccessivamente concentrati sulla ricerca di un metodo “più giusto” degli altri per condurre questo tipo di studi. Credo che in real-

L'esperienza del Pcori

La necessità di un approccio metodologico rigoroso è stata rilevata dal Comitato metodologico del Pcori, in un articolo pubblicato sempre sul *JAMA* nel 2012³, a cui hanno fatto seguito altre pubblicazioni che hanno integrato le quattro aree su cui si concentrano gli sforzi del Pcori nell'ambito della patient-centeredness: coinvolgere le persone che rappresentano la popolazione di studio e altri soggetti interessati a seconda dello specifico contesto di ricerca; individuare, selezionare, reclutare e mantenere vivo l'interesse dei partecipanti allo studio e garantire che i dati vengano raccolti accuratamente e sistematicamente da tutti loro; utilizzare i risultati riferiti dai pazienti poiché essi sono la migliore fonte di informazioni; e, infine, coinvolgere i partecipanti nella diffusione dei risultati.

Coinvolgere i pazienti nella determinazione delle priorità di ricerca però non è semplice, poiché proprio l'identificazione delle questioni più facilmente risolvibili è l'aspetto più difficile nella ricerca clinica. Recentemente il board di Pcori ha messo a punto un nuovo approccio definito "stakeholder-driven" per integrare Cer, descritto in un articolo pubblicato su *JAMA* alla fine del 2015⁴, che fa seguito all'articolo già citato del 2012².

Il processo prevede il coinvolgimento di più parti: lo staff di Pcori, i clinici, i ricercatori e rappresentanti di altre diverse organizzazioni, oltre appunto ai singoli pazienti. Questi ultimi possono sottoporre le proprie idee circa quelle che secondo loro sono le principali questioni della ricerca in corso attraverso il portale di Pcori, spesso in risposta a una call proveniente dallo staff di Pcori. Successivamente gli advisory panel, composti da diverse tipologie di stakeholder, analizzano e valutano le diverse idee utilizzando degli indicatori elaborati dal Pcori (fra gli indicatori considerati troviamo l'importanza del problema per i decisori, i dubbi sulla robustezza delle prove, quanto la modifica di una certa pratica potrebbe influenzare la pratica clinica, ecc.). Una volta superata que-

Come migliorare la comparative effectiveness research coinvolgendo i pazienti.

Step della Cer	Come coinvolgere il paziente
Sollecitazione di temi	<ul style="list-style-type: none"> • Identificare i temi che sono importanti per i pazienti, per i caregiver e per la comunità. • Proporre i temi da studiare.
Prioritarizzazione della ricerca	<ul style="list-style-type: none"> • Sollecitare un feedback sulla rilevanza e priorità dei temi. • Discutere l'urgenza dei topic da affrontare.
Messa a fuoco del quesito clinico	<ul style="list-style-type: none"> • Verificare utilità e rilevanza dei quesiti. • Valutare l'applicabilità nel mondo reale.
Selezione dei comparatori e degli outcome	<ul style="list-style-type: none"> • Identificare i trattamenti confronto. • Individuare gli outcome di interesse. • Includere altri aspetti del trattamento.
Creazione di un framework concettuale	<ul style="list-style-type: none"> • Fare una "reality check". • Verificare la logica del framework concettuale. • Integrare altri fattori non documentati in letteratura.
Piano di analisi	<ul style="list-style-type: none"> • Verificare l'importanza di fattori e variabili. • Accertare se c'è un buon proxy per un concetto specifico. • Indagare sui possibili fattori confondenti.
Raccolta dei dati	<ul style="list-style-type: none"> • Individuare gli approcci migliori per la raccolta dei dati (registro, trial, cartelle cliniche, ecc.). • Fornire aiuto nella selezione delle fonti dei dati.
Revisione e interpretazione dei risultati	<ul style="list-style-type: none"> • Valutare la credibilità dei dati. • Suggestire spiegazioni o approcci alternativi. • Dare un contributo per le analisi di sensibilità.
Traduzione	<ul style="list-style-type: none"> • Interpretare i risultati per la loro significatività. • Documentare quali risultati sono di facile o difficile comprensione. • Indicare quali risultati sono controintuitivi.
Disseminazione	<ul style="list-style-type: none"> • Facilitare il coinvolgimento di altri pazienti. • Aiutare altri pazienti a capire i risultati.

Dieci ambiti in cui il ruolo del paziente può essere d'aiuto nella ricerca clinica, sia ai ricercatori sia ai pazienti (tabella modificata da Mullins CD, et al. *JAMA* 2012; 307:1587-8).

tà tutto questo sforzo finisca per intimidire chi fa ricerca. Per me coinvolgere i pazienti è un impegno che potremmo definire più "umanistico" che strettamente scientifico: ciò che in ultima analisi noi ricercatori stiamo cercando di fare è soddisfare le esigenze del paziente, e il privilegio è di provarci insieme a lui.

Un altro ostacolo importante è la mancanza di risorse (in termini di tempo e fondi) per svolgere questa attività. Coinvolgere i pazienti nella ricerca ci pone in una posizione vulnerabile e questo è un rischio, soprattutto se le priorità dei pazienti non sono le medesime dei finanziatori o di chi fa ricerca. Vi è poi un problema di comunicazione a monte: i ricercatori spesso non sono addestrati su come comunicare con i pazienti e coinvolgerli. Anche su questo bisogna lavorare.

Ricercatori a parte, il coinvolgimento del paziente è utile anche al paziente stesso? Se sì, in che modo?

In realtà dipende dal singolo progetto. Noi per esempio abbiamo un patient advisory group, cioè una sorta di "consiglio dei pazienti", che si incontra mensilmente ed è per noi una risorsa. Chiediamo loro un feedback su vari progetti, provando a ca-

pire come potremmo renderli più centrati sul paziente. C'è parecchio "cameratismo" fra loro e i ricercatori. Personalmente sono molto orgoglioso di vedere i risultati del loro feedback tradotti in prodotti che migliorino la pratica di ricerca. Stiamo inoltre seguendo un altro progetto che in realtà non coinvolge singoli pazienti ma comunità di pazienti. Si tratta di quella che possiamo definire ricerca partecipativa: la comunità ha identificato il problema e noi ci impegniamo per aiutarla a risolverlo.

La revisione sistematica più recente sul tema (Domecq, 2014) mette in luce il potenziale rischio di un selection bias. Qual è nella sua esperienza il modo migliore per selezionare i pazienti da coinvolgere?

Questa è una domanda difficile. In alcuni dei miei lavori, scelgo di seguire il mio istinto, basandomi sui "legami" che sento di aver creato con alcuni pazienti. Quando poi mi trovo davanti a persone difficili da coinvolgere la vivo un po' come una sfida ancora maggiore perché non la ritengo una questione secondaria specie per alcune popolazioni particolarmente vulnerabili, in cui la diffidenza può minacciare il rapporto fin dall'inizio.

Su che aspetti sta lavorando il vostro gruppo alla Mayo Clinic?

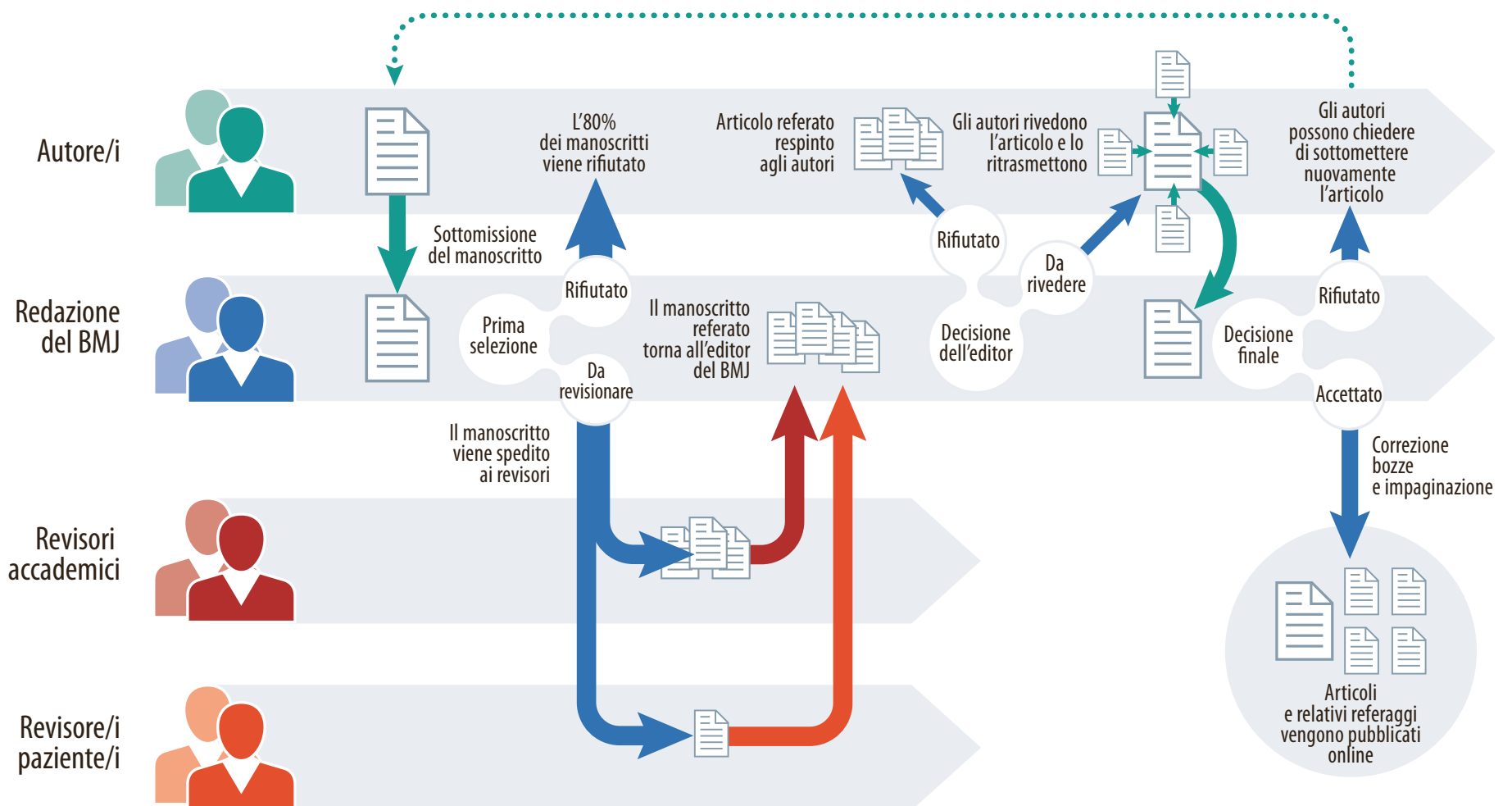
All'interno dell'Unità di conoscenza e valutazione della ricerca presso il nostro istituto, abbiamo anche – come dicevo in precedenza – un Patient advisory group che si incontra una volta al mese da almeno 10 anni. Si tratta di un gruppo oramai rodato sia nei suoi rapporti interni con i membri, sia nei rapporti con noi ricercatori.

Nella sua esperienza dunque, quali raccomandazioni si sente di dare da un punto di vista operativo a un ricercatore che volesse attuare processi di patient engagement?

L'ideale è anzitutto mettere in piedi un patient advisory group. Certo, si richiede una buona dose di lavoro per iniziare, ma dopo un po' il gruppo sviluppa una propria identità e alla fine l'intero processo non richiede molte risorse. Se se ne presenta l'opportunità, è interessante anche provare a realizzare progetti di ricerca partecipativa per cui i pazienti collaborano con i ricercatori nella messa in pratica delle indagini pilota e nel condurre le interviste. Questo è gratificante per i pazienti, e loro possono diventare anche molto abili in questo processo. ▶

Il processo di peer review del BMJ con il coinvolgimento dei pazienti

Nel 2015 il *British Medical Journal* ha lanciato il *Research involvement and engagement* rendendo partecipi i pazienti nella procedura di peer review degli articoli scientifici proposti alla rivista. La valutazione viene sottoposta a revisori accademici, medici e ricercatori, che forniscono un giudizio tecnico sulla metodologia e sull'affidabilità dello studio, e a pazienti che valutano la rilevanza dello studio dal loro punto di vista.



sta fase, il Pcori convoca dei gruppi di lavoro composti da diversi portatori di interesse per definire con maggiore chiarezza le priorità selezionate. Infine, come ultimo passaggio, il board di Pcori decide se includere queste linee di ricerca all'interno di call singole per dei finanziamenti o se inserirle all'interno di protocolli di ricerca.

“Quella di Pcori rappresenta un'esperienza positiva, ma rimane per ora un'esperienza singola – precisa Mosconi – e in ogni caso si tratta ancora di un percorso in divenire anche all'interno dello stesso Pcori. È evidente inoltre che a monte c'è il problema di come selezionare e coinvolgere i partecipanti, e questo rappresenta un grosso problema di partenza per chi come noi fa ricerca in questo settore. Ancora una volta non mancano le singole esperienze in merito, come è capitato in Olanda con la Netherlands asthma foundation che ha elaborato un'agenda della ricerca coinvolgendo pazienti selezionati in maniera casuale, ma non possiamo dire a oggi di possedere dei risultati definitivi che ci permettano di asserire per esempio che sia meglio scegliere i pazienti in questo modo piuttosto che attraverso il reclutamento su base volontaria.”

Mancano formazione e ricerca indipendente

“Un altro problema, e questo lo vediamo anche in Italia, è quello della formazione degli interlocutori da inserire nei protocolli di ricerca: un tentativo che è stato fatto da Pcori negli ultimi anni, ma che non è ancora la prassi”, precisa Mosconi. “Inoltre, bisogna

considerare il fatto che i bisogni dei pazienti non sono gli stessi dei clinici e per questo sarebbe necessario modificare l'agenda della ricerca, che al momento è orientata prevalentemente sul versante farmacologico, basti pensare al progetto europeo Eupati (European patients academy on therapeutic innovation) per esempio. Manca insomma una ricerca indipendente che potrebbe dare slancio a questo ambito di ricerca.”

Non mancano dunque i tentativi – come quello del Pcori – di sistematizzare dei processi per il coinvolgimento dei pazienti nella ricerca clinica. Secondo quanto rilevano Domecq e colleghi però, nel complesso di strategie pratiche vere e proprie si parla ancora troppo poco. Sono quattro in particolare le principali questioni ancora aperte all'interno dell'ambito del patient engagement:

- qual è il metodo migliore per selezionare i pazienti da coinvolgere, se sceglierli cioè in maniera randomizzata oppure se affidarsi a volontari (e quindi eventualmente come tenere conto dei bias);
- come coinvolgerli nei processi di ricerca, quali strumenti utilizzare, se nell'era del web 2.0 ha ancora senso puntare sulla presenza fisica del paziente, o se esistono metodi di partecipazione digitali ancora più funzionali; è evidente che in questo ambito l'esperienza è la principale maestra, e si deve procedere per tentativi ed errori;
- quali sono i reali benefici che si osservano;
- quali gli aspetti problematici e le barriere per attuare il patient engagement, che al momento vengono esaminati solo da un ristretto gruppo di studi fra quelli

esaminati nella revisione, e sottolineano aspetti eminentemente di natura logistica (difficoltà a raggiungere le sedi, ecc.) e di frustrazione legata a iter di ricerca troppo lunghi.

Cosa fare, dunque?

“Anzitutto investire sulle persone e darsi degli obiettivi definiti, investire in formazione e su programmi che analizzino l'apporto reale che questi nuovi stakeholder stanno dando alla ricerca clinica all'interno dei gruppi di ricerca”, conclude Mosconi. “Le associazioni sono disponibili in generale a mettersi intorno a un tavolo a discutere, ma siamo ancora lontani da possedere risultati definitivi evidence-based sulla base dei quali elaborare delle linee guida definitive e, soprattutto, operative. Spesso si finisce per affrontare gli argomenti in maniera meramente teorica, perdendo di vista la sostanza dei fatti. Insomma, c'è ancora molto da fare per poter dire di avere davvero inventato la ruota.”

[Pagine a cura di **Cristina Da Rold**]

1. Domecq JP, Prutsky G, Elraiyah T, et al. Patient engagement in research: a systematic review. *BMC Health services research* 2014; 26:14:1.
2. Mullins CD, Abdulhalim AM, Lavallee DC. Continuous patient engagement in comparative effectiveness research. *JAMA* 2012;307:1587-8.
3. Methodology Committee of the Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI). Methodological standards and patient-centeredness in comparative effectiveness research: the PCORI perspective. *JAMA* 2012;307:1636.
4. Selby JV, Forsythe L, Sox HC. Stakeholder-Driven Comparative Effectiveness Research: An Update From PCORI. *JAMA* 2015;314:2235-6.