

Misurare la distanza verso la cura

Quando lo standard di cura è il grande assente

Immaginate di trovarvi in mezzo al mare e di dover scegliere in che direzione andare per ritornare a terra. Senza punti di riferimento o una bussola a disposizione, la distanza tra voi e il punto di arrivo è un'incognita che può mettervi in seria difficoltà. È di fatto un po' quello che è successo durante questa nuova pandemia a chi cercava degli strumenti di cura che aiutassero i sempre più numerosi casi che affollavano gli ospedali. Soprattutto, come facciamo a capire quale sia la terapia che funziona quando siamo di fronte a una patologia sconosciuta che si diffonde con la velocità di una pandemia? Non è la prima volta che ci siamo trovati in una situazione simile. Senza guardare troppo indietro, anche durante la crisi associata alla prima epidemia da sars o, in modo ancor più emblematico, durante l'epidemia da virus ebola, i clinici hanno tentato numerose strade terapeutiche senza però avere un chiaro riferimento, uno standard di cura. Tenendo conto poi anche del grande rumore di fondo dei media e dei tanti esperti, difficile capire quindi cosa funziona, cosa è efficace e sicuro. In pratica, ciò che si è dimostrato immediatamente come una situazione ricorrente (un vero standard) è stata l'incertezza nella scelta delle cure.

Per cavarsela in questo frangente occorre il coraggio di fare scelte e di rimetterle continuamente in discussione, meglio se attraverso un'analisi critica multidisciplinare. In questo senso, anche gli approcci sperimentali si sono tal volta giustamente presentati con disegni adattativi, con più braccia di trattamento parallele, permettendo in questo modo di tentare più strade insieme e riverificare in tempi predefiniti la superiorità di una scelta rispetto a un'altra.



Antonio Addis



Laura Amato

Dipartimento di epidemiologia
Servizio sanitario regionale del Lazio
Asl Roma 1

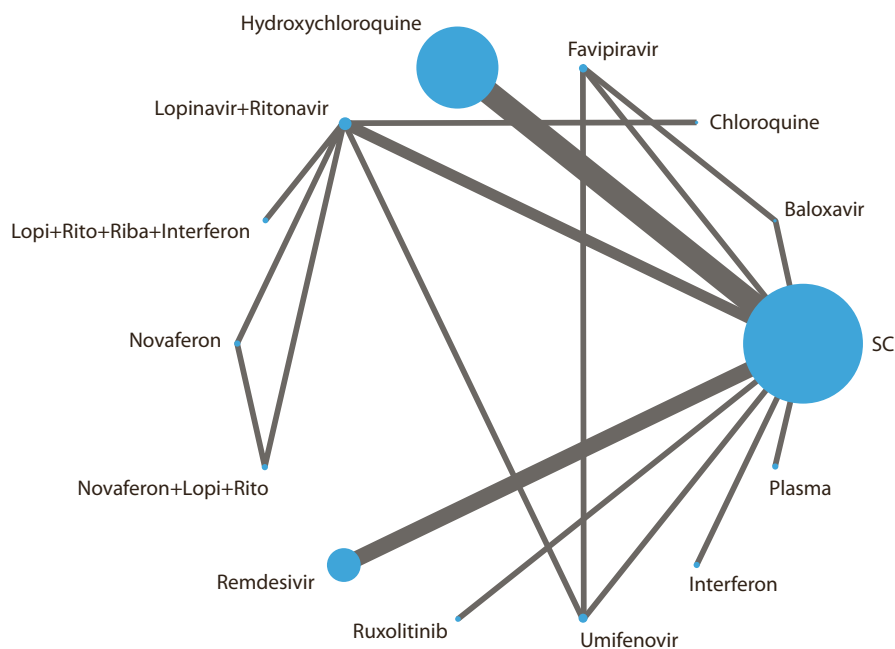
Una seconda lezione è stata quella di concentrarsi anche sui piccoli dettagli e avere la pazienza di ricominciare ogni giorno a ritessere la tela delle proprie certezze. Le informazioni sugli effetti dell'infezione e sugli elementi che espongono a un maggiore o minore rischio venivano raccolte in corso d'opera. Mai forse, come in questa situazione, la distanza tra sperimentazione e intervento sanitario allargato all'intera popolazione è diventata minima.

Nella cura per cui non vi sono standard di riferimento, per determinare la distanza che abbiamo di fronte a noi è importante tener traccia di ogni nuova singola prova che si aggiunge. E occorre fare questo con metodo. Per tale ragione è diventato cruciale raccogliere e sintetizzare tutte le informazioni relative alle prove di efficacia e sicurezza¹ che si renderanno a mano a mano disponibili. In tale contesto, il Dipartimento di epidemiologia ha deciso di monitorare continuamente la letteratura scientifica pubblicata sulle principali banche elettroniche biomediche e raccogliere i dati di tutti gli studi randomizzati controllati, valutando il rischio di distorsione ed estraendo le informazioni relative agli esiti che sono oggetto di studio. Per fare ciò si è scelto di esaminare gli studi in corso pubblicati nei registri del gruppo Cochrane e dell'Agenzia italiana del farmaco e negli archivi digitali di Embase e Medline. La raccolta dei dati riguarda anche ricerche scientifiche non ancora pubblicate. Tutti i dati vengono quindi analizzati e valutati usando il metodo Grade che prevede lo

sviluppo di tabelle sintetiche in cui, per ciascun esito, sono riassunti i risultati disponibili e che valutata l'attendibilità/certezza delle prove esaminate. Quando possibile, i risultati vengono sintetizzati in una network metanalisi, permettendo così di combinare i dati ottenuti dai diversi studi che rispondono allo stesso quesito clinico.

Un altro elemento che potrebbe essere utile tener conto è come lo standard di cura abbia assunto significati differenti a seconda della fase di emergenza. Così come specificato in un comunicato dell'Agenzia italiana del farmaco, relativamente al percorso di valutazione degli studi clinici presentati per la cura della malattia covid-19, lo standard di cura nel giro di poche settimane si è modificato nelle proposte presentate. Infatti, in una prima fase è stato necessario mettere ordine tra le tante terapie fuori indicazione proposte e lo standard di riferimento era prevalentemente rappresentato dalla terapia di supporto prevista per pazienti che si presentavano già in condizioni gravi. Successivamente, invece, le terapie di controllo sono diventate spesso scelte tra le molecole ancora in fase di sperimentazione stravolgendo in questo modo il concetto stesso di standard di cura. Un potenziale confondente di cui sarà necessario tener conto nella valutazione dei risultati dei tanti studi avviati, per non cadere nel rischio di avere alla fine sì una misura della distanza tra cura efficace e non efficace ma falsata da uno standard non appropriato. ▣

1. Dep Lazio. Efficacia comparativa dei trattamenti farmacologici per il trattamento delle persone affette da covid-19. www.deplazio.net/farmacicovid/index.html



Aggiornamento al 10/06/2020.

La network metanalisi

La metanalisi permette di combinare i risultati di studi randomizzati controllati (rct) che rispondono allo stesso quesito clinico: la risposta al quesito, in presenza di più rct, deve tenere in considerazione i vari risultati e la loro eventuale variabilità. La metanalisi, attraverso il calcolo della media pesata dei vari risultati, consente di ottenere un'unica stima dell'efficacia comparativa dei trattamenti messi a confronto. La network metanalisi permette di considerare anche l'evidenza indiretta che può derivare da studi che confrontano trattamenti singolarmente con un altro intervento. La metodologia è complessa e richiede competenze statistiche avanzate. Il metodo si basa su assunzioni (omogeneità, similarità e consistenza) che spesso non sono semplici da verificare e l'affidabilità dei risultati è associata al rigore metodologico posto nell'intero processo di revisione sistematica. Nel grafico lo spessore delle linee indica la numerosità degli studi.