

La risposta individuale ai trattamenti. Da Withering alla medicina di oggi

Luigi Pagliaro¹, Agostino Colli², Marco Bobbio³

Riassunto. Il presente saggio riguarda lo studio di coorte ("account") nel quale William Withering presentava nel 1785 i risultati del trattamento con digitale purpurea in 163 casi con varie forme di "idropisia" (ritenzione di acqua), che riporta individualmente e che distingue in "responder" e "non responder", identificando i primi come pazienti con insufficienza cardiaca. Il XVIII secolo era ancora un'epoca in cui i trattamenti medici si giudicavano in base alla loro rispondenza ai criteri della teoria dei quattro umori e non ai loro effetti sui pazienti trattati. E Withering è il primo che li valuta invece in base al confronto fra le condizioni dei pazienti prima e dopo il trattamento. Rispetto alla nostra epoca, nella quale prima della commercializzazione e poi nell'uso clinico i trattamenti si valutano in base ai criteri della "population-derived clinical research" rappresentata dai trial clinici randomizzati e dalle linee-guida, Withering anticipa di oltre duecento anni la tendenza oggi crescente di non trascurare, a valle della "population-derived clinical research", la risposta individuale ai trattamenti e la medicina personalizzata.

Parole chiave. Digitale purpurea, evidence-based medicine, medicina personalizzata, population-derived research, trial clinici randomizzati.

Introduzione

Nella nostra epoca di evidence-based medicine (EBM) sono i trial clinici randomizzati (RCT) che valutano e misurano l'efficacia dei trattamenti, con risultati trasmessi e interpretati da linee-guida e da altre sintesi filtrate da esperti ("pre-appraised"). Gli RCT forniscono misure, cioè dati statistici, ovvero le percentuali dei responder nel gruppo dei pazienti assegnati al trattamento sperimentale e comparativamente nel gruppo di controllo. Tuttavia, c'è fra i pazienti che ricevono il trattamento sperimentale una certa eterogeneità di risposta che è anche maggiore nei pazienti del mondo reale, inespressa dal risultato del trial, che dimostra solo la differenza media (*average*) fra le percentuali di responder nei gruppi a confronto. Rimangono ignote le differenze fra i responder dovute alla eterogeneità della risposta, nonché le ca-

Individual response to treatment: from Withering to contemporary medicine.

Summary. This is an essay dealing with the 1785 cohort study by William Withering (the "account"), in which he reported the results of the treatment with foxglove (*Digitalis purpurea*) in 163 patients suffering from various forms of hydropsy (water retention). Withering reported the results of all patients, and classified them into responders and non-responders. He identified the responders as suffering from heart failure. In the 18th century, medical treatments were judged as successful if they complied with the criteria a priori of the theory of the four humors, and not on the patient's response to the treatment. Withering was the first not only to compare the patient's conditions before and after treatment, but also to identify the individual clinical characteristics of the patients who responded. In modern medicine, drugs are released on the market and approved for use after what is known as "population-derived clinical research", principally randomized controlled trials, and guidelines. More than 200 years ago, Withering anticipated the current and growing trend towards individual responses to treatment, and personalized medicine.

Key words. *Digitalis purpurea*, evidence-based medicine, personalized medicine, population-derived research, randomized clinical trial.

ratteristiche dei non responder, informazioni che sarebbe invece essenziale conoscere per evitare trattamenti inappropriati. L'esempio antesignano di analisi delle caratteristiche individuali dei responder e dei non responder a un trattamento è lo studio pubblicato da William Withering nel 1785 sulla digitale purpurea nella idropisia, cioè nella ritenzione di acqua (non si parlava ancora del sodio). E poiché l'esempio di quello studio si presta a riflessioni che hanno interesse anche per la medicina di oggi, il saggio qui presentato riassume lo studio di Withering e prospetta le riflessioni a cui esso può indurre.

L'epoca di Withering

Con qualche approssimazione, l'epoca di Withering va dalla seconda metà del XVII secolo

¹Professore Emerito di Medicina, Università di Palermo; ²Dipartimento di Area Medica Ospedale A. Manzoni, AO Provincia di Lecco, Lecco; ³già Direttore della Struttura Complessa di Cardiologia Ospedale Santa Croce e Carle, Cuneo.
Pervenuto il 29 maggio 2015. Accettato il 5 giugno 2015.

all'inizio del XIX. In quell'epoca, chi si ammala ricorre più spesso ai consigli di familiari (e molte famiglie conservano libri di ricette), o alle ricette di chi, non medico, ha credito locale come esperto di medicina. Fra i medici, dominano nella pratica le cure ispirate alla teoria ippocratico-galenica dei quattro umori: logica, coerente, ma del tutto priva di una base di conoscenze.

LE CURE SONO APPROPRIATE SE COERENTI CON LA TEORIA DEI QUATTRO UMORI

Secondo la teoria dei quattro umori, lo stato di salute corrisponde all'equilibrio (*eucrasia*) fra gli umori (sangue, bile gialla, bile nera, flegma). Il loro disequilibrio (*discrasia*), con eccesso relativo di uno di essi, determina una infermità; le infermità dipendono da discrasie con rapporti quantitativi fra gli umori che sono diversi da soggetto a soggetto. Sono pertanto uniche in un singolo individuo e non condivise da gruppi di pazienti. Il medico deve fare diagnosi riconoscendo l'infermità e risalendo alla discrasia che la determina, che sarà oggetto della cura. Deve cioè prescrivere una "terapia razionale", che secondo il giudizio dell'epoca è corretta se discende dai precetti della teoria dei quattro umori, senza riguardo agli effetti sull'andamento della malattia nel paziente. I pazienti ricevono purganti, clisteri, emetici, diaforetici, diuretici, vescicanti e salassi, con lo scopo comune di rimuovere gli umori in eccesso relativo e ottenere la guarigione. È un armamentario di cure che si applica indifferentemente nelle diagnosi più diverse, perché unitaria è la teorica patogenesi del disequilibrio degli umori. Nel XVIII secolo questi concetti sono dominanti sia in Europa sia negli Stati Uniti^{1,2}. Nel Massachusetts i purganti sono le medicine più usate (25% di tutte le prescrizioni), seguite dai "tonici" (o "stimolanti"), mentre per i malati gravi si indicano i vescicanti più energici (cantaride, nitrato d'argento). Il salasso è usato con frequenza, e sottraendo ai pazienti generosi volumi di sangue può aver fatto un numero non precisabile di vittime. La più illustre è George Washington, che nel dicembre 1799 si ammala di una presumibile epiglottite batterica e viene salassato per un totale di 3,75 litri di sangue in 9-10 ore, mentre gli vengono applicati dei vescicanti e gli viene somministrato un purgante. Washington è curato dai più illustri medici degli Stati Uniti, che nella relazione pubblicata dopo la sua morte non manifestano nessun dubbio sulla buona qualità delle cure prestate. Si adeguano alle concezioni dell'epoca, secondo le quali sono corrette le cure che tendono a ristabilire l'equilibrio degli umori e che nel caso di Washington sono proporzionate alla serietà delle condizioni³.

DOPO SYDENHAM: LE CURE SI VALUTANO DAGLI EFFETTI SUI PAZIENTI

Nella seconda metà del XVII secolo la medicina va incontro, con Thomas Sydenham, al rove-

sciamento della longeva teoria dei quattro umori e a un rivoluzionario cambiamento di paradigma in senso kuhniano. Nel *Methodus curandi febres* (1666), Sydenham scrive che «la soluzione dei problemi della medicina, delle sue manifestazioni e delle sue cure va cercata al letto del paziente con l'osservazione e la riflessione, e non con richiami alla teoria e all'autorità santificate dal tempo»; e ne trae il secondo concetto (1676): le malattie sono entità nosologiche uniformi e costanti, condivise da gruppi di pazienti clinicamente omogenei per sintomi, segni e decorso⁴. È la fondazione della nosografia moderna. Sydenham è distante dalla medicina dell'epoca anche nelle cure, che applica se danno un sollievo – il "metodo perfrigerante" nel vaiolo invertendo il "regime termico" in uso nell'epoca⁵ – o se danno risultati osservabili, come il chinino in forma di "corteccia peruviana" nelle febbri, il ferro nelle anemie, l'oppio dal quale ricava il laudano che usa per molte indicazioni.

Withering. Gli effetti della digitale sull'idropisia nei singoli pazienti: responder e non responder

Un secolo dopo Sydenham, Withering dedica dieci anni – dal 1775 al 1785 – allo studio degli effetti della digitale sui pazienti con idropisia, di cui nel 1785 pubblica i risultati in un "account" (resoconto) di 207 pagine⁶ (figura 1). Si tratta di un classico studio di coorte, nel quale i pazienti ricevono un trattamento e sono seguiti con un follow-up che li identifica come responder o non responder⁷.

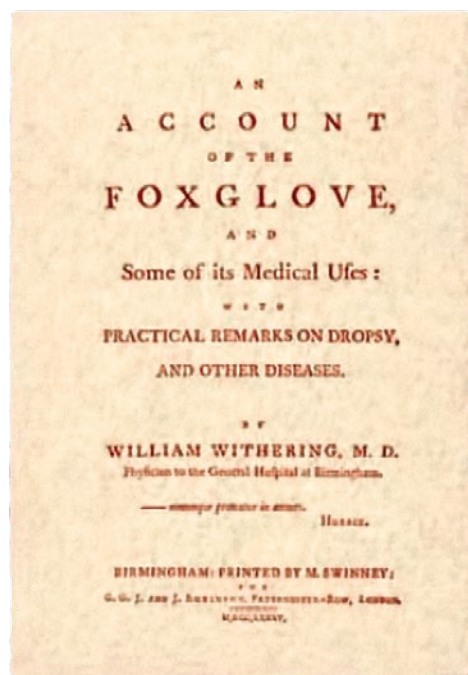


Figura 1. Copertina dell'account⁶ di William Withering (1785).

Withering è un clinico innovatore: ignora le cure ispirate alla teoria dei quattro umori a cui evidentemente non dà credito, e realizza nella pratica l'insegnamento di Sydenham, giudicando l'effetto della digitale sull'idropisia in base all'osservazione dei pazienti e al confronto fra le loro condizioni rispettivamente prima e dopo la cura. L'importanza del suo studio emerge con forza dal paragone con le cure dominanti nella sua epoca e dall'essere storicamente il primo o finora forse l'unico esempio di identificazione dei singoli responder e non responder a un trattamento. In termini di tassonomia attuale, distingue in una sindrome multietologica come la ritenzione di acqua una sindrome fisiopatologicamente più precisa come l'insufficienza cardiaca. Dopo l'introduzione, l'account si divide in quattro parti: la definizione e le varie forme dell'idropisia; come nasce l'interesse di Withering per la digitale; la descrizione dei casi di idropisia, del trattamento con digitale e dei risultati; l'identificazione dei responder e dei non responder al trattamento.

L'interesse di Withering per la digitale come cura dell'idropisia nasce quando, nel 1775, gli viene richiesta un'opinione su una ricetta per la cura dell'idropisia in possesso di un'anziana donna dello Shropshire che l'aveva tenuta a lungo segreta: una mistura di venti o più erbe differenti, con cui aveva talvolta ottenuto guarigioni dopo che i medici avevano fallito; «but it was not very difficult for one conversant [esperto] in these subjects, to perceive that the active herb could be no other than the foxglove». E Withering era un esperto botanico⁸, come dimostra in un libro del 1776 che contiene una completa descrizione delle piante presenti in Inghilterra, e nel quale osserva che «la digitale merita più attenzione di quanto ad essa accorda la pratica moderna».

Withering fa diagnosi di idropisia in base all'esame fisico e alla storia, un metodo equivalente al procedimento diagnostico oggi definito "intuitivo" o "euristico". I casi di idropisia da lui diagnosticati e trattati con digitale nei dieci anni dal 1775 al 1785 a Birmingham sono 163, riportati individualmente nell'account. Centocinquantesi provengono dalla pratica privata, che secondo tradizione Withering esercita senza compenso, 55 di essi dalla collaborazione con numerosi medici e farmacisti di altre città e 7 dal trattamento in ospedale.

Nell'idropisia, Withering impiega la digitale attribuendole effetto diuretico. Ma la digitale non ha effetto diuretico diretto e se aumenta la diuresi lo fa attraverso la sua azione sul cuore. Withering lo intuisce e lo espone con chiarezza quando identifica i responder: «Se il polso è debole o intermittente, il volto pallido, le labbra livide, la cute fredda, l'addome gonfio, soffice e fluttuante, o l'edema delle estremità facilmente improntabile dalla pressione del dito, ci si può attendere una buona risposta diuretica». Le ultime quattro righe descrivono esattamente l'insufficienza cardiaca da disfunzione sistolica grave, e devono essere state presenti nella mente di Withering quando, nell'ul-

tima delle 9 "inferences" dell'account, scrive che «it [la digitale] has a power over the motion of heart, to a degree yet unobserved in any other medicine, and that this power may be converted to salutary ends». È la prima osservazione nella lunga storia del rapporto fra la digitale e il cuore. Oggi, la digossina, che nell'edizione di Harrison del 1994 era ritenuta molto utile (*beneficial*), secondo l'edizione del 2015 dello stesso trattato⁹ «rimane relegata come terapia per pazienti che restano profondamente sintomatici nonostante ottimale blocco neuroormonale e adeguato controllo del volume».

Nell'account Withering caratterizza i non responder: sono i pazienti che hanno forme circoscritte di idropisia (*encysted dropsy*), come nelle cisti ovariche o nella "idropisia idatidea". E analizzando i casi che descrive uno per uno possiamo oggi identificare come non responder una ventina di pazienti con storia di abuso alcolico (*hard drinkers*), metà dei quali con esito fatale a breve termine. Quasi tutti sono ascitici e molti sono itterici, legittimando l'ipotesi di cirrosi alcolica.

Withering fa notare che i casi in cui somministra la digitale sono molto gravi, con storia di fallimento di altri rimedi (*hopeless*); e che la sua analisi comprende tutti i casi trattati, e non una selezione di quelli con effetto favorevole, perché «Truth and Science would condemn the procedure». Agli inizi della sua esperienza, Withering usa inizialmente dosaggi elevati o somministrazioni frequenti che causano spesso vomito e diarrea, effetti indesiderati che impara dall'esperienza a prevenire riducendo dosaggi e somministrazioni.

Withering e la medicina di oggi

EFFICACIA DEI TRATTAMENTI

La caratteristica più importante della medicina moderna è la crescente disponibilità, a partire dalla metà del secolo scorso, di trattamenti efficaci per molte malattie. Due esempi: è del 2012 la ricostruzione storica dei progressi della terapia della cardiopatia ischemica, una delle cause principali di mortalità e morbosità del mondo occidentale¹⁰; è recente e potenzialmente importante la sintesi e l'immissione all'impiego clinico dei farmaci antivirali ad azione diretta sull'epatite C e senza interferone, che ottengono anche nella cirrosi (F3-F4 Metavir) una risposta virologica sostenuta tra l'80 e il 90% a 12 settimane¹¹. È netto il contrasto con le cure del XVIII secolo, assai spesso ricavate da ricette casalinghe o di conoscenti non medici ma con fama di esperti di medicina.

LETTERATURA SCIENTIFICA

Nell'epoca di Withering, la letteratura scientifica era limitata a poche fonti non facilmente accessibili e, anche per la povertà di informazioni da comunicare, assai lontane da un'utilità con-

creta. Oggi la letteratura scientifica, a stampa e via internet, ha la funzione principale di far conoscere per trasferire eventualmente alla pratica i progressi della medicina e le riflessioni possibili in forma di editoriali o di “perspectives”. Ma è sovraccarica di informazioni pubblicate in un enorme numero di giornali e di libri; ed è un problema scorrere la bibliografia d’interesse, selezionare fonti d’informazione che siano a un tempo affidabili e utili, e trovare il tempo per leggerle e assimilarle, senza ritirarsi nella “strategia dell’ostrica”, rifiutando di acquisire nuove informazioni¹². Una guida alla scelta può offrire la formula di Slawson & Shaughnessy¹³: “Relevance x Validity/Work”, che tiene conto delle specificità del paziente e del problema (*relevance*) della validità secondo i criteri dell’EBM, e dell’impegno e del tempo necessari per trovare l’informazione (*work*). La formula ha il vantaggio di essere interpretabile e applicabile in modo differente, a seconda dell’interesse culturale e professionale del potenziale lettore. Ma la ridondanza è tale che un ragionevole compromesso sembra il ricorso alle linee-guida e alle sintesi metodologicamente valutate come affidabili (pre-appraised; per es., UpToDate, DynaMed). Infatti, la valutazione degli studi primari da parte del medico è di fatto un compito impossibile, se si considera che su 60.000 articoli pubblicati in un anno in 120 riviste di riferimento, sono circa 3.000 quelli metodologicamente affidabili, e tra questi solo 25 quelli clinicamente rilevanti¹⁴.

EBM VERSUS ESPERIENZA

La definizione “evidence-based medicine” (EBM) fa la sua apparizione in una pubblicazione di Guyatt del 1991¹⁵. Un anno dopo, nel novembre 1992, *JAMA* pubblica l’articolo di un gruppo di lavoro dal titolo “Evidence-based Medicine. A new approach to teaching the practice of medicine”¹⁶. Il gruppo di lavoro definisce l’EBM come un paradigma radicalmente nuovo per insegnare e praticare la medicina, destinato a sostituire un precedente paradigma (*paradigma shift*). Il nuovo paradigma relega in secondo piano (“de-emphasizes”) le componenti del vecchio paradigma identificate con l’intuizione, l’esperienza clinica non sistematica e la fisiopatologia, e valorizza (*stresses*) l’esame delle evidenze dalla ricerca per la soluzione dei problemi clinici. Le evidenze sono definite come basi per opinioni/giudizi (*grounds for belief*¹⁷), e vengono giudicate di massimo affidamento quelle supportate da “prove” cioè da studi metodologicamente validi, che per la terapia sono gli RCT e le meta-analisi. Viene ignorata la non rara evanescenza di evidenze inizialmente giudicate affidabili: il 40% degli articoli che riguardavano interventi terapeutici pubblicati sul *New England Journal of Medicine* dal 2001 al 2010 e di generale accettazione hanno subito un rovesciamento (*reversal*) entro pochi anni; di essi il 76% erano sostenuti da RCT^{18,19}.

L’EBM è andata incontro nel tempo a vari cambiamenti²⁰, ma navigando fra le sue pubblicazioni si possono identificare due diverse versioni^{21,22}, con una sorta di tronco comune che ha due contenuti: la decisa affermazione che non si possono accettare in medicina interventi sprovvisti di prove a sostegno, fondamentale perché il centro e la giustificazione dell’EBM; e una visione insufficiente e deviata della diagnosi e delle sue basi cognitive. Delle due versioni, la prima si ritrova nelle tre Users’ Guide pubblicate da *JAMAevidence* dal 2002 al 2015²³⁻²⁵ e ribadisce il concetto di EBM come nuovo paradigma già formalmente dichiarato nell’articolo sul *JAMA* del 1992. Questa versione è illustrata dal grafico della Users’ Guide 3rd edition (figura 2), nel quale sono rappresentati soltanto i tempi di «uso della letteratura medica per offrire assistenza ottimale al paziente», senza riferimenti alla expertise del medico e alle preferenze e ai valori dei pazienti. Potremmo definire questa versione “EBM come nuovo paradigma”. La seconda versione appartiene a Sackett et al.²¹, che forse significativamente non si trova fra le molte decine di autori delle tre Users’ Guide e che interpreta l’EBM come la combinazione con pari dignità delle evidenze dalla ricerca scientifica e delle due componenti della pratica clinica, rispettivamente definite come “clinical skills” o “expertise dei medici” e come “preferenze e valori dei pazienti”. È un concetto espresso graficamente da tre cerchi posti sullo stesso piano, a indicare che nessuna delle componenti è più importante delle altre due; grafico da cui altri derivano, sempre riproducendo lo stesso concetto. Potremmo definire questa versione “EBM come integrazione” (figura 3).

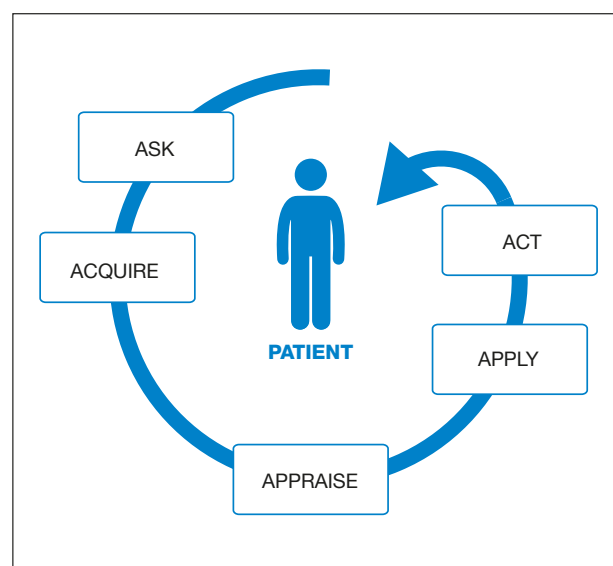


Figura 2. EBM come paradigma: uso della letteratura scientifica per ottenere la miglior cura del paziente. Dal quesito clinico alla ricerca, valutazione e applicazione delle evidenze dalla letteratura. Modificata da Guyatt²⁵.



Figura 3. EBM come associazione: combinazione con pari valore delle indicazioni delle evidenze dalla ricerca scientifica con le componenti classiche della medicina, sinteticamente definite come "clinical expertise dei medici" e come "preferenze e valori dei pazienti".
Modificata da Charles²⁰.

Quando nel 1775 inizia il suo studio sulla digitale nell'idropisia, Withering ha circa dieci anni di esperienza clinica nella città di Stafford, dove ha lavorato nella Infirmary e in pratica privata. Nella prefazione dell'account, Withering dichiara che «esperienza e cauta attenzione gradualmente mi hanno insegnato a usare [questa medicinale]». E la descrizione dei casi, concisa ma accurata e precisa, e la collaborazione e gli scambi di idee con altri medici suggeriscono che l'esperienza si è tradotta in capacità clinica. Anche nel mondo di oggi, l'esperienza clinica può essere il fattore determinante della capacità dei medici di fare diagnosi corrette, di definire la prognosi e di prescrivere trattamenti appropriati; cioè dei contenuti della expertise, nella quale rientrano anche la ricerca di integrazioni e le verifiche dalla letteratura. Ma il valore dell'esperienza può ridursi invece di crescere con l'anzianità di servizio nei medici che esercitano la loro pratica come una routine di automatismi decisionali²⁶, mentre l'esperienza diventa il principale fattore di expertise se assume il carattere di apprendimento continuo dall'attività professionale (*lifelong learning in the workplace*), se si associa alla motivazione a diventare e a rimanere bravi medici, alla riflessione, al feedback sulle decisioni che si assumono, agli scambi con i colleghi e alla sensibilità verso i problemi dei pazienti, e se si svolge ripetitivamente nella stessa area o specialità²⁷⁻²⁹. Si costituisce allora nella memoria long term del medico un programma delle informazioni di cui ha bisogno nell'incontro con un paziente, molte

delle quali riguardano il paziente stesso (sintomi, segni, storia, dati di laboratorio, famiglia, lavoro, epidemiologia locale)^{30,31}.

POPULATION-DERIVED CLINICAL RESEARCH VS RISPOSTA AL TRATTAMENTO NEL SINGOLO PAZIENTE

«The paradox of the clinical trial is that it is the best way to assess whether an intervention works, but is arguably the worst way to assess who will benefit from it»³².

Gli RCT sono un tipico esempio di population-derived clinical research³³, contrapposta alla ricerca centrata su singoli pazienti dello studio di Withering. Nella gerarchia delle evidenze, i risultati degli RCT – e ancor più delle loro meta-analisi – sono posti all'apice della piramide che le rappresenta. Questo quasi unanime riconoscimento deriva dalla validità interna del tipo di disegno, nel quale i pazienti sono selezionati secondo precisi criteri di eleggibilità per ridurre – idealmente, annullare – i fattori confondenti, mentre la randomizzazione assicura la similitudine e quindi la confrontabilità fra due o più gruppi di pazienti. Le caratteristiche degli RCT giustificano il loro utilizzo da parte della Food and Drug Administration (FDA) negli USA, della European Medicines Agency (EMA) in Europa e di altri consimili organismi, nei quali panel di esperti accolgono o respingono le richieste di commercializzazione di nuovi trattamenti presentate dalle industrie produttrici. È invece raro che nella pratica corrente i risultati di un trial si traducano direttamente in decisioni terapeutiche; le ragioni principali sono le seguenti:

- Gli RCT forniscono misure statistiche valutabili con standard codificati (che sono il valore di p, l'intervallo di confidenza, NNT e NNH). Ma non esistono criteri standard per stabilire quale sia l'importanza clinica di nuovi trattamenti, che producono risultati differenti per tipo ed entità degli effetti terapeutici, del rischio di eventi avversi, per gravità e frequenza della malattia, per eventuale disponibilità di alternative terapeutiche, per costi, per stati d'animo di diffidenza o fiducia dei clinici. Ed è un esempio di "riduzionismo statistico"³³ la pretesa di stabilire l'importanza clinica di un trattamento sulla base del valore di p o sugli intervalli di confidenza³⁴, cioè di fondare sulla statistica una valutazione clinica. Conseguenza non voluta di questa mancanza di standard clinici prestabiliti è l'erronea tendenza a identificare la significatività statistica con la significatività clinica, e a riportare la prima come risultato del trial su cui basare le decisioni della pratica quotidiana³⁵.
- Esiste nei trial una certa eterogeneità degli effetti del trattamento sperimentale³⁶, che hanno una distribuzione più o meno ampia intorno all'effetto medio (figura 4). E non esiste un metodo che consenta di predire l'effetto del trattamento sperimentale in un particolare

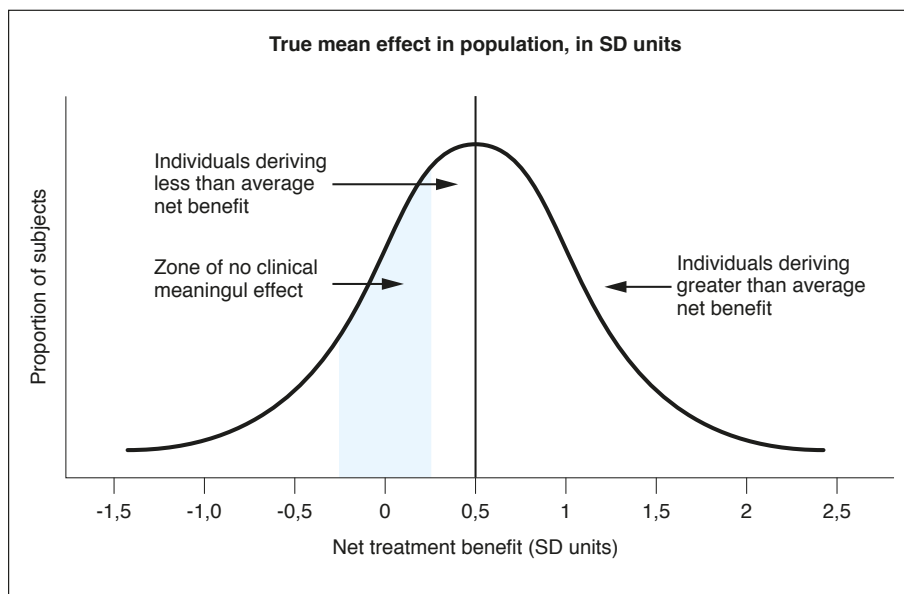


Figura 4. Eterogeneità degli effetti del trattamento nella popolazione esaminata nei trial. Si riconosce, oltre a un effetto medio, una frazione di individui con effetto positivo (beneficio) superiore alla media, una frazione con effetto irrilevante (in grigio) e una con effetto negativo (danno).
Modificata da Kravitz²⁶.

paziente fra quelli partecipanti al trial³⁷. È la premessa che giustifica il paradosso di Mant.

- Per essere utili, i risultati dei trial dovrebbero entrare nella pratica quotidiana; dovrebbero avere cioè una sufficiente validità esterna. Non sempre questo accade. Sia nei trial mirati a valutare la effectiveness dei trattamenti nella pratica (*trial pragmatici*) sia – maggiormente – in quelli mirati a valutare la efficacy nell’ambito del trial (*trial explanatory*), rimane incerta la validità esterna, cioè in quali identificabili categorie di pazienti del mondo reale siano trasferibili i risultati³⁸. La validità interna di un trial, cioè la prevenzione del rischio di bias, è un prerequisito della trasferibilità dei risultati; ma nello stesso tempo la ricerca del massimo di validità interna allontana le condizioni del trial da quelle del mondo reale, e rappresenta il limite principale della sua validità esterna. In questo contrasto viene sacrificata la validità esterna, il che rende conto del fatto che tra i 25 punti del Consort – una iniziativa volta a migliorare e standardizzare la qualità dei trial clinici randomizzati – 24 esplorino la validità interna, e solo 1 (il n. 21) si riferisca all’applicabilità, o validità esterna³⁹.
- Infine, il nuovo trattamento ammesso alla commercializzazione in seguito a un RCT con esito positivo viene a trovarsi in un contesto nel quale molteplici situazioni preesistenti ne condizionano gli effetti e la frequenza di uso. Può essere efficace solo in una delle entità nosologiche risultanti dalla frammentazione di una malattia (per esempio, i beta bloccanti sono efficaci per la prevenzione delle emorragie da varici esofagee nella cirrosi compensata, ma sono inefficaci e potrebbero essere dannosi nella cirrosi scompensata)⁴⁰; o può entrare in competizione con trattamenti di uso consolidato nelle stesse malattie (per esempio, una nuova statina rispetto alle molte statine che

l’hanno preceduta saturando il mercato). In conclusione, gli RCT non sono riferimenti diretti per la pratica clinica e possono essere considerati una materia prima prevalentemente utilizzata per l’elaborazione delle linee-guida e delle sintesi; considerazione che giustifica la raccomandazione dell’EBM di usare nella pratica linee-guida e sinossi pre-appraised e non gli articoli originali.

- Le linee-guida sono un aiuto molto apprezzato dai medici e utile per la pratica. Con alcune avvertenze. Primo, non tutte le raccomandazioni delle linee-guida provengono da RCT; nel gap fra le informazioni da RCT, molte raccomandazioni derivano da un consenso fra gli esperti del panel, e ne rispecchiano le opinioni variamente affidabili⁴¹. Secondo, sono frequenti e ben documentati i conflitti di interesse di esperti del panel in vario modo non estranei all’industria⁴². Terzo, le linee-guida riguardano le malattie, e la loro trasferibilità ai singoli e differenti individui della pratica clinica non è certo automatica. I pazienti hanno differenze per sesso, età, indice di massa corporea, caratteri genetici, gravità di malattia e aderenza ai trattamenti prescritti, tutti fattori ai quali vanno adattate le prescrizioni impersonali delle linee-guida. Quarto, un frequente limite all’applicabilità delle linee-guida è la multimorbilità, cioè la presenza di due o più malattie nello stesso paziente, che nei pazienti oltre i 65 anni supera il 60%⁴³. Applicare a ognuna delle malattie presenti nei pazienti con multimorbilità le sue specifiche linee-guida significherebbe moltiplicare i trattamenti, con il rischio di interazioni dannose tra farmaci o – meno frequentemente – tra farmaci e malattie⁴⁴. La multimorbilità determina problemi di condotta professionale per la cui soluzione si è proposto di adottare interventi mirati alle priorità del paziente (per es., alleviare i sintomi come la

dispnea o il dolore; compensare l'inabilità a svolgere compiti semplici, come vestirsi e spogliarsi senza aiuto e simili; partecipare alla vita e agli eventi di famiglia)⁴⁵. È una condotta professionale che richiede clinical judgement, continuità di cura e l'attitudine non specialistica dei medici di medicina generale o di geriatria⁴⁶.

La population-derived research – RCT e linee-guida – dà informazioni che sono appunto valide per popolazioni o gruppi di pazienti, ma come osserva Mant non rispondono al quesito essenziale che il clinico si pone: «Questo paziente avrà dal trattamento raccomandato per la sua malattia un beneficio superiore ai rischi e agli inconvenienti?» Il *n-of-1 trial*, cioè un trial su un singolo paziente, sarebbe teoricamente la migliore opzione per individualizzare i trattamenti, ma è applicabile esclusivamente a patologie croniche con andamento stabile e quindi solo in condizioni eccezionali. Un trial di numerosità adeguata può valutare la risposta al trattamento in sottogruppi preliminarmente decisi nel disegno del trial, ma – come si è già osservato – non in pazienti individuali³⁸, almeno fino a oggi. Potrà riuscirci in futuro, se la biologia molecolare contribuirà a caratterizzare con più precisione gli individui («Individual patients have specific needs as a result of genetic make-up and exposure to environmental risk factors»⁴⁷).

Conclusioni

Withering ha condotto il primo studio di coorte prospettivo non comparativo⁷: 163 pazienti consecutivi con idropisia, osservati nel corso di dieci anni, ricevono come trattamento la digitale, e ognuno di essi con un follow-up che consente di stabilire la risposta al trattamento e di separare i responder dai non responder. Il suo studio è un messaggio trasmesso a distanza di oltre duecento anni alla nostra epoca di EBM e di population-derived clinical research. Il messaggio contiene un esempio e un implicito suggerimento: quello di approfondire lo studio dei singoli pazienti che ricevono un trattamento per distinguere nei trial (se è possibile oggi o più probabilmente in futuro) e/o in studi di coorte i responder e i non responder a un trattamento, e per identificare le caratteristiche cliniche, epidemiologiche e molecolari degli uni e degli altri, con l'obiettivo di predire individualmente la probabilità di risposta dei futuri pazienti.

Bibliografia

- Shorter E. La tormentata storia del rapporto medico-paziente. Milano: Giangiaco Feltrinelli Editore, 1986.
- Greene JA, Jones DS, Podolsky SH. Therapeutic evolution and the challenge of rational medicine. *N Engl J Med* 2012; 367: 1077-82.
- Morens DM. Death of a president. *N Engl J Med* 1999; 341: 1845-9.
- Chaplin A. Thomas Sydenham, his work and character. *BMJ* 1924; 2: 919-22.
- Cosmacini G. *L'Arte Lunga. Storia della medicina dall'antichità a oggi*. Roma-Bari: Editori Laterza, 1997.
- Withering W. An account of the foxglove and some of its medical uses: with practical remarks on dropsy, and other diseases. London: M. Swinney, 1785.
- Dekkers OM, Egger M, Altman DG, Vandembroucke JP. Distinguishing case series from cohort studies. *Ann Intern Med* 2012; 156: 37-40.
- Norman JN. William Withering and the purple foxglove: a bicentennial tribute. *J Clin Pharmacol* 1985; 25: 479-83.
- Harrison's Principles of internal medicine. 19th Edition. New York: McGraw Hill Education, 2015.
- Nabel EG, Braunwald E. 200 NEJM Anniversary article. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med* 2012; 366: 54-63.
- Pawlotsky JM, Feld JJ, Zeuzem S, Hoofnagle JH. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. *J Hepatol* 2015; 62: S87-S99.
- Smith R. Strategies for coping with information overload. *BMJ* 2010; 341: c7126.
- Slawson DC, Shaughnessy AF. Teaching evidence-based medicine: should we be teaching information management instead? *Acad Med* 2005; 80: 685-9.
- Health Information Research Unit, HIRU. Hamilton, Ontario: McMaster PLUS.
- Guyatt GH. Evidence-based medicine. *ACP J Club* 1991; 114: A 16.
- Evidence-based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 268: 2420-5.
- Djulbegovic B, Guyatt GH, Ashcroft RE. Epistemologic inquiries in Evidence-Based Medicine. *Cancer Control* 2009; 16: 158-68.
- Prasad V, Vandross A, Toomey C, et al. A decade of reversal: an analysis of 146 contradicted medical practices. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 790-8.
- Ioannidis JPA. How many contemporary medical practices are worse than doing nothing or doing less? *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 779-81.
- Charles C, Gafni A, Freeman E. The evidence-based medicine model of clinical practice: scientific teaching or belief-based preaching? *J Eval Clin Pract* 2011; 17: 597-605.
- Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, et al. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-2.
- Smith R, Rennie D. Evidence-based medicine. An oral history. *JAMA* 2014; 311: 365-7.
- Guyatt GH, Rennie D. Users' Guides to the medical literature. A manual for evidence-based clinical practice. *JAMA & Archives Journal*, 2002.
- Guyatt GH, Rennie D, Meade MO, Cook DJ. Users' Guides to the medical literature. A manual for evidence-based clinical practice. 2nd Edition *JAMA & Archives Journal*, 2008.
- Guyatt GH, Rennie D, Meade MO, Cook DJ. Users' Guides to the medical literature. A manual for evidence-based clinical practice. 3rd Edition. *JAMA evidence* 2015.
- Choudhry NK, Fletcher RH, Soumerai SB. Systematic review: the relationship between clinical experience and quality of health care. *Ann Intern Med* 2005; 142: 260-73.
- Ericsson KA. Deliberate practice and the acquisition and maintenance of expert performance in medicine and related domains. *Acad Med* 2004; 79: S70-S81.

28. Sargeant J, Mann K, Sinclair D, et al. Learning in practice: experiences and perceptions of high-scoring physicians. *Acad Med* 2006; 81: 655-60.
29. Mahant S, Jovcevska V, Wadhwa A. The nature of excellent clinicians at an academic health science center: a qualitative study. *Acad Med* 2012; 87: 1715-21.
30. Smith R. What clinical information do doctors need? *BMJ* 1996; 313: 1062-8.
31. Bjerre LM, Paterson NR, McGowan J, et al. What do primary care practitioners want to know? A content analysis of questions asked at the point of care. *J Contin Educ Health Prof* 2013; 33: 224-34.
32. Mant D. Evidence and Primary Care. Can randomised trials inform clinical decisions about individual patients? *Lancet* 1999; 353: 743-6.
33. Feinstein AR. Twentieth century paradigms that threaten both scientific and humane medicine in the twentieth-first century. *J Clin Epidemiol* 1996; 40: 615-17.
34. Chan KBY, Man-Son-Hing M, Molnar FJ, Laupacis A. How well is the clinical importance of study results reported? An assessment of randomized controlled trials. *CMAJ* 2001; 165: 1197-202.
35. Kaul S, Diamond GA. Trial and Error. How to avoid commonly encountered limitations of published clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 415-27.
36. Kravitz RL, Duan N, Braslow J. Evidence-based medicine, heterogeneity of treatment effects, and the troubles with averages. *Milbank Q* 2004; 82: 661-87.
37. Varadhan R, Segal JB, Boyd CM, et al. A framework for the analysis of heterogeneity of treatment effect in patient-centered outcomes research. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 818-25.
38. Rothwell PM. Treating individuals. 1. External validity of randomised controlled trials: to whom do the results of this trial apply? *Lancet* 2005; 365: 82-93.
39. Schulz K, Altman DG, Moher D for the CONSORT Group. Research methods and reporting. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.
40. Sersté T, Melot C, Francoz C, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology* 2010; 52: 1017-22.
41. Tricoci PL, Allen JM, Kramer JM, et al. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA* 2009; 301: 831-41.
42. Steinbrook R. Guidance for guidelines. *N Engl J Med* 2007; 356: 331-3.
43. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012; 380: 37-43.
44. Marengoni A, Onder G. Guidelines, polypharmacy, and drug-drug interactions in patients with multimorbidity. *BMJ* 2015; 350: h1059.
45. Reuben DB, Tinetti ME. Goal-oriented patient care: an alternative health outcomes paradigm. *N Engl J Med* 2012; 366: 777-9.
46. Roland M, Paddison C. Better management of patients with multimorbidity *BMJ* 2013; 346: f2510.
47. Jameson JL, Longo DL. Precision medicine. Personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med* 2015; 372: 2229-34.