

**Fattori di rischio e vantaggio del paziente.  
Applicazione di metodi analitici socio-economici nella pratica  
medico-clinica.**

Paolo Prolo

**Riassunto**

Questa ricerca si pone l'obiettivo di inserire in ambito medico-clinico l'uso di algoritmi universalmente accettati nel campo del calcolo del **rischio** di un'operazione finanziaria. Viene introdotto il concetto di **utilità paziente** (dall'inglese *Patient Utility* –PU) quale parametro chiave di un metodo per calcolare il valore di un trattamento di una malattia secondo le regole della **medicina basata sulle prove** (*Evidence-based Medicine*-EBM). La EBM consiste di due processi indipendenti e tra loro interconnessi: in primo luogo la ricerca è valutata sistematicamente con un procedimento in grado di conglobare i risultati di vari studi tra loro, detto di metanalisi. I risultati ottenuti sono poi inseriti e integrati in linee guida (LG) di pratica clinica (*Clinical Practice Guidelines*-CPG). Mentre il processo di EBM è noto nella letteratura accademica e nella ricerca empirica, fin qui nessuna metodologia *standard* accettata universalmente permette di calcolare quantitativamente i risultati derivanti dalla pratica di EBM in relazione alla PU. Lo scopo di questa ricerca è quindi duplice: da un lato individuare una funzione PU universalmente accettata, e allo stesso tempo flessibile, riguardante sia speranza di vita assoluta che qualità di vita; dall'altro una definizione del rischio come effetto inatteso di *side/adverse effects* piuttosto che un valore assoluto.

## 1.0 Introduzione

Questa ricerca si pone l'obiettivo di inserire in ambito medico-clinico l'uso di algoritmi universalmente accettati nel campo del calcolo del rischio di un'operazione finanziaria.

Il risultato finale permetterà l'integrazione di conoscenze ottenute dalla ricerca di base con dati intuitivi e dati della ricerca clinica.

Questi tre aspetti della conoscenza sono sistemati troppo spesso in compartimenti stagni che non comunicano tra loro. Tale situazione rende difficoltosa l'aggregazione delle conoscenze e l'uso di modelli statistici in condizioni differenti tra loro.

## 1.1 Ricerca di base

Si considera ricerca di base la ricerca non condotta direttamente sull'uomo, ma su cellule o modelli animali. La trasposizione dei risultati ottenuti nella pratica clinica non è immediata e spesso è difficile. E' emblematico il caso della malattia di Alzheimer, in cui non esiste un modello animale che inglobi tutti gli aspetti fondamentali della patologia umana. Nei casi in cui si conducono analisi su cellule umane, i risultati ottenuti sono spesso molto significativi dal punto di vista puramente statistico, ma potranno avere un'applicazione nella terapia umana molto lontana nel tempo. Ad esempio, nel nostro laboratorio ci interessiamo da tempo al rapporto tra malattia di Alzheimer e alluminio<sup>1</sup>, tramite l'analisi del comportamento di cellule ematiche prelevati da pazienti con grado lieve-moderato di malattia. Recentemente abbiamo osservato come l'alluminio riduca l'attività di alcune cellule immunitarie dette *natural killers* in soggetti giovani sani, ma non in soggetti anziani (figura 1).

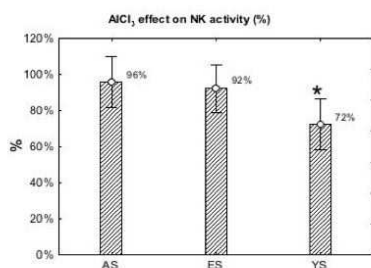


Figura 1: Riduzione percentuale dell'attività *natural killer* dopo trattamento con cloruro di alluminio [AlCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim Germany) 100 µM] in soggetti malati di Alzheimer (AS), anziani sani (ES) e giovani sani (YS) \* p < 0.05

L'applicazione pratica di questa scoperta sarà certamente lunga e complessa. In effetti, al momento non abbiamo ancora raccolto sufficienti dati che ci consentano di postulare una correlazione certa

<sup>1</sup> P Prolo, F Chiappelli, E Grasso, MG Rosso, N Neagos, A Dovio, ML Sartori, P Perotti, F Fantò, M Civita, A Fiorucci, P Villanueva, A Angeli. Aluminium blunts the proliferative response and increases apoptosis of cultured human cells: Putative relationship to Alzheimer's disease. *Bioinformation* 2: 24-27;2007; P Prolo, A Angeli, A Dovio, P Perotti, S Mussino, F Fantò, ML Sartori, M Pautasso, E Grasso. AM Navarro, DR Moradi, E Manfrini, F Chiappelli. Aluminium vs. Alzheimer's disease: The evidence-based approach. [Platform Presentation] The 7<sup>th</sup> Keele Meeting on Aluminium, February 24-28, 2007, Uxmal, Mexico.

tra ingestione di alluminio (per esempio, attraverso l'acqua potabile) e l'insorgenza della malattia di Alzheimer.

## 1.2 Dati intuitivi

I dati presentati nella figura 1 possono tuttavia essere intuitivamente interpretati come correlazione tra alluminio e malattia da un lettore qualunque. Ciò può portare oggi alla rapida diffusione *online* attraverso Internet di informazioni parziali, che il nostro intelletto considera intuitive (cfr. [www.deptplanetearth.com](http://www.deptplanetearth.com)).

## 1.3 Ricerca clinica

Intendiamo qui la ricerca dedicata al trattamento di pazienti con farmaci o altre procedimenti. Oggi non si può considerare la ricerca clinica senza tenere conto della cosiddetta medicina basata sulle prove o *Evidence-based Medicine* (EBM). EBM è un metodo di ricerca nato nel Regno Unito (cfr. [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)) che si sta diffondendo in tutto il mondo non senza difficoltà e lasciando comunque dei problemi irrisolti nel trasferimento dei risultati della ricerca biomedica all'assistenza sanitaria di base.

Le cause di questa diffusione e conseguenti problematiche sono molteplici:

- 1 l'aggiornamento professionale reso sempre più difficile dalla crescita esponenziale della letteratura bio-medica<sup>2</sup>;
- 2 l'ampia variabilità della pratica professionale;
- 3 il persistente utilizzo di trattamenti inefficaci, non basati su dati empirici;
- 4 la crisi economica dei sistemi sanitari, contemporanea alla crescita della domanda e dei costi dell'assistenza;
- 5 il maggior livello di consapevolezza degli utenti sui servizi e prestazioni sanitarie;
- 6 lo sviluppo delle tecnologie informatiche culminato nell'esplosione di Internet che ha aperto una nuova era dell'informazione biomedica in ogni parte del mondo<sup>3</sup>.

L' *American Medical Association* (AMA) definisce la EBM come un approccio alla pratica clinica dove le decisioni cliniche sono il risultato della integrazione tra l'esperienza del medico e l'utilizzo giudizioso delle migliori prove scientifiche disponibili, mediate dalle preferenze del paziente (cfr. [www.ama.org](http://www.ama.org)).

Sono stati proposti vari modelli di classificazione, che potremmo chiamare *EBM Scores*. La classificazione più seguita è quella utilizzata dal *British Medical Journal* ([www.bmj.com](http://www.bmj.com))<sup>4</sup>.

---

<sup>2</sup> Nel mese di giugno 2007 sono stati inseriti nel database PUBMED 29 nuovi giornali in forma cartacea e 37 disponibili solo in formato elettronico, che vanno ad aggiungersi agli oltre 5100 disponibili (fonte: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/lstrc/new\\_titles.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/lstrc/new_titles.html)).

<sup>3</sup> Cfr. il nostro progetto su "*Internet Health Care Access in the Latino Community*" (<http://www.chicano.ucla.edu/research/lrpprojects.html>)

<sup>4</sup> Level of Evidence

- I Evidence is obtained from meta-analysis of multiple, well-designed, controlled studies. Randomized trials with low false-positive and low false-negative errors (high power).
- II Evidence is obtained from at least one well-designed experimental study. Randomized trials with high false-positive and/or negative errors (low power).
- III Evidence is obtained from well-designed, quasi-experimental studies such as non-randomized, controlled single-group, pre-post, cohort, time, or matched case-control series.
- IV Evidence is from well-designed, non-experimental studies such as comparative and correlational descriptive and case studies

La EBM si traduce oggi troppo spesso per il medico pratico solo in revisioni sistematiche della letteratura e in linee guida pratiche derivate dalle cosiddette *Consensus Conferences*.

### 1.3.1 Revisioni sistematiche della letteratura

Le *revisioni sistematiche* (RS) differiscono dalle revisioni tradizionali della letteratura in quanto riuniscono, molto più efficacemente di queste ultime, i risultati di *tutti* gli studi clinici condotti su un determinato argomento, ottenendo una stima basata su di un numero maggiore di soggetti, quindi statisticamente più corretta e clinicamente più affidabile.

Non è raro che studi clinici condotti sullo stesso argomento diano risultati contrastanti. Una RS dovrebbe servire a fornire un dato conclusivo su di un trattamento controverso, poiché genera una indicazione unica e complessiva a partire dalle informazioni, anche contrastanti, contenute nei singoli studi clinici analizzati.

Con il termine metanalisi (utilizzato talvolta impropriamente come sinonimo di RS) si definisce invece la metodica statistica che consente di assemblare, in un unico risultato cumulativo, i risultati di più studi clinici su di un medesimo trattamento.

Le tappe dell'elaborazione di una RS sono piuttosto laboriose e richiedono spesso molto tempo e diverse fasi:

- 1 la definizione degli obiettivi della revisione, con la specifica delle caratteristiche degli studi che hanno i requisiti per essere inclusi (che sono cioè *eleggibili*);
- 2 la ricerca e l'identificazione di tutti gli studi eleggibili, pubblicati e non pubblicati;
- 3 la descrizione delle caratteristiche e della qualità metodologica di ogni singolo studio identificato;
- 4 la selezione degli studi, con la motivazione delle eventuali esclusioni;
- 5 la redazione di una banca dati più completa possibile, tramite il coinvolgimento degli autori dei singoli studi;
- 6 l'analisi dei risultati degli studi inclusi nella RS, tramite la combinazione dei risultati e la sintesi quantitativa dei risultati, se appropriato;
- 7 la valutazione della eventuale eterogeneità degli studi inclusi nella RS;
- 8 la preparazione di un rapporto strutturato tramite la specificazione di obiettivi, metodi e risultati.

Le tecniche elaborate dalla *Cochrane Collaboration* ([www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)) sono quelle universalmente seguite. La regola principale per l'inclusione di un qualsiasi studio clinico è che si tratti di uno studio *randomizzato*<sup>5</sup> e che esista un gruppo di controllo. In altre parole, sono esclusi *a priori* gli studi osservazionali e gli articoli che riportano singoli casi clinici. Queste limitazioni causano gravi problemi nella redazione di una RS, quando si tratta di terapie appartenenti alla cosiddetta medicina alternativa ormai sempre più diffuse., in cui gli studi *randomizzati* e con un

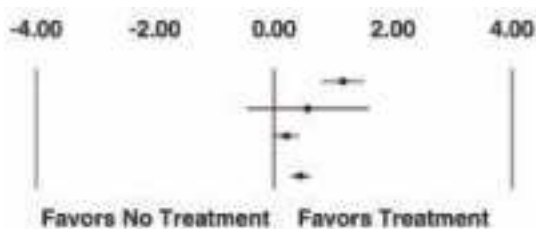
---

V Evidence from case reports and clinical examples

<sup>5</sup> Randomizzazione (*randomization*): La randomizzazione è una tecnica che consiste nell'attribuire il trattamento in studio con un sorteggio (*random* = caso). Si tende ad ottenere che i gruppi confrontati siano mediamente somiglianti in tutto, ad eccezione di quanto riguarda l'esposizione alla causa in studio (che spesso è una terapia). La randomizzazione previene l'effetto del confondimento, equilibrando le caratteristiche dei gruppi a confronto: tutti i partecipanti arruolati nell'indagine hanno la stessa probabilità di vedersi attribuito il trattamento sperimentale o quello di controllo (fonte: Biblioteca medica virtuale; [www.bmv.bz.it](http://www.bmv.bz.it))

numero sufficientemente elevato di soggetti sono molto scarsi.

Un recente ricerca, condotta dal nostro gruppo di ricerca alla UCLA, ha evidenziato che l'uso di antiossidanti è utile nei casi di malattia di Alzheimer lieve e/o moderata<sup>6</sup> (figura 2). Tuttavia, non è stato possibile valutare l'eventuale interazione con altri farmaci per mancanza di dati sufficienti. Allo stesso modo, gli effetti collaterali osservati non erano gravi: mal di testa, insonnia lieve ecc. Da un approfondimento successivo, è invece risultato che si sono verificati in due Paesi europei quattro casi di emorragia cerebrale in pazienti in trattamento con Gingko-biloba. Le fonti di questi ultimi dati non sono infatti studi *randomizzati*, ma rapporti di singoli casi clinici.



**Figura 2:** Risultati ottenuti da uno di studi di trattamento della malattia di Alzheimer con Gingko-Biloba e Idebenone. E' stato considerato come indice di miglioramento sintomatologico la scala di valutazione delle capacità cognitive ADAS. Tre studi sono favorevoli al trattamento con Gingko-Biloba, mentre uno studio con Idebenone non mostra differenze rispetto al placebo. Modificata da: F Chiappelli et al, op.cit .

Il nostro gruppo è attualmente impegnato nella redazione di una RS su una patologia molto comune del cavo orale, la stomatite aftosa<sup>7</sup>. Nella tabella seguente si può notare come di 1217 articoli sull'argomento, solo 189 hanno superato il primo taglio dei criteri di inclusione sopra accennati, e di questi nessuno dalla banca dati *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group* (PaPaS), che si interessa di terapie alternative e complementari.

Banca dati:	Prima fase:	Selezione 1
OHG Register	198	159
MEDLINE	620	16
Central	230	8
EMBASE	130	6
PaPaS	39	0
Totale	1217	189

Tabella 1: Banca dati: OHG Register = Cochrane Oral Health Group; MEDLINE= National Library of

Medicine USA; Central= Pubmed Central, National Institutes of Health USA; EMBASE= Banca dati medica europea gestita da Elsevier, Paesi Bassi; PaPaS= Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group. Prima fase=ricerca di lavori scientifici sull'argomento in qualunque lingua e pubblicazione. SelezioneI= Articoli selezionati per rilevanza clinica e tipo di studio secondo le norme *Cochrane*.

La lettura e l'analisi corretta di un numero comunque rilevante di pubblicazioni e la necessità di ricorrere spesso a traduttori professionisti (incredibilmente 12 dei lavori selezionati sono stati pubblicati in Iran in lingua farsi) fa sì che i tempi redazionali non possano essere brevi. Di fatto, molto spesso una RS deve essere aggiornata immediatamente dopo la pubblicazione e non è di utilità per il medico clinico.

<sup>6</sup> F Chiappelli, AM Navarro, DR Moradi, E Manfrini, P Prolo. Evidence-Based Research in Complementary and Alternative Medicine III: Treatment of Patients with Alzheimer's Disease. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2006;3::411-424.

<sup>7</sup> P Prolo, DL Domingo, Z Fedorowicz, TL Outhouse. Interventions for recurrent aphthous stomatitis (mouth ulcers) (Protocol) *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3. Art. No.: CD005411. DOI: 10.1002/14651858.CD005411; 2005.

### 1.3.2 Linee guida

In base alle risultanze delle RS sono redatte le cosiddette Linee Guida (LG) relative al trattamento di diverse patologie. Le linee guida hanno una funzione di supporto decisionale; dovrebbero essere sviluppate in modo sistematico, tenendo conto di tutte le prove di efficacia disponibili; dovrebbero coinvolgere i pazienti nel processo di elaborazione e nel loro utilizzo. Nei fatti tutto questo non avviene o avviene in modo parziale. Le linee guida rimangono spesso nella cerchia delle istituzioni accademiche, non raggiungono il medico pratico e i pazienti ne sono del tutto all'oscuro.

### 1.4 Le funzioni di utilità

Meglio conosciute per attribuire un beneficio desiderabile con l'uso di risorse limitate, le funzioni di utilità sono ben note nel campo economico (A. Smith)<sup>8</sup>. In economia l'utilità è la misura della felicità o soddisfazione individuale. Secondo la dottrina dell'utilitarismo, di cui Jeremy Bentham (1748-1832) viene generalmente considerato il fondatore, la massimizzazione dell'utilità sociale dovrebbe essere il fine ultimo della società, che dovrebbe quindi tendere ad ottenere "la felicità maggiore per il maggior numero di individui" (*maximum felicitas*).

Il loro uso nel campo medico è stato limitato, se non parzialmente in campo oncologico, in cui il rapporto rischio/beneficio, ovvero qualità/durata di vita, dovrebbe essere determinante nella scelta o continuazione di un determinato trattamento.

Nel momento attuale, in cui i costi della sanità sono in continua crescita, indipendentemente dall'ente fornitore del servizio e pagante per esso, è di fondamentale importanza lo studio di un metodo che consenta di valutare prima del trattamento la funzione rischio relativa alla utilità del paziente, intesa come massimo rapporto rischio-beneficio che il paziente è disposto a sopportare.

Ciò è ancora più importante quando il farmaco è un cosiddetto prodotto da banco, di medicina alternativa o di medicina complementare, o comunque un trattamento per cui non è richiesta ricetta medica. Mi riferisco in particolare agli antiossidanti, quali vitamine o altre sostanze di origine naturale, oggi molto di moda proprio perchè "naturali". Questi prodotti sono spesso assunti senza consultare un medico, nella convinzione che non possano fare che bene in quanto estratti da fiori o piante. A questo proposito, si conosce molto poco di eventi indesiderati, in quanto mancano spesso studi clinici controllati (*randomizzati*). Mancano quindi del tutto studi classificati I o II secondo il sistema del *British Medical Journal*.

E' quindi fondamentale in un'ottica di controllo dei costi, anche ai fini di una migliore qualità di vita del paziente, studiare un algoritmo che permetta di stabilire con la migliore approssimazione possibile il rischio paziente in termini di effetti inattesi del trattamento riguardanti le aspettative del paziente, piuttosto che nella misura assoluta convenzionale di tali effetti indesiderabili. Crediamo che questa definizione composita della definizione di rischio e di programma di utilità riguardante le aspettative del paziente possa aumentare sostanzialmente la flessibilità degli strumenti di valutazione. Riconosciamo che alcuni presupposti sono necessari per convertire la misura degli effetti indesiderati in scala quantitativa. Inoltre, riconosciamo che le funzioni pratiche - come l'espressione di una preferenza specifica - vanno incontro a una serie di problemi e contraddizioni, che sono state studiate estesamente in economia del comportamento e psicologia cognitiva (Kahneman&Tversky, Slovic, Gilovich<sup>9</sup>). Mentre tali problemi possono avere un significato con un

---

<sup>8</sup> *Theory of Moral Sentiments* (1759)

<sup>9</sup> Kahneman D and Tversky A. Prospect Theory: An Analysis of Decision under Risk. *Econometrica* 47: 263-292 (1979); Slovic, P. (1973, May). *Behavioral problems of adhering to a decision policy*. Paper presented at the Institute

esiguo campione di soggetti, il loro significato può attenuarsi drasticamente con un aumento significativo di campioni di pazienti correttamente stratificati.

Tale nuova funzione, chiamata Utilità Paziente (*Patient Utility*) (PU) diviene parametro-chiave di metodo per derivare *EBM Scores*.

## 2.0 Metodologia

Nonostante le limitazioni indicate sopra, la base del modello proposto non può prescindere dal processo informativo descritto, che può a sua volta essere schematizzato nel modo seguente:

RS + Metanalisi → LG → Processo Decisionale → PU

## 2.1 Modello

1. Le risposte di un insieme dei pazienti sono analizzate riguardo alle loro aspettative di PU - espressa sia come speranza di vita che come qualità di vita – riguardo a un determinato trattamento;
2. per ciascuna delle quattro dimensioni fisiologiche chiave (cardiovascolare, neuropsichiatrica, epatica e renale), i risultati empirici di effetti di *side/adverse effects* derivate dalle prove cliniche di un trattamento sono misurati su una scala che varia da 0 a 10, per cui
  - a. 0 significa zero effetti in una dimensione qualunque;
  - b. 1 - 5 si riferisce ai *side effects* (eventi secondari) in seguito al trattamento secondo una scala di aumento della gravità;
  - c. 6 - 10 si riferisce agli *adverse effects* (eventi avversi) del trattamento, sempre secondo una scala di aumento della gravità.
3. I risultati reali sono paragonati alle aspettative del paziente. In questo contesto, il rischio paziente è associato con gli effetti inattesi di un trattamento. Ciò significa che un trattamento può effettivamente provocare effetti molto severi - o persino la morte - per il paziente ed ancora qualificarsi per il rischio basso fino al punto in cui tali effetti sono stati debitamente comunicati in anticipo al paziente ed il paziente ha accettato il trattamento.
4. Il valore attribuito a uno studio o a una RS in termini di evidenza (*EBM score*) allora sarà correlato inversamente con il rischio paziente - secondo la definizione relativa di PU che è stata offerta sopra. In pratica, più è alto il numero di effetti inattesi, più è basso il valore di tale studio o RS. In questo senso, l'*EBM score* è inteso come un valore riassuntivo (*summary figure*) di quanto sia significativa l'informazione contenuta in un determinato studio o RS riguardo agli effetti secondari o avversi di un certo trattamento.

## 3.0 Considerazioni Conclusive

Si intende applicare questo modello inizialmente nell'ambito della medicina complementare (MC), dove è senz'altro di primaria importanza, come anche evidenziato da documenti della *World Health Organization* (WHO) in collaborazione con la Regione Lombardia<sup>10</sup>. Nel documento citato si

---

for Quantitative Research in Finance, Napa, CA; Gilovich, T. Biased evaluation and persistence in gambling. *Journal of Personality and Social Psychology*, 44, 1110-1126(1983).

<sup>10</sup> World Health Organization.

afferma infatti che:

“Nell’ultimo decennio si è registrato un incremento nell’utilizzo della medicina complementare (MC, nel documento citata come MCA, medicina complementare e alternativa) sia nei paesi in via di sviluppo sia nei paesi sviluppati, e anche in Lombardia. La globalizzazione ha favorito gli scambi interculturali e la diffusione di tecniche e prodotti terapeutici della MC spesso sconosciuti alle comunità locali. È un fenomeno che richiede una specifica attenzione, allo scopo di evitare malintesi e usi impropri che possano nuocere alle persone e di conseguenza avere effetti negativi per l’intera comunità.”

Nell’ambito della MC sono tuttora assenti, se non in misura trascurabile, studi controllati e/o *randomizzati*, gli unici studi come abbiamo visto considerati dalla EBM, se si seguono le attuali metodiche.

All’interno della MC, si intende usare come primo modello la malattia di Alzheimer, che è da tempo nostro oggetto di studio (v.supra). Il motivo è molto semplice, trattandosi di una malattia diffusissima nei Paesi industrializzati (cfr. [www.alz.org](http://www.alz.org); [www.alzheimer.it](http://www.alzheimer.it)).

Il modello una volta sviluppato e testato potrà essere poi trasferito ad altre patologie.

L’introduzione di un *EBM Score* non fine a se stesso o legato a un uso puramente accademico, ma significativamente correlato alla funzione di Utilità Paziente PU sarà in grado di offrire uno strumento di uso intuitivo e semplice utile sia al medico sia al paziente e in ultima analisi si tradurrà in una riduzione dei costi sanitari e in un insieme di benefici sociali per tutti noi.

---

WHO guidelines on developing consumer information on proper use of traditional, complementary and alternative medicine; Geneva, 2004.



