Evoluzione della metodologia clinica

Evolution of clinical methodology

Riassunto

La Metodologia Clinica rappresenta lo strumento fondamentale nel processo decisionale del Medico. Fino alla fine del secolo scorso tale processo faceva riferimento ad una cultura formata sui Trattati e sulla esperienza dei “Grandi Maestri”. Con la nascita della Evidence Based Medicine il paradigma cambia, ma la tumultuosa evoluzione delle conoscenze nell’ambito della genomica ha aperto la strada verso una Medicina Personalizzata: sono discussi i vantaggi e i limiti di questo percorso.

Parole chiave: Metodologia Clinica, Esperienza Clinica, Evidence Based Medicine, Medicina Personalizzata.

Abstract

The clinical methodology represents the fundamental tool in the decision-making process of the Doctor. Until the end of the last century this process referred to a medical culture formed on the Treatises and on the experience of “great masters”. With the advent of Evidence Based Medicine paradigm changes, but the tumultuous evolution of knowledge in the field of genomics paved the way for Personalized Medicine: advantage e limitations of this path are discussed.

Keywords: Clinical Methodology, Clinical Experience, Evidence Based Medicine, Personalized Medicine

Nel 1948 veniva pubblicato nel British Medical Journal (BMJ) “Medical Research Council Streptomycin in tuberculosis Trial Committee. Streptomycin treatment for pulmonary tuberculosis”¹. Può essere considerato il primo trial randomizzato, spartiacque degli studi clinici: un gruppo di Pazienti affetto da tubercolosi viene trattato con Streptomina e confrontato, circa gli esiti, con un altro gruppo di Pazienti con analoga

patologia trattato con la terapia allora abituale.

I Trials randomizzati e controllati sono diventati gli studi, oggi di ampie dimensioni e quindi di aumentata validità statistica, ritenuti in grado di valutare efficacia e sicurezza di un determinato farmaco, presidio o procedura terapeutica per acquisire le evidenze scientifiche, le prove, cui uniformare la condotta del Medico.

Se il trial è attualmente considerato uno strumento indispensabile nella metodologia clinica, si ricorda come di fatto, a questa conclusione, si sia giunti solo negli anni 90.

All’inizio della seconda metà del secolo scorso, la Medicina si basava ancora, essenzialmente, sulla esperienza del Medico, sulla sua autorevolezza (il nome!), il ragionamento medico sul razionale biologico e, successivamente, fisiopatologico. Si imparava frequentando i “Maestri”, si approfondiva studiando nei Trattati o nei Manuali, gli articoli medici raccoglievano prevalentemente casistiche cliniche, “Case Report” o comunque “esperienze”.

Oscar Wilde affermava “*l’esperienza è il nome che ciascuno dà ai propri errori*” che, tradotto nel nostro contesto, può significare “*il medico compie mille volte lo stesso errore e lo chiama esperienza*”. Nel 1992 su JAMA viene pubblicato “Evidence Based Medicine: a new approach to teaching the practice of Medicine”² in cui si afferma che “*tutte le azioni cliniche dalla diagnosi alla prognosi alla terapia devono essere basate su solide prove quantitative derivate da una ricerca epidemiologico-clinica di buona qualità*” Nasce così la Evidence Based Medicine (EBM), la medicina basata sulle evidenze, meglio tradotto, basata sulle prove di efficacia.

Sackett (BMJ,1996) definisce la EBM come “*l’uso cosciente, esplicito e giudizioso delle migliori evidenze disponibili*

DINO VANNI

Direttore Scientifico Centro Chirurgico Toscano
Già Direttore del Dipartimento di Medicina
Interna USL8

Per corrispondenza:
dino.vanni@gmail.com

“gli ingegni più acuti han sempre riconosciuto che la discussione sul metodo è la più essenziale e la più profonda”.
Augusto Murri

*al momento, quando si prendono decisioni riguardanti l'assistenza ai singoli Pazienti, integrando l'esperienza clinica individuale con le migliori prove di efficacia derivanti da sistematiche ricerche. Un buon medico usa ambedue, l'una e l'altra da sole non sono sufficienti: senza esperienza il rischio è quello di essere tirannizzati dalle prove che pur eccellenti possono essere inapplicabili o inappropriate per il singolo Paziente, senza le prove il rischio è quello di collocarsi rapidamente al di fuori delle migliori conoscenze, a detrimento del Paziente*⁵.

Cambia il paradigma: sebbene l'esperienza e l'intuizione clinica rappresentino ancora elementi fondamentali nella attività del medico, diventa comunque prioritario che le decisioni siano supportate dalle conclusioni che emergono dai trials, dai megatrials, dalle metanalisi, dalle revisioni sistematiche che sintetizzano e valutano criticamente tutte le prove disponibili in letteratura riguardo l'efficacia degli interventi sanitari.

Vanno così in secondo piano affermazioni del tipo "... sulla base della mia esperienza..." o "...secondo la nostra scuola...", l'atto medico si fonda sui risultati che emergono da ampie sperimentazioni validate e pubblicate in riviste accreditate.

D'altra parte si è assistito ad un incremento esponenziale delle produzioni scientifiche nel mondo: il numero di pubblicazioni indicizzate in Web of Science (WoS) sarebbe passato da 1.000.000 a 2.500.000 dal 2000 al 2017⁴, con le pubblicazioni di interesse medico percentualmente rilevanti. In questo contesto il Medico si trova immerso in un sistema di aggiornamento così complesso e articolato rispetto al quale con difficoltà è in grado di giudicare la serietà delle informazioni, la loro appropriatezza ed il rilievo clinico che possono assumere.

Anche in relazione a questo enorme sviluppo della letteratura medica sono nate le banche dati che hanno permesso di migliorare il livello qualitativo delle nostre ricerche bibliografiche il cui valore scientifico può essere garantito dalla selezione dei contenuti condotta dai comitati scientifici.

Da tutto ciò è emersa altresì la necessità di elaborare questa enorme quantità di informazioni in un formato immediatamente utilizzabile dal Medico: sono nate così le "Linee Guida" che secondo la definizione dell'Institute of Medicine "sono raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo sistematico di revisione della letteratura e delle migliori evidenze disponibili, allo scopo di supportare medici e pazienti nel decidere le modalità di assistenza più appropriate in specifiche circostanze cliniche."⁵

Doveroso ricordare che si tratta di "raccomandazioni" dalle quali il Medico si può discostare in modo adeguatamente motivato e può sempre dissentire qualora non ritenga appropriato un determinato trattamento per un determinato paziente; la loro coerenza, la forza delle raccomandazioni, la probabilità cioè che l'applicazione nella pratica clinica determini un miglioramento dello stato di salute è graduata in relazione ai livelli delle prove: in tal senso al primo posto si collocano le prove ottenute da uno o più trials clinici controllati e randomizzati, e/o revisioni sistematiche di tali studi, mentre

le prove di minore peso specifico derivano da conferenze di consenso, comitati o opinioni di Esperti.

L'importanza delle Linee Guida nella Medicina di oggi è tale che non solo rappresentano uno strumento fondamentale per il Medico e per il suo aggiornamento, ma hanno assunto anche una valenza medico legale. La Legge 8 marzo 2017, n.24, "Disposizioni in materia di sicurezza delle cure..., nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie", prevede che "gli esercenti le professioni sanitarie... si attengono, salve le specificità del caso concreto, alle raccomandazioni previste dalle linee guida pubblicate ed elaborate da enti e istituzioni pubblici e privati nonché dalle società scientifiche ...".

In realtà la EBM ha suscitato consensi, ma anche molte critiche: già nel 1995 compare su *Annales Internal Medicine* un Editoriale "EBM: why all the fuss?"⁶ che ne mette in discussione gli elementi di novità, Giovanni Federspiel nel 2001 esplicita dubbi circa i presupposti epistemologici⁷. Più recentemente nel *BMJ* viene pubblicato "EBM: a movement in crisis?"⁸ in cui, nonostante gli innegabili vantaggi e successi, vengono evidenziati i limiti della EBM rappresentati, tra l'altro, dalla difficoltà di contestualizzare i risultati dei grandi trial nella pratica quotidiana, dall'enorme produzione di linee guida, talvolta eterogenee, discordanti e poco maneggevoli, usate anche in modo acritico e difensivo da clinici inesperti, dall'attenzione orientata più spesso verso la malattia che verso il malato.

Comunque la EBM ha rappresentato e rappresenta l'interpretazione metodologica più accreditata negli ultimi 20 anni, l'alternativa sarebbe il ritorno agli approcci ironicamente descritti nel *BMJ* da Isaacs e Fitzgerald nel 1999 in un breve report "Seven alternatives to evidence based medicine": "medicina basata sull'eminenza- medicina basata sulla veemenza- medicina basata sull'eloquenza- medicina basata sulla provvidenza- medicina basata sullo scetticismo- medicina basata sulla diffidenza medico legale- medicina basata sulla confidenza (confidence = fiducia) in se stessi (tipica dei chirurghi)"⁹;

Ma c'è un elemento che nella EBM sembra essere particolarmente rilevante, l'importanza della Epidemiologia Clinica che a sua volta si fonda su valutazioni di statistica sanitaria: ne scaturisce un approccio alla Medicina di tipo probabilistico che, almeno apparentemente, potrebbe risultare in una spersonalizzazione del rapporto Medico Paziente. Per esempio un trial permette di calcolare il cosiddetto NNT (Number needed to treat) che esprime il numero di pazienti da trattare per prevenire un evento, tuttavia, in base a ciò il Medico potrà affermare di aver ridotto il rischio globale nei Pazienti, ma non identificare gli individui che effettivamente trarranno un beneficio dal trattamento e, al tempo stesso, molti Pazienti verranno trattati inutilmente. Lo stesso ragionamento si propone per gli effetti collaterali con il calcolo del NNH (Number needed to harm)

Quindi, pur confermando la attuale validità della EBM, si avverte sempre più la necessità di una Medicina personalizzata, una Medicina cioè che sappia identificare specifici caratteri individuali o di sottogruppi di popo-

lazione che possono permettere un trattamento mirato. Il paradigma cambia di nuovo?

Da una "Medicina di Popolazione", fondata sui grandi trials clinici, i soli in grado di identificare le migliori strategie terapeutiche per il "paziente-medio" si passa a una Medicina capace di rispondere ai bisogni di cura della "persona". Ciò è reso possibile dallo sviluppo, negli ultimi anni, di diversi capitoli della genetica che consentono una più precisa caratterizzazione del Paziente permettendo di ipotizzare un intervento terapeutico in grado di considerare la variabilità e la specificità degli individui.

Nasce quella che verrà definita la "Medicina di Precisione", definita talora anche "Medicina Individualizzata" o "Tailored-Medicine, Medicina su Misura". "Tutto comincia con l'individuo" affermava Carl Gustav Jung.

In effetti già alla fine dell'800 William Osler nel suo Trattato di Medicina "Principles of Clinical Practice"¹⁰ sottolineava la ampia variabilità degli individui tanto da sostenere che "è più importante conoscere quale tipo di paziente ha una malattia che quale malattia ha un paziente."

A questo proposito si ricorda come la scoperta dei gruppi sanguigni, avvenuta nel 1900, ha consentito l'identificazione di sottogruppi di popolazione geneticamente omogenei e permesso trasfusioni sicure, mentre in precedenza il rischio era estremamente elevato non essendo nota la compatibilità.

Il primo articolo sulla medicina di precisione, indicizzato nella National Library of Medicine, risale al 1952, ma è dalla progressiva evoluzione della ricerca con il sequenziamento del genoma umano che si è acquisito un approccio diverso all'indagine circa i meccanismi cellulari dell'origine e dello sviluppo delle malattie. L'affermarsi della biologia molecolare ha permesso lo sviluppo delle "scienze omiche": la genomica, la trascrittomica, la proteomica, la metabolomica, l'epigenomica sono momenti di un complesso percorso che va dal DNA al fenotipo.

In questo contesto è nata l'Oncologia di Precisione: sulla base dei markers biomolecolari della neoplasia, che possono variare il relazione alla instabilità genetica della cellula tumorale anche in conseguenza della selezione operata dai diversi trattamenti, è possibile eseguire un trattamento personalizzato in molti tumori solidi: mammella, polmone, colon retto.

Non solo l'Oncologia, ma anche altre discipline hanno di fatto introdotto la Medicina di Precisione nel loro bagaglio metodologico, per esempio Infettivologia e Neurologia utilizzano ormai questa strategia clinica: alcune terapie antiretrovirali o contro l'epilessia possono essere individuate attraverso test genetici capaci di selezionare a priori pazienti che ne possono beneficiare. E, in questo contesto, risultati positivi si prospettano anche nel campo della diabetologia e nel trattamento di alcune malattie rare. Oggi sono oltre 150 i farmaci approvati dalla FDA Food and Drug Administration (FDA) che prevedono raccomandazioni su dosaggi e modalità di prescrizione in relazione alle caratteristiche genetiche. Tuttavia non mancano le posizioni critiche: R. Bayer, nel

New England Journal of Medicine "Public health in the precision medicine era"¹¹ sostiene come questo entusiasmo sia prematuro e che la Medicina di precisione potrebbe essere considerata "una arma di distrazione di massa". Tumori polmonari, obesità, diabete, malattie cardiovascolari, incidenti stradali hanno tra le loro cause anche fattori ambientali e solo dopo una valutazione del peso specifico e del ruolo che tali fattori assumono dal punto di vista epidemiologico potremo affrontare attraverso lo studio genetico l'approccio al singolo Paziente. Il modello biomedico di cui la Medicina di precisione rappresenta il prodotto, può consentire cioè terapie "su misura", a tutt'oggi però sembra essere inadeguato a migliorare i livelli complessivi di salute di una popolazione anche in relazione al rapporto costo efficacia che rimane non chiaro¹².

*"EBM e Medicina di Precisione hanno I loro meriti e I loro limiti: si tratta di approcci complementari, non alternativi. La possibilità di una terapia personalizzata è importante e prospetta un fondamentale cambiamento nella cura, tuttavia la qualità delle prove rappresenta una guida necessaria nel rapporto rischio beneficio"*¹³.

E comunque "... quando la genomica e proteomica avranno ancora di più cambiato il modo di procedere dei medici nella diagnosi e nella terapia, qualcuno riscoprirà che anche in quel mutato contesto l'uso sapiente della ragione che suggerisce e della critica che controlla avranno conservato diritto di cittadinanza, si che, in fin dei conti, sarà sempre un uomo a dire a un altro da cosa derivi il suo male e come si possa curarlo"¹⁴.

Bibliografia

1. A Medical Research Council Investigation. Streptomycin Treatment of Pulmonary Tuberculosis Br Med J. 1948, Oct 30; 2(4582): 769-782.
2. Guyatt G, Cairns J., Churchill D. et al. : Evidence Based Medicine. A New Approach to Teaching the Practice of Medicine. Jama, Novembre 4 1992: 268(17): 2420-2425.
3. Sackett D., Rosenberg W., Muir Gray J.A, et al.: Evidence Based Medicine: what it is and what it isn't. Br Med J, Gennaio 1996 , 312:71
4. Elaborazione su dati WoS - Clarivate Analytics (aggiornamento al 23 settembre 2017).
5. Consensus report, Institute of Medicine. Clinical practice guidelines we can trust. Marzo 23, 2011.
6. Davidoff F., Case K., Fried P.W.: Evidence-Based Medicine: Why All The Fuss?, Annals of Internal Medicine, Editorials 1 Maggio 1995
7. Federspil G., Vettor R.: La "evidence-based medicine": una riflessione critica sul concetto di evidenza in medicina. Ital Heart J Suppl 2001; 2 (6): 614-623
8. Greenhalgh T., Howick J., Maskrey N.: Evidence based Medicine: a movement in crisis? Br Med J 2014; 348: g3725
9. Isaacs D., Fitzgerald D: Seven alternatives to evidence based medicine. Br Med J, Dicembre 1999, Vol. 319 18-25
10. Williams Osler, The principles and practice of medicine . New York 1892; 10a ed., 1925
11. Bayer R., Galea S.: Public Health in the Precision-Medicine Era, N Engl J Med. , Agosto 2015,373(6): 499-501
12. Kasztura M, Richard A, Bempong N-E et al: Cost-effectiveness of precision medicine: a scoping review. International Journal of Public Health, Novembre 2019, Vol 64, 1261-1271
13. Chow N., Gallo L. J. Busse W.: Evidence-based medicine and precision medicine: complementary approaches to clinical decisionmaking. Precision Clinical Medicine , 1(2), 2018, 60-64
14. Cagli V.: Il Metodo Clinico e la sua evoluzione; MEDICINA NEI SECOLI ARTE E SCIENZA, Journal of History of Medicine, 20/1/2008, 19-42