

COVID-19: LA PRATICA E LA GRAMMATICA

Tra le molte certezze che la pandemia da SARS-CoV-2 sta minando, c'è anche il dogma che nessuna procedura medica possa essere implementata prima di aver acquisito le necessarie evidenze.

Oggi, l'esplosione mondiale di COVID-19 ci pone di fronte al dilemma di trattare comunque un paziente, magari con quadro polmonare grave, usando farmaci per i quali non possediamo adeguata documentazione di efficacia (cloroquina e anti-retrovirali), oppure aspettare ad agire e soppesare prima i risultati di studi randomizzati e controllati o, meglio, di una revisione sistematica.

In un editoriale appena apparso su *JAMA Online* (1), l'Associate Editor Derek Angus esamina la questione alla luce di una dicotomia che rischia di penalizzare l'efficacia di ogni azione umana; in altre parole, se ci risolviamo a fare qualcosa sulla sola scorta delle nostre convinzioni, abitudini e pregiudizi, ma in assenza di conoscenze oggettive e certe (in inglese "to exploit"), oppure decidiamo di aspettare di aver acquisito certezze oggettive mediante strumenti appropriati e robuste validazioni statistiche ("to explore").

In questa pandemia, ci si ripropone il dilemma: trattare il paziente comunque, o aspettare prima le prove che i farmaci si dimostrino efficaci in sperimentazioni controllate?

Idealmente, lo sappiamo, **dovremmo poter contemporaneamente le due esigenze, cioè imparare nello stesso momento in cui stiamo facendo**. Ma in realtà la medicina moderna ha sempre separato in modo abbastanza netto le due attività, e si è strutturata coerentemente a questa suddivisione del lavoro: da una parte istituti di ricerca, accademia, aziende del farmaco e della diagnostica, dall'altro ospedali, ambulatori, la pratica clinica. Il fondamento teorico di questa scissione viene individuato da Angus nel Rapporto Belmont (Principi etici e linee guida per la protezione dell'essere umano come soggetto di ricerca, 18 aprile 1979) (2), che sancisce esplicitamente la necessità di separare la ricerca dalla pratica della Medicina, "per non usurpare gli interessi del paziente". Negli anni, questa filosofia si è "tradotta" (è il caso di dire) nel *corpus* dottrinario della Medicina traslazionale (3), che ha consentito spettacolari progressi diagnostico-terapeutici e un'accresciuta autorevolezza nelle scelte assistenziali. Tuttavia, i costi di questo approccio in termini di ritardi nell'acquisizione e nella diffusione delle conoscenze sono ingenti e se, in tempi normali, ci si può permettere di trascurarli o posporli, in momenti di crisi come quelli che stiamo vivendo, non possiamo assolutamente farli passare in secondo piano. In questi casi, riuscire a "fare qualcosa" mentre si sta ancora "imparando cosa fare", rischia di mettere in seri guai sia la società che i singoli pazienti.

È noto a tutti che il principale strumento nella produzione delle evidenze scientifiche è lo studio randomizzato e controllato (RCT). Si tratta di una metodologia non esente da difetti; si possono anche fare scelte alternative ma, ad oggi, è il sistema più efficace in medicina per ipotizzare una qualunque connessione causa-effetto. Nello specifico, nel corso di una pandemia per la quale non disponiamo di un *gold standard* terapeutico, è l'unico modo che abbiamo per stabilire se un trattamento possa funzionare.

Sappiamo che randomizzare può risultare estremamente scomodo. Un medico che decida di iniziare un trattamento con cloroquina in un paziente sospetto COVID, invece che assegnarlo a un gruppo randomizzato, lo espone ai potenziali effetti avversi del farmaco, disperdendo le informazioni ricavabili da uno studio strutturato, ed il ragionamento è logicamente ed eticamente corretto. Purtroppo, però, la pressione "a fare qualcosa" da parte dell'opinione pubblica, dei politici, del paziente stesso – in tempi di pandemia – non lascia al medico tempo per studiare, e se ha la percezione che qualche beneficio sia comunque ottenibile, non esiterà a somministrare il trattamento al malato. Gli evidenti benefici di un accumulo di conoscenze oggettive derivate da un RCT ben strutturato arriveranno "troppo tardi" e, rispetto ai danni di un ritardo nell'acquisizione di evidenze cliniche, il singolo medico non se ne sente responsabile.

Inoltre, non è affatto semplice introdurre la metodologia della randomizzazione "al letto del malato", e anche un RTC ben fatto, adeguatamente finanziato e ampiamente condiviso deve essere continuamente implementato; si va inevitabilmente a impattare su molteplici fasi del percorso clinico. Molto più facile "prescrivere cloroquina" che predisporre una randomizzazione tra controlli con *placebo* e trattati con farmaco. Ma nel frattempo "una caterva di pazienti vengono trattati al di fuori di un RCT, disperdendo tonnellate di informazioni preziose".

Un'altra consistente difficoltà è la mancanza di un piano coerente di programmazione. Negli USA, sul sito *ClinicalTrials.gov*, sono stati registrati fino ad oggi centinaia di *trial* sul COVID, ognuno con obiettivi differenti, per valutare l'efficacia di una grande varietà di molecole; si tratta però di iniziative prive di qualsiasi coordinamento.



Molti protocolli procedono velocemente, ma spesso in competizione tra di loro per i finanziamenti. Di fronte a un'emergenza planetaria, sono stati messi in piedi studi frammentati a livello nazionale o addirittura regionale e locale. Nel bel mezzo di questo caos, è molto difficile immaginare la possibilità di una connessione integrata e coordinata tra ricerca clinica e pratica quotidiana, se non a prezzo di uno sforzo sovrumano.

Che cosa possiamo fare, allora?

Secondo Angus, bisogna operare su entrambi i versanti. I primi da coinvolgere sono i ricercatori, che devono semplificare il loro approccio e renderlo comprensibile per i clinici impegnati sul campo. Nella fase di randomizzazione, potrebbe essere vantaggioso aggregare diversi campioni randomizzati ciascuno per una specifica molecola e con obiettivi temporali ridotti, che comunque risulterebbero di valore, anche in caso di esito insoddisfacente. Su queste basi sono ipotizzabili anche RCT internazionali su vasta scala.

Inoltre, per una applicazione realistica "al letto del malato", è più efficace una piattaforma omogenea per inserire e raccogliere i dati e valutare le differenti ipotesi (il cosiddetto approccio "one shot/one shop").

E ancora – dice Angus – bisogna avere il coraggio di sacrificare gli *idola* della ricerca clinica e accettare il fatto che, in un quadro pandemico che muta con impressionante rapidità, **"il meglio è nemico del bene"**. Per esempio, utilizzare un gruppo di controllo con *placebo* migliora certamente il rigore metodologico dello studio, ma aggiunge un pesante onere organizzativo, complicando sia lo schema generale che tutte le singole fasi e – in fondo – non è cruciale, perché **un buon trial, anche non perfetto, è sempre preferibile a nessun trial.**

Infine, è necessaria un'ampia rete internazionale, con una leadership autorevole e riconosciuta, in grado di gestire il contesto normativo e i flussi dei finanziamenti in modo trasparente.

Cosa possono fare invece gli operatori sul campo? Un grande aiuto lo danno le reti informatiche. Laddove sia già stata implementata la digitalizzazione, molti passaggi indispensabili alla ricerca clinica (*screening*, arruolamento, randomizzazione dei gruppi, raccolta dati) possono essere facilmente travasati dal sistema sanitario. Purtroppo, in molti casi queste infrastrutture o non esistono o sono malamente integrate. Un altro problema da affrontare è la soggettività del medico. Spesso i medici di uno stesso ospedale hanno punti di vista divergenti sulla condotta da tenere, sull'efficacia di un medesimo trattamento, sull'opportunità di attuarlo o di sospenderlo. Anche se mediamente si raggiunge spesso un consenso, questa variabilità di comportamenti ostacola i risultati finali del *trial*. Una soluzione accettabile, che sarebbe di grande utilità alla ricerca clinica, potrebbe essere l'adozione all'interno di una struttura sanitaria di un percorso condiviso da tutti i suoi operatori sulla scelta e l'utilizzo di una specifica terapia. Infine, i medici parlano con i pazienti. COVID è una malattia nuova, ancora largamente sconosciuta, ed è estremamente importante che i malati possano partecipare attivamente attraverso un'adeguata informazione alle diverse opzioni terapeutiche. Questa informazione può costituire un importante aiuto nella costruzione dei disegni sperimentali dei diversi studi.

In **conclusione**, ci troviamo di fronte a una pandemia che ci costringe ad affinare e integrare due modalità operative finora largamente distinte e autonome. Se la barriera tra "*sapere*" e "*fare*" non verrà rapidamente ridimensionata, i tempi di gestione di questa grave emergenza sanitaria si dilateranno, con costi insostenibili in termini di vite umane, di congestione di ospedali e terapie intensive e di devastanti conseguenze socio-economiche su scala planetaria. È il momento, aggiungiamo noi, di ridurre qualche superflua comparsata sui *media* e di concentrarci invece sulla semplice constatazione che chiude il brillante editoriale di Derek Angus: oggi, con COVID-19, siamo ancora a chiederci se la cloroquina sia davvero efficace, esattamente come se lo chiedevano i nostri "colleghi" nel 1918 (4), con l'esplosione della terribile pandemia di influenza "spagnola".

Superata la frustrazione, conviene provare a scrivere un nuovo capitolo di questa storia e stavolta, si spera, con un lieto fine.

Bibliografia

1. Angus DC. Optimizing the trade-off between learning and doing in a pandemic. JAMA [2020, DOI: 10.1001/jama.2020.4984](https://doi.org/10.1001/jama.2020.4984).
2. Belmont Report. Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. National Commission for the protection of human subjects of biomedical and behavioral research. [1979](https://www.fda.gov/oc/ohrt/belmont-report) (accesso 3/4/2020).
3. Woolf SH. The meaning of translational medicine and why it matters. JAMA [2008, 299: 211-3](https://doi.org/10.1001/jama.2008.299.211-3).
4. Centers for Diseases Control and Prevention. The deadliest flu: the complete story of the discovery and reconstruction of the 1918 pandemic virus. [Accesso 3/4/2020](https://www.cdc.gov/media/releases/2020/s0403-1918-flu.html).