

Studi clinici

**La valutazione della qualità della vita negli studi clinici sulla FC:
una tessera mancante nel mosaico**



Janice Abbott, PhD
Professoressa di Psicologia della salute
Facoltà della Salute
University of Central Lancashire
Preston, Regno Unito



Anna Hart, C Stat
Primo statistico medico
Facoltà della Salute
University of Central Lancashire
Preston, Regno Unito

Questo articolo si basa su una pubblicazione che esamina le modalità con cui i ricercatori valutano la qualità della vita dei pazienti affetti da FC negli studi clinici. Nella prima parte, l'articolo descrive la procedura di indagine, il ruolo degli studi clinici e l'importanza di raccogliere i pareri di persone affette da FC sugli effetti che ha avuto su di loro una determinata terapia. Nella seconda parte, l'articolo offre una panoramica delle modalità utilizzate dai ricercatori per valutare ed esporre i dettagli della qualità della vita riferiti dai pazienti nel corso degli studi clinici.

In cosa consiste uno studio randomizzato e controllato?

La ricerca è un po' come un mosaico. Ciascuno studio corrisponde a ogni singola tessera che va a comporre la figura completa e la figura inizia a delinearsi solo quando diversi studi sono stati portati a termine. Gli studi sono strutturati in diversi modi, che corrispondono alle diverse esigenze per cui sono utilizzati. Quando si tratta di stabilire l'*efficacia* di un trattamento, lo studio randomizzato e controllato rappresenta il modello più adatto a disposizione. I due aspetti che rendono adatto questo tipo di studio sono, come suggerisce il nome, il *controllo* e la *randomizzazione*.

Lo studio si dice controllato in quanto prevede la presenza di un gruppo di trattamento e di un gruppo di controllo. Se si somministra a un gruppo di pazienti

affetti da FC un nuovo antibiotico e dopo due settimane il loro volume espiratorio forzato (FEV_1) mostra dei miglioramenti, con calo della tosse e della quantità di espettorato prodotto, si sarà portati a pensare che l'antibiotico è efficace. Tuttavia, non potremo essere sicuri che l'antibiotico è stato effettivamente responsabile dei miglioramenti. Dietro al miglioramento dei sintomi, infatti, potrebbero esservi altre ragioni. Pertanto, per essere sicuri che il miglioramento è stato un *effetto* del trattamento, è importante avere a disposizione un gruppo di controllo. Il gruppo di controllo è un gruppo di pazienti invitati a ricevere lo stesso trattamento rispetto al primo gruppo, ai quali tuttavia viene somministrata una pillola, chiamata placebo, che non contiene l'antibiotico oggetto dello studio (in questo caso, si parla di studio controllato con placebo). In altri casi, ai pazienti del gruppo di controllo viene somministrato un antibiotico già in uso, allo scopo di confrontare il nuovo antibiotico con il vecchio. Il gruppo di controllo deve essere composto da pazienti affetti da FC con caratteristiche simili a quelli del gruppo di trattamento, in modo che eventuali differenze nel FEV_1 o nei sintomi respiratori possano essere attribuite con certezza all'antibiotico, che rappresenta in questo caso l'unica differenza fra i due gruppi.

A questo scopo, si ricorre alla randomizzazione. Per garantire che non vi siano differenze fra i gruppi, è necessario assegnare i pazienti ai gruppi di trattamento e di controllo in modo del tutto casuale (come con il lancio di una moneta, ma con procedure più scientifiche). Lo studio randomizzato e controllato viene quindi analizzato in base alle statistiche, per valutare se le differenze nel FEV_1 o nei sintomi respiratori fra il gruppo trattato con l'antibiotico e quello trattato con il placebo sono sufficientemente significative per poter considerare l'antibiotico clinicamente efficace. Analogamente, negli studi in cui vengono confrontati il nuovo e il vecchio antibiotico, i dati vengono utilizzati per valutare la differenza fra i miglioramenti indotti dall'uno e dall'altro e l'eventuale maggiore efficacia del farmaco nuovo.

Qualità degli studi randomizzati e controllati

Purtroppo, la letteratura specializzata relativa alla ricerca contiene esempi di studi randomizzati e controllati di alta qualità e altri di qualità inferiore. Inoltre, vi sono esempi di studi diffusi nel modo migliore e altri che hanno conosciuto una

diffusione di qualità più scarsa. Questi fattori rendono molto difficile interpretare i dati della ricerca. Alcuni anni fa, era più semplice ottenere la pubblicazione dei dati di uno studio randomizzato e controllato se i risultati erano positivi (ad esempio, se veniva messo in luce un miglioramento nel funzionamento polmonare). Tuttavia, alcuni di questi studi non erano stati preparati nel modo migliore e i risultati apparentemente positivi erano inaffidabili. Al contrario, se uno studio non annunciava che il farmaco era efficace aveva minori possibilità di essere pubblicato. Questo portò a una pratica discriminatoria rispetto alla pubblicazione: le prove presentate nelle riviste mediche indicavano in alcuni casi l'efficacia di un determinato trattamento, ma la situazione era più complessa. Mancavano ancora alcune tessere per completare il mosaico.

Per porre rimedio a questa situazione, un gruppo di ricercatori decise di stabilire una serie di regole per la diffusione degli studi. Le regole costituiscono la dichiarazione nota oggi come CONSORT, che elenca tutti gli aspetti che devono essere diffusi di uno studio clinico (<http://www.consort-statement.org/revisedstatement.htm>). Oggi, diverse riviste mediche fanno riferimento a CONSORT per valutare i documenti al momento di deciderne la pubblicazione. Un documento che rispetta i criteri CONSORT deve essere pubblicato, indipendentemente dal fatto che i risultati siano positivi o negativi. In questo modo, tutti i pezzi validi che compongono il mosaico saranno disponibili e consentiranno ai lettori che esaminano i risultati di vedere il più possibile dell'immagine completa.

Risultati misurabili

Uno degli aspetti affrontati da CONSORT è la scelta dei risultati da misurare per lo studio randomizzato e controllato. Prima di eseguire uno studio di questo tipo, i ricercatori devono decidere il modo in cui valuteranno l'efficacia del trattamento all'esame. Quali elementi saranno misurati: il FEV₁? Le infezioni batteriche? Il numero di riacutizzazioni respiratorie? Oppure lo stato nutrizionale? In quale misura sarà valutato un miglioramento del FEV₁? Quali sono i risultati più importanti (definiti risultati primari) e quelli meno importanti (definiti risultati secondari)? Queste decisioni sono importanti per stabilire il numero di pazienti necessari allo studio. Inoltre, è importante sapere con certezza che i risultati scelti

misurano i fattori per cui sono concepiti. Fra le altre cose, i risultati da misurare devono essere in grado di stabilire se il trattamento sortisce un effetto (un miglioramento o un peggioramento). È possibile scegliere diversi risultati da misurare. I risultati utilizzati più frequentemente negli studi randomizzati e controllati sulla FC sono la funzionalità polmonare (FEV₁, FVC), il numero di riacutizzazioni respiratorie, il peso e l'indice di massa corporea (BMI), gli effetti collaterali e, in tempi più recenti, la qualità della vita.

Perché è importante misurare la qualità della vita negli studi clinici?

Il modo in cui il paziente percepisce il grado di efficacia del trattamento è di per sé molto importante. Come sappiamo, gli esiti degli esami clinici (ad esempio la funzionalità polmonare e il tipo di infezione) non corrispondono sempre esattamente a quello che i pazienti riferiscono di essere in grado di fare o a come si sentono. Pertanto, i pazienti affetti da FC sono in grado di fornire altre informazioni importanti che si aggiungono ai dati clinici che si raccolgono normalmente. Alcuni effetti del trattamento (compresi gli effetti collaterali) possono essere rilevati solo dal paziente, dal momento che non esistono criteri obiettivi per rilevarli e misurarli. Si pensi ad esempio alle fitte e ai dolori, oppure alla stanchezza e all'ansietà.

Chiedere ai pazienti affetti da FC quali sono i loro sintomi e gli effetti di questi sulla loro vita prima, durante e dopo il trattamento non rappresenta niente di nuovo. Nella pratica clinica infatti, il medico è abituato a fare domande del tipo 'Come va la sua tosse?' 'Le impedisce di dormire la notte?' 'Interferisce con il suo lavoro quotidiano?' Le informazioni fornite dai pazienti hanno sempre aiutato i medici a prendere decisioni sul trattamento più adeguato da prescrivere e a valutarne l'efficacia. La valutazione della qualità della vita (misurata con un questionario o un colloquio) rappresenta un modo più formale di valutare l'impatto che un determinato trattamento ha su diversi aspetti importanti della vita di una persona (ad esempio i sintomi respiratori, la scuola o il lavoro, la vita sociale, l'autostima, l'immagine del proprio corpo o la sensazione di energia e di benessere del paziente). Anche gli effetti collaterali di un trattamento possono avere un impatto negativo sulla qualità della vita.

Nell'ambito della ricerca sulla FC vi sono tre tipi di questionari che vengono usati nella valutazione della qualità della vita: (1) questionari generici adatti all'utilizzo per qualsiasi patologia; (2) questionari mirati alle difficoltà respiratorie adatti all'utilizzo per qualsiasi patologia polmonare; (3) nuovi questionari che sono stati concepiti apposta per valutare la qualità della vita nella FC. I questionari specifici per la FC offrono lo strumento migliore in uno studio randomizzato e controllato in quanto possono fornire un maggior numero di informazioni importanti.

Fino a tempi recenti, la qualità della vita è stata misurata nella maggioranza dei casi come un risultato secondario negli studi randomizzati e controllati, come se non fosse altrettanto importante del risultato primario (in genere, la funzionalità polmonare). Attualmente, tuttavia, alcuni studi misurano la qualità della vita riferita dai pazienti come il risultato primario. Due diversi trattamenti (o sistemi di somministrazione) possono migliorare la funzionalità polmonare nello stesso modo, ma i pazienti affetti da FC possono rivelare che uno dei due li fa sentire meglio e/o offre loro una migliore qualità della vita. Nella gestione della FC, questo costituisce un dato importante.

Metodi di analisi sistematica

Un'analisi sistematica è uno studio di ricerca che individua sistematicamente tutti i documenti relativi a un determinato argomento e li riassume. Si tratta, se vogliamo, di descrivere una parte del mosaico. Abbiamo deciso di eseguire un'analisi sistematica degli studi randomizzati e controllati relativi alla FC nei quali i ricercatori avevano preso in considerazione come risultato la qualità della vita. Abbiamo quindi scelto alcune banche dati informatiche che contengono elenchi di pubblicazioni e abbiamo selezionato documenti scritti in inglese contenenti studi randomizzati e controllati condotti su pazienti affetti da FC, in cui venivano raggiunte conclusioni sull'effetto della qualità della vita o sul benessere dei pazienti. Per ciascuno studio sono stati valutati diversi fattori, fra cui:

- Lo scopo dello studio;
- Le ragioni dietro la scelta di valutare la qualità della vita;
- Il tipo di questionario utilizzato per valutare la qualità della vita;
- I partecipanti allo studio;

- Il legame fra risultati clinici e quelli relativi alla qualità della vita;
- La validità delle conclusioni.

Risultati

Abbiamo scelto 16 studi relativi ai seguenti tipi di trattamento: antibiotici (5 studi), steroidi (1 studio), mucolitici (6 studi), esercizio fisico (3 studi) ed enzimi pancreatici (1 studio). La tabella 1 fornisce una breve descrizione degli studi e delle conclusioni degli autori rispetto ai risultati clinici e a quelli relativi alla qualità della vita.

Durante la realizzazione di uno studio è importante sapere perché si sta valutando la qualità della vita e avere almeno un'idea di come e perché questa potrebbe cambiare a seguito del trattamento. Soltanto 4 documenti forniscono le ragioni dietro la scelta di valutare la qualità della vita e soltanto 4 documenti chiariscono quale sia il metodo usato per valutarla.

Sei degli studi sono stati condotti su bambini, 4 su adulti e 6 su un gruppo misto di bambini e adulti. Solo uno degli studi ha assunto la qualità della vita come risultato primario e ha messo a confronto la somministrazione di antibiotici a casa e in ospedale. In questa situazione, in cui i pazienti possono preferire la somministrazione di farmaci per via endovenosa a casa propria, è importante accertarsi che l'efficacia del trattamento non venga compromessa e approfondire gli effetti sulla qualità della vita.

Pochi documenti forniscono sufficienti informazioni sui risultati per consentire ai lettori di comprenderne l'effetto sulla qualità della vita o la relazione fra questa e i risultati clinici. La maggior parte degli autori ha espresso dichiarazioni precise sulla qualità della vita, ma nessuno degli studi randomizzati e controllati ha fornito dati convincenti per sostenere queste dichiarazioni.

Conclusioni

Un valido studio randomizzato e controllato fornisce informazioni importanti al personale medico e contribuisce a quella che viene definita "medicina fondata sulle prove". La qualità delle prove dipende dal valore dello studio e dalla qualità della

pubblicazione che lo diffonde. Sapere che il trattamento ha determinati effetti sulla qualità della vita non è in sé sufficiente; il personale medico deve comprendere la *natura* di questi effetti. Ad esempio, i documenti devono indicare i punteggi relativi alla qualità della vita registrati all'inizio dello studio (prima della somministrazione del trattamento) e alla sua conclusione. Vi sono poi altri fattori che influiscono sulla qualità dei dati. Nel corso degli studi si verificano defezioni di pazienti, con conseguente perdita di dati. Ovviamente, l'affidabilità dei risultati dello studio è inversamente proporzionale al numero dei dati mancanti. Tutti i documenti devono descrivere il modo in cui sono stati gestiti i problemi di questo tipo.

Il nostro rapporto sottolinea molte delle insidie che si annidano nella valutazione della qualità della vita negli studi clinici sulla FC e fornisce informazioni costruttive sull'inserimento della qualità della vita nella preparazione degli studi e sulla diffusione dei dati ad essa relativi. Ci auguriamo che il nostro contributo aiuti a dare forma alla riflessione su questo argomento ed esorti il personale interessato a tenere conto di tutte le tessere del mosaico. Nell'ambito del progetto EuroCareCF (Clinical research – Workpackage 3) è stato già costituito un gruppo di lavoro con il compito di trovare il modo migliore per inserire le testimonianze dei pazienti affetti da FC come risultati degli studi clinici. Per maggiori informazioni, visitare il sito <http://www.eurocarecf.eu>.

La pubblicazione originale è disponibile su Internet:

Abbott J, Hart A. (2005). Measuring and reporting quality of life outcomes in clinical trials in cystic fibrosis: a critical review. *Health and Quality of Life Outcomes*;3;19.

<http://www.hqlo.com/content/3/1/19>

Tabella 1 Riepilogo delle conclusioni degli autori dagli studi randomizzati e controllati in cui viene valutata la qualità della vita

Breve descrizione	Conclusione principale degli autori	Conclusione degli autori sulla qualità della vita come risultato
ANTIBIOTICI		
Tobramicina contro placebo	La tobramicina ha migliorato la funzionalità polmonare	La tobramicina ha migliorato la qualità della vita
Azitromicina contro placebo	L'azitromicina ha migliorato la funzionalità polmonare	Effetti simili sulla qualità della vita nei due gruppi
Azitromicina contro placebo	L'azitromicina ha migliorato la funzionalità polmonare	L'azitromicina ha migliorato tutti gli aspetti della qualità della vita
Azitromicina contro	L'azitromicina ha migliorato la	L'azitromicina ha migliorato solo



placebo	funzionalità polmonare e il peso, ma con più effetti collaterali.	la funzionalità fisica
Terapia per via endovenosa a casa o in ospedale	Nessun compromesso dal punto di vista clinico nella terapia domiciliare	Risultati negativi per la terapia domiciliare rispetto ad affaticamento e senso di controllo, migliori per ambito personale, famiglia, sonno, alimentazione
STEROIDI		
Corticosteroidi contro placebo	Nessun beneficio	Nessun beneficio per il benessere personale
MUCOLITICI		
DNasi contro placebo	La DNasi ha migliorato il FEV ₁	La DNasi non ha migliorato il benessere generale, tranne alcuni sintomi
DNasi contro placebo	La DNasi ha migliorato la funzionalità polmonare	La DNasi ha migliorato la dispnea e il benessere personale
DNasi contro placebo	La DNasi ha migliorato la funzionalità polmonare	La DNasi ha migliorato il benessere personale
DNasi contro placebo	Nessun beneficio	Nessun beneficio per il benessere personale
DNasi quotidiana contro DNasi a giorni alterni contro soluzione salina	Trattamento quotidiano più efficace della soluzione salina per la funzionalità polmonare	Nessun beneficio
Soluzione salina normale o ipertonica	La soluzione salina ipertonica ha migliorato la funzionalità polmonare	Miglioramento, ma con risultati non convincenti
ESERCIZIO FISICO		
Ginnastica aerobica o di resistenza o normale cura	La ginnastica aerobica ha migliorato la forma fisica. La ginnastica di resistenza ha migliorato il peso, la funzionalità polmonare e la forza delle gambe	La ginnastica aerobica ha migliorato la qualità della vita.
Ginnastica anaerobica contro attività normale	La ginnastica ha migliorato la resa fisica	La ginnastica ha migliorato la qualità della vita
Ginnastica aerobica contro ginnastica per fortificare la parte superiore del corpo	La ginnastica di resistenza e la ginnastica aerobica possono fortificare la parte superiore del corpo e aumentare la capacità per il lavoro fisico	Nessun beneficio
ENZIMI PANCREATICI		
4 capsule contro 1 al giorno	Nessuna differenza riscontrata	Nessun beneficio per il benessere personale

Translated by: Carlo Gianuzzi
Website/profile: <http://www.proz.com/pro/15295>
E-mail: gianuzzi.carlo@tiscali.it