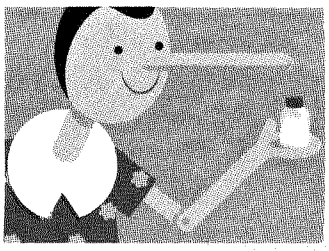
la Repubblica

Data 24-05-2016
Pagina 34/35
Foglio 1 / 5

RSalute/La copertina

Quando la cura diventa bufala
Bocciate 150 terapie: sono inutili

AGNESE CODIGNOLA ALLE PAGINE 33, 34 E 35



Medicina. Dall'artroscopia alle lenzuola antiacaro all'otite. Dal controllo della glicemia a quello del colesterolo. Due scienziati processano clinica e chirurgia

Così scoprono circa 150 terapie accettate che col tempo dimostrano di non funzionare

Prima mi curi poi mi danneggi e cambi idea

AGNESE CODIGNOLA

UN'EPIDEMIA, COSÌ LA DEFINISCE. Un fenomeno dilagante, al quale è indispensabile mettere fine al più presto, perché a rimetterci sono tutti, a cominciare dai malati. È il Medical Reversal (inversione medica) termine coniato da Vinay Prasad, ematologo del National Cancer Institute da tempo impegnato a studiare come migliorare la pratica medica, e che ora ha raccolto in un libro, scritto con l'internista dell'Università di Chicago Adam Cifu, alcuni dei casi più clamorosi, indicandone cause e possibili soluzioni (*Ending Medical Reversal. Improving Outcomes, Saving Lives*, Johns Hopkins University Press)

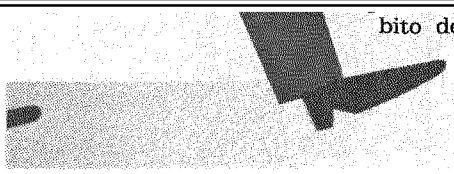
Perché la medicina è piena di terapie prima accettate sulla base di qualche studio che poi, una volta estese a tutti i pazienti, si dimostrano inutili se non dannose. Un caso, tra i molti raccontati da Prasad e Cifu, aiuta a capire il reversal: quello degli stent consigliati per riaprire coronarie e arterie ostruite in persone con una situazione cardiologica stabile, ma con angina (dolore). L'intervento è stato introdotto alla fine degli anni Cinquanta, nel 2007, però, uno studio chiamato Courage, condotto su oltre 2.200 persone e pubblicato sul *New England Journal of Medicine*, ha dimostrato che la procedura non ha alcun effetto sulla mortalità cardiovascolare dopo 6, 12 e 18 mesi l'intervento. Se ne ha uno – e in quel caso è modesta entità – è sul dolore. Il che, secondo alcuni medici, può già essere un traguardo desiderabile. Ma Prasad e Cifu ricordano che lo studio Courage non aveva le caratteristiche per fornire questa risposta, perché metà dei pazienti sono stati sottoposti all'inserimento dello stent, intervento associato a un grande effetto placebo, e l'altra metà solo a una terapia farmacologica. È impossibile paragonare le variazioni di un parametro soggettivo come il dolore partendo da situazioni così diverse (mentre non lo è affatto per quanto riguarda gli infarti, gli ictus, i decessi). E non è tutto. Gli stent sono un vero caso scuola di reversal: nello stesso 2007 uno studio svedese condotto su oltre 6.600 pazienti, e anch'esso pubblicato sul *New England*, ha dimostrato che quelli medicati non apportano alcun vantaggio rispetto a quelli non ricoperti di farmaci per quanto riguarda il rischio di morte e infarto, se si va a vedere cosa è successo ai malati nei tre anni seguenti l'intervento. Anzi, è vero il contrario: la mortalità e i cosiddetti eventi maggiori, cioè gli infarti e le altre sindromi cardiovascolari gravi, aumentano già a partire da sei mesi dopo l'operazione.

Nel cahier de doléance di Prasad entrano interventi e terapie che vanno dalle misure da prendere contro le allergie, alla supplementazione di vitamine. Ci sono poi l'accanimento di controlli su controlli, a volte inutili, di parametri ematici, alcune terapie per i bambini su cui si concentrano le ansie dei genitori e che per questo si prestano all'abuso terapeutico. E non c'è am-

Ritaglio stampa ad uso esclusivo del destinatario, non riproducibile.

la Repubblica

Data 24-05-2016
Pagina 34/35
Foglio 2 / 5



bito della medicina che non sia spazzato dal vento iconoclasta di Prasad e Cifu. Con una pervicace tendenza dei medici a ripetere gli errori. «È sorprendente constatare – spiega Prasad – come le lezioni del passato non servano. Pensiamo alla terapia ormonale sostitutiva per le donne: per decenni è stata prescritta in base a supposti benefici visti in studi osservazionali. Poi, con il primo studio randomizzato, è emerso *che non solo non aiutava, ma faceva danni molto seri.* Con il testosterone consigliato ad alcune categorie di uomini dopo i 65 anni oggi stiamo commettendo lo stesso errore: indicazioni giunte da studi discutibili vengono trattate come prove inoppugnabili, e prima che tale effetto sia dimostrato, molti si precipitano a consigliarlo, senza che le società scientifiche di riferimento intervengano per fermare la pazzia. Il fenomeno è epidemico e il copione si ripete: studi di cattiva qualità modificano la pratica medica. Dopo qualche anno, il *reversal*: altre ricerche, finalmente affidabili, smentiscono l'indicazione; da quel momento, a volte dopo anni, la novità lentamente si estingue, talvolta dopo aver lasciato sul campo morti e feriti, e sempre dopo aver fatto dilapidare somme enormi di denaro».

A leggere il libro, il fenomeno balza agli occhi: sono quasi 150 gli esempi citati. E non si tratta di atti medici di poco conto, ma di cure praticate su milioni di persone. Ce n'è per tutti i gusti: si va dagli interventi sul legamento crociato anteriore, che uno studio clamoroso ha dimostrato non essere superiore alla fisioterapia (l'esito è stato uguale per persone trattate con la riabilitazione da sola o preceduta dalla chirurgia) alla mammografia interpretata dal computer, propagandata come l'ultima meraviglia *della tecnologia digitale, ma secondo uno studio del 2007* inferiore rispetto a quella tradizionale, all'assunzione di cortisonici per alcuni tipi di meningite, indicazione nata da studi condotti in paesi come il Vietnam e altri dell'Africa Sub-Sahariana, che non hanno fatto emergere un beneficio associato a questi farmaci.

Ma come è possibile che i medici di tutto il mondo prendano questi abbagli collettivi? Risponde Prasad: «Le cause sono complesse. In parte c'è l'entusiasmo per le novità: l'uomo è ottimista per natura e vuole fidarsi. In parte accade perché le istituzioni commerciali hanno ogni interesse a promuovere merci nuove, e nessuno stimolo a farlo con prove inattaccabili. In parte, poi, succede perché anche le organizzazioni scientifiche spesso sono tenute in vita da finanziamenti delle aziende, e lo stesso, purtroppo, vale per molte associazioni di pazienti». Una situazione poco rassicurante, dalla quale, però, è possibile uscire. Ancora Prasad: «È indispensabile che un effetto sia provato in una sperimentazione controllata e randomizzata, e questo lo si vede perfino in chirurgia, dove vari studi hanno mostrato quanto può essere potente l'effetto placebo, e smascherato così l'inutilità di diversi interventi come le artroscopie o quelli per gli aneurismi addominali, che per molti anni sono stati considerati improrogabili, fino a quando non è stato dimostrato che una sorveglianza ben fatta è più sicura e altrettanto efficace. Ed è poi imprescindibile che l'atto proposto migliori la situazione esistente».

Il centro di tutto sono gli studi, spesso mal condotti, eppure finanziati, magari a scapito di altri che potrebbero fornire risposte più importanti. «Ogni giorno – sottolinea – vediamo studi ovvi, banali, ripetitivi. A che cosa serve condurre l'ennesimo test sui benefici di una vita attiva, o mostrare che il cibo grasso appesantisce? Anche il metodo di finanziamento della ricerca ha bisogno di manutenzione urgente, così come i criteri di approvazione da parte delle agenzie regolatorie».

Tutto ciò non può prescindere dai medici. Conclude Prasad: «La formazione andrebbe rivista, per fornire loro gli strumenti culturali adeguati per capire i numeri veri. Ricordando un'unica regoletta: primum, non nocere».

©RIPRODUZIONE RISERVATA

Ritaglio stampa ad uso esclusivo del destinatario, non riproducibile.

la Repubblica

Data 24-05-2016
Pagina 34/35
Foglio 3 / 5

PER SAPERNE DI PIÙ
www.vinayakkprasad.com
https://www.ohsu.edu

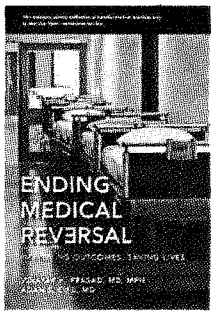
ALIMENTAZIONE

La dieta mediterranea ti salva la vita Anzi, no

IL CASO dei regimi alimentari è esemplare, perché – secondo Prasad – stabilire l'effetto di uno di essi sulla salute è praticamente impossibile: entrano in gioco troppe variabili. E anche quando i numeri sono chiari, c'è sempre un margine di incertezza, e sono quasi sempre possibili interpretazioni differenti: tutto sta nelle domande poste. Uno dei casi che aiutano a capire come la statistica, cioè il linguaggio della medicina, sia appunto statistica, riguarda un tema caro agli italiani: la dieta mediterranea, consacrata quale regime alimentare più sano, almeno per quanto riguarda le malattie cardiovascolari, dallo studio Predimed, pubblicato sul *New England Journal of Medicine* nel 2013, e condotto in Spagna. Lo studio è stato fatto su oltre 7.000 persone a rischio di infarti e ictus, di età compresa tra i 55 e gli 80 anni, di entrambi i sessi, suddivise in due gruppi. Al primo gruppo era stata consigliata una dieta povera di bibite dolci, dolciumi in genere, carni rosse e grassi, cui andavano aggiunti quattro cucchiai di olio extravergine di oliva al giorno e sette bicchieri di vino a settimana. Al secondo gruppo non era stata data alcuna indicazione specifica. Il risultato è stato che per quanto riguarda la mortalità non ci sono differenze, mentre si vede un piccolo effetto sul rischio di ictus, ma è necessario trattare 90 persone per 5 anni per prevenire un ictus (anche come si leggono i numeri è molto importante).

Che cosa succede – si chiede Prasad – se una parte di queste persone aggiunge una porzione di sushi (pesce fresco), o di lenticchie indiane (legumi), o di kimchi coreano (verdure fermentate), nessuno dei quali è mediterraneo? Non sarà mai possibile condurre studi sufficienti a considerare tutte le variabili. E comunque si giungerebbe a verdetti inapplicabili, perché nessuno può attenersi strettamente a regimi alimentari unici per anni e anni, e perché gli altri studi, fatti sulla popolazione generale, giungono a risultati contraddittori. Del resto, lo hanno mostrato Johnatan Shoenfeld e John Ioannidis, di Harvard, che hanno preso 50 ingredienti da un normale libro di ricette, e dimostrato che 40 di essi potrebbero aumentare il rischio oncologico. Titolo dello studio, sull'*American Journal of Clinical Nutrition* nel 2013: Tutto quello che mangiamo fa venire il cancro? L'unica, conclude Prasad, è seguire il consiglio di Michael Pollan, nel *Dilemma dell'onnivoro*: non mangiare nulla che tua nonna non riconoscerebbe come cibo. *a. c.*

©RIPRODUZIONE RISERVATA



Rivelazioni
Vinay Prasad e Adam Cifo passano al setaccio centinaia di pratiche mediche e scoprono che molto spesso la medicina cambia idea dopo aver trattato migliaia di persone

IL CASO

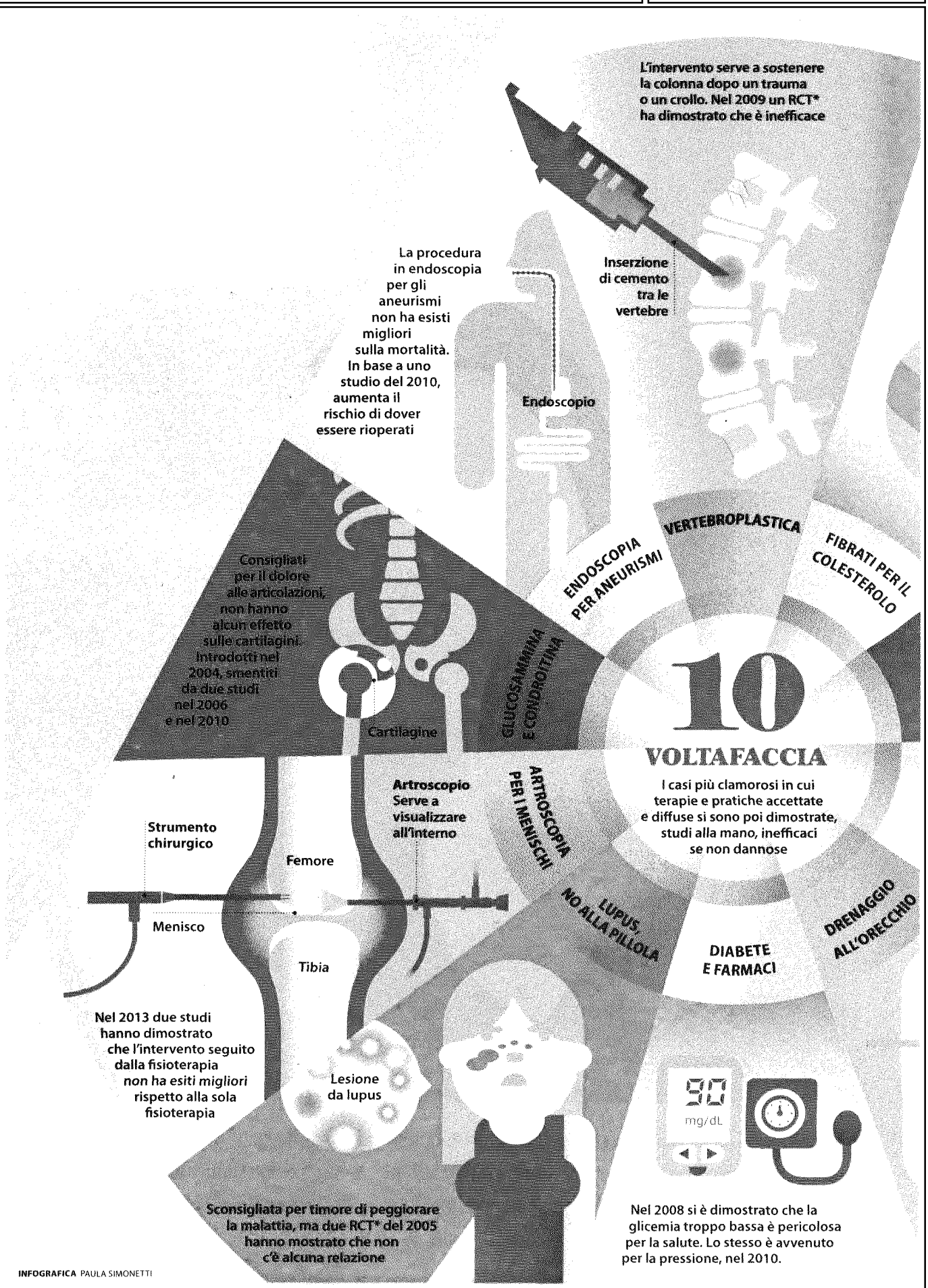
Ok, il test è sicuro

Si chiamava Guillaume Molinet, era il numero 2058 ed era sano. Ma il 17 gennaio è morto a causa della tossicità dell'antidolorifico che si era prestato a sperimentare in Francia; altri cinque partecipanti hanno avuto gravi danni cerebrali. La vicenda ha messo in allarme le molte persone che, in tutto il mondo, partecipano alle sperimentazioni cliniche iniziali, quelle che devono verificare la sicurezza di una terapia e dare una prima indicazione sui dosaggi.
Secondo un rapporto diffuso dai media francesi, le responsabilità sono state sì dell'azienda Biotrial, ma anche dell'agenzia regolatoria Ansm, che ha autorizzato uno studio mal progettato. In Italia non sono mai avvenuti incidenti analoghi, e dal 10 luglio ci sarà maggiore sicurezza perché l'AIFA certificherà soltanto gli istituti superspecializzati (meno di una decina, per ora), che saranno gli unici autorizzati a condurre le fasi iniziali. Come spiega Francesco Perrone, direttore dell'Unità di sperimentazioni cliniche dell'Istituto nazionale dei tumori Pascale di Napoli: «In Italia si conducono studi di fase 1 quasi solo in oncologia e, in questo ambito, i partecipanti non sono sani, ma sono molto malati, e non rispondono più alle terapie. Inoltre oggi sappiamo quasi tutto dei farmaci che andiamo a studiare, e li studiamo su pazienti che abbiano caratteristiche molecolari ben determinate come una certa mutazione. Per questo è importante che le analisi siano fatte da centri attrezzati, e per questo sono – e saranno sempre più – studi sicuri».

Ritaglio stampa ad uso esclusivo del destinatario, non riproducibile.

la Repubblica

Data 24-05-2016
Pagina 34/35
Foglio 4 / 5

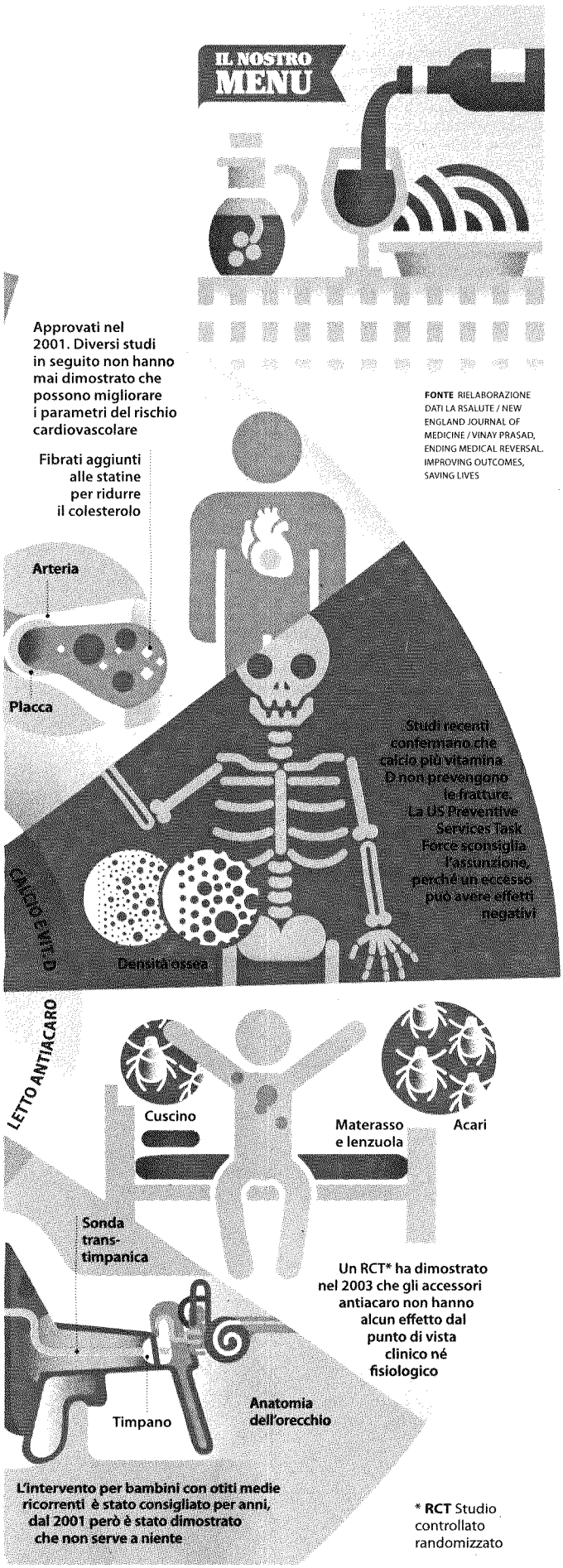


INFOGRAFICA PAULA SIMONETTI

Ritaglio stampa ad uso esclusivo del destinatario, non riproducibile.

la Repubblica

Data 24-05-2016
Pagina 34/35
Foglio 5 / 5



Ritaglio stampa ad uso esclusivo del destinatario, non riproducibile.