

Efficacia sperimentale verso efficacia osservazionale

Efficacy versus effectiveness

CARLO A. PERUCCI e MARINA DAVOLI

Dipartimento di Epidemiologia, ASL RM E, Roma

Nel contesto dei sistemi sanitari l'efficacia è il beneficio o l'utilità che un individuo o una popolazione riceve dall'offerta di un servizio, di un trattamento o di un programma di intervento.

Occorre innanzitutto premettere che è impossibile definire in assoluto l'efficacia di un intervento, giacché essa, oltre che dalla definizione della condizione di salute, della malattia, cui l'intervento deve essere applicato, dipende dagli obiettivi assegnati all'intervento stesso, dai suoi esiti attesi, in un determinato contesto sociale, economico e culturale. Le definizioni quantitative degli esiti di un intervento, la loro misurazione, sono funzione dell'insieme di valori che una società, un gruppo sociale, definiscono, anche con forti variabilità temporali.

Si può parlare di "efficacia" di un intervento sanitario quindi esclusivamente in un tempo ed un ambiente sociale definito.

Fatta questa premessa, che è oggetto di ben altri approfondimenti e discussione, affrontiamo il problema della "efficacia" degli interventi sanitari nei paesi "sviluppati", assumendo che la collettività abbia esplicitamente definito i loro obiettivi, quindi attribuito un mandato specifico ad un sistema sanitario.

Teoricamente i sistemi sanitari dovrebbero offrire esclusivamente interventi, trattamenti, programmi di cui è stata dimostrata l'efficacia. Nei fatti, considerati i processi attraverso i quali si sono sviluppati i sistemi sanitari nelle società "svilupiate", vengono offerti e sono usati interventi sanitari di cui l'efficacia è ignota. Molto spesso, inoltre, la "dimostrazione" dell'efficacia si basa su

ipotesi di plausibilità biologica dell'intervento stesso; se si tratta di un trattamento farmacologico o tecnologico il presupposto è l'attività chimica, la farmacocinetica dei componenti, o l'azione fisica dell'intervento; quando si tratta di un intervento non farmacologico, come nel caso, ad esempio delle psicoterapie, il presupposto è una teoria o un'epistemologia, che costituiscono il fondamento di tale "plausibilità biologica" e rappresentano l'impianto teorico che giustifica l'offerta di tale intervento.

Purtroppo, però, questi presupposti e cioè la plausibilità biologica, non sono sufficienti da soli a garantire l'efficacia dell'intervento stesso. Per poter parlare di efficacia è necessario che il beneficio o l'utilità che derivano dall'offerta dell'intervento in questione siano dimostrate da studi scientifici sperimentali. Le condizioni ideali per la sperimentazione di un intervento sono rappresentate dallo studio controllato randomizzato (RCT). E' infatti lo studio controllato randomizzato che garantisce, se ben condotto, disegnato ed analizzato, di stabilire un nesso causale tra intervento o trattamento ed esito. Nei RCT il ricercatore ha il controllo dell'assegnazione al trattamento; l'assegnazione casuale dovrebbe assicurare un bilanciamento per tutti i fattori prognostici noti ed ignoti tra i due o più gruppi posti a confronto e garantire, quindi, che le uniche differenze tra i gruppi siano dovute al caso (Altman & Bland, 1999).

E' bene ricordare che, nel caso di un trattamento per il quale un "buon" RCT non abbia dimostrato nessuna efficacia, nella eventuale applicazione del trattamento nella popolazione ci saranno individui che avranno comunque, anche solo per effetto del caso, benefici reali del trattamento. Solo che, contemporaneamente, altre persone ne avranno pari effetti negativi.

Partendo da questo assunto, cioè che il *trial* controllato randomizzato rappresenta la *gold standard* per la ricerca epidemiologica sulla valutazione dell'efficacia di

Indirizzo per la corrispondenza: Dr.ssa M. Davoli, Dipartimento di Epidemiologia ASL RME, Via di Santa Costanza, 53, 00198 Roma.
Fax: +39- 06-83060463
E-mail: equitos@asplazio.it

un intervento sanitario, è necessario prendere in considerazione due diversi aspetti:

1. le “condizioni sperimentali” nelle quali viene condotto un RCT possono essere eterogenee tra uno studio e un altro, i singoli RCT hanno spesso scarsa potenza statistica per dimostrare da soli l’efficacia dell’intervento in studio, gli RCT per ogni singolo quesito clinico sono spesso molto numerosi;
2. le “condizioni sperimentali” nelle quali viene condotto un RCT possono essere diverse da quelle proprie della pratica clinica, talvolta gli RCT possono essere non necessari, impossibili da condurre, inappropriati o inadeguati.

Per affrontare i problemi pertinenti al primo dei due aspetti evidenziati, si sono sviluppate le metodologie di conduzione delle “Revisioni sistematiche della letteratura scientifica”.

Le revisioni sistematiche riassumono le prove disponibili sulla efficacia degli interventi sanitari, attraverso l’analisi e la sintesi dei risultati degli studi sperimentali su un determinato intervento. Le revisioni sono utili proprio perché la quantità e la disponibilità di dati è enorme ed in aumento, l’accesso ai risultati della ricerca è talvolta casuale, la qualità della ricerca è variabile e molti studi hanno una dimensione campionaria troppo piccola (Freiman *et al.*, 1992; Thornley & Adams, 1998).

Le revisioni sistematiche possono tener conto non solo della variabilità casuale tra diversi RCT, ma anche della eterogeneità (temporale, geografica, di popolazione, organizzativa) delle diverse condizioni sperimentali (dei *bias*) e della “qualità” degli RCT. Esse consentono di decidere se ci sono prove sufficienti sull’efficacia di un intervento o se è necessario condurre altri studi per la valutazione di un trattamento e quali aspetti devono essere considerati nel disegno di questo studio (Egger *et al.*, 2001). Ovviamente, come nel caso della ricerca primaria, anche le revisioni sistematiche devono essere condotte secondo criteri metodologici ben definiti che ne assicurino la validità e, in ogni caso, trattandosi di sintesi di studi primari, la qualità delle revisioni è strettamente dipendente dalla qualità degli studi inclusi.

In secondo luogo, talora, comunque, per motivi etici, organizzativi, sperimentali non possono essere, o non vengono, condotti RCT di buona qualità.

La maggioranza dei “trattamenti sanitari” effettivamente in uso nei sistemi sanitari sono stati introdotti senza alcun RCT o addirittura senza alcuna sperimentazione di efficacia, oppure RCT vengono condotti quando i trattamenti sono già largamente impiegati nella pratica clinica.

Ci sono numerosi esempi di interventi clinici, privi di

fondamento scientifico, ampiamente usati nella pratica, i salassi, l’infezione malarica per la neurosifilide o la lobotomia frontale per i disturbi psichiatrici; è interessante notare che i promotori di questi ultimi due interventi sono stati anche vincitori del Premio Nobel.

Esistono poi altri esempi di introduzione nella pratica di interventi clinici con grande ritardo rispetto alle conoscenze circa l’efficacia degli interventi stessi; quarant’anni più tardi per la vitamina C per la prevenzione dello scorbuto, circa 70-90 anni per introdurre l’idratazione per il colera, 10-15 anni per i corticosteroidi nel neonato prematuro e circa 15 anni per la trombolisi nell’infarto acuto del miocardio.

Più recentemente abbiamo assistito a ritardi nell’abolizione o riduzione di interventi chirurgici invasivi inappropriati quali, l’intervento di shunt porta-cava nelle varici esofagee, il congelamento gastrico nell’ulcera peptica, la mastectomia radicale nei tumori del seno non metastatici e la legatura dell’arteria mammaria interna nell’angina del miocardio.

Un altro esempio di utilizzo nella pratica di trattamenti senza prove di efficacia disponibili è la terapia sostitutiva ormonale nella menopausa, che è stata introdotta sulla base di un plausibile effetto protettivo sulle malattie coronariche. Studi caso-controllo successivi hanno mostrato un modesto ma significativo effetto protettivo, mentre altri studi osservazionali hanno mostrato un significativo effetto protettivo. Un grande studio controllato randomizzato, invece (Hulley S. *et al.*, 1998), non ha mostrato alcun effetto protettivo sulla malattia coronarica.

Spesso, per motivare l’impossibilità di condurre uno studio controllato randomizzato ci si maschera dietro difficoltà etiche, quali la possibilità di somministrare un trattamento di cui non sia provata l’efficacia, oppure la possibilità di non somministrare un trattamento di cui si ritenga probabile l’efficacia, e ci si pone quindi il quesito se sia etico somministrare il placebo o se sia etico condurre uno studio in cieco. A questo proposito, a titolo esemplificativo, si può ricordare, che a fronte di prove scientifiche affatto conclusive, negli Stati Uniti, negli anni ‘70, le donne iniziarono ad usare i complessi multivitaminici sulla base di un presupposto effetto protettivo nei confronti delle neoplasie maligne; indagini campionarie condotte a metà degli anni ‘80 riportavano che più della metà delle donne tra i 19 e i 50 anni usava i complessi multivitaminici. Se i complessi multivitaminici fossero stati efficaci nel ridurre il rischio di cancro, chi non li usava avrebbe dovuto usarli, se invece non fossero stati efficaci, chi li usava non avrebbe più dovuto usarli. Quando l’efficacia di un trattamento vecchio o nuovo, è dubbia, ci può essere un maggiore obbligo

morale a testarlo in modo rigoroso piuttosto che a continuare a prescriberlo ad anni alterni, solo sulla base della moda, dell'abitudine o del capriccio.

Fatte salve queste considerazioni, è necessario comunque valutare l'opportunità o la necessità di condurre studi osservazionali per la valutazione dell'efficacia di un intervento sanitario.

E' possibile definire diverse condizioni per la conduzione di studi osservazionali di efficacia:

- quando non sono possibili RCT "prima" dell'implementazione del trattamento;
- per valutare l'efficacia nella pratica di interventi la cui efficacia "teorica" sia già stata valutata nell'ambito di studi sperimentali o revisioni sistematiche;
- per valutare comparativamente l'efficacia dei trattamenti tra servizi diversi, in strutture ed organizzazioni diverse, per diversi gruppi di popolazione.

La conduzione di studi osservazionali per la valutazione di efficacia, in sostituzione dei *trial* controllati randomizzati, pone una serie di problemi di cui è necessario tenere conto. Negli studi osservazionali il trattamento è verosimilmente offerto in base alle condizioni cliniche, che sono strettamente legate all'esito, per cui, per poter stabilire un nesso di causa-effetto tra trattamento ed esito, è necessario tenere conto di tutti i possibili confondenti. E' possibile, in fase di disegno, selezionare i gruppi a confronto affinché siano il più possibile simili per tutte quelle caratteristiche che possono influenzare, da una parte la scelta del trattamento e dall'altra l'esito del trattamento stesso; oppure è possibile, in fase di analisi, usare metodi statistici per "aggiustare" le misure d'effetto per le differenze tra i gruppi rispetto a certe caratteristiche (confondenti). In linea teorica, aggiustando per tutti i possibili confondenti, uno studio osservazionale dovrebbe ottenere gli stessi risultati di un RCT; in pratica, anche quando i gruppi sono ben "accoppiati" o si è aggiustato per i possibili confondenti, ci possono ancora essere differenze rispetto a fattori sconosciuti, errori nella misura dei confondenti, e quindi confondimento residuo, o correlazioni non lineari di cui non si è potuto tenere conto con i metodi statistici comunemente usati. In ogni caso è importante ricordare che raramente è possibile prevedere accuratamente la direzione della distorsione introdotta dalla presenza di fattori di confondimento.

Per indagare quali fossero i problemi generati dall'uso degli studi non randomizzati controllati per la valutazione di efficacia degli interventi sanitari, negli ultimi dieci anni sono stati condotti numerosi studi in cui si confrontavano i risultati degli RCT e non RCT condotti con lo stesso quesito di ricerca. Negli anni '80 fu pubblica-

to uno studio che analizzava, in più di 100 lavori pubblicati, quale fosse l'effetto delle diverse modalità di assegnazione al trattamento sulla stima dell'effetto; questo studio dimostrava che gli studi non randomizzati sovrastimavano sistematicamente l'effetto del trattamento, tranne in rari casi; questo era attribuibile al fatto che negli studi non randomizzati e non in cieco venivano arruolati i pazienti con prognosi migliore (Chalmers *et al.*, 1983).

I motivi per cui negli studi osservazionali si possono ottenere stime d'effetto maggiori rispetto agli studi sperimentali, sono i seguenti:

- negli studi non randomizzati i pazienti sono assegnati al trattamento secondo le opinioni o le preferenze dei medici;
- se i pazienti ricevono il trattamento con il miglior risultato atteso ci si aspetta una stima più grande dell'effetto;
- la preferenza del paziente per un trattamento può ingigantirne gli effetti;
- se l'intervento è preventivo, i partecipanti possono essere più attenti alla propria salute e adottare altri comportamenti che possono interagire con l'intervento in studio;
- gli studi negativi non randomizzati possono essere pubblicati più difficilmente di quelli randomizzati (*publication bias*).

Più recentemente sono state pubblicate numerose revisioni della letteratura che confrontavano i risultati di studi randomizzati e non che affrontavano lo stesso quesito di ricerca (Kunz & Oxman, 1998; Britton *et al.*, 1998; Benson & Hartz, 2000; Concato *et al.*, 2000; MacLehose *et al.*, 2000; Ioannidis *et al.*, 2001). Queste revisioni identificano le seguenti possibili spiegazioni delle differenze nei risultati dei due diversi disegni di studio: differenze nelle date di pubblicazione, differenze nella probabilità dei due tipi di disegni di essere pubblicati (*publication bias*), differenze nelle caratteristiche delle popolazioni incluse nei diversi disegni di studio, differenze negli esiti degli interventi e nelle caratteristiche degli interventi stessi, differenze nel setting in cui vengono offerti gli interventi e differenze nella qualità e nella dimensione campionaria dei diversi studi. Da queste revisioni, con tutti i limiti di generalizzabilità dei risultati delle stesse, si può concludere che, considerato il RCT come *gold standard*, i risultati degli studi osservazionali possono coincidere o differire "in tutte le direzioni" e, quindi, non necessariamente sovrastimano l'effetto dell'intervento, come comunemente ritenuto.

I RCT, comunque, restano il disegno di studio più appropriato per la valutazione di efficacia degli interventi

sanitari e gli studi osservazionali di alta qualità andrebbero considerati solo quando i RCT non sono praticabili.

La conduzione degli studi osservazionali è comunque necessaria per tutti i trattamenti, anche per quelli la cui l'efficacia "teorica" è stata dimostrata nei RCT e documentata in revisioni sistematiche dei RCT. Questo per valutare l'efficacia degli interventi in condizioni operative non sperimentali, nella pratica dei servizi; infatti, le condizioni della pratica clinica "reale" non solo possono essere estremamente diverse da quelle sperimentali, ma anche eterogenee tra diversi contesti clinici, per cui un trattamento efficace in condizioni sperimentali, può non esserlo in determinate condizioni operative.

La conduzione degli studi osservazionali è, inoltre, necessaria per valutare comparativamente l'efficacia di trattamenti (teoricamente efficaci) tra servizi diversi, per individuare quali sono i fattori della produzione che modificano l'efficacia di un intervento sanitario la cui efficacia teorica è già stata dimostrata. In contesti di sistemi sanitari pro-competitivi gli studi di valutazione osservazionale degli esiti sono condotti anche per produrre le cosiddette *league tables*, ai fini dell'accreditamento, della competizione tra strutture, della remunerazione e dell'informazione dei cittadini.

Gli studi condotti in quest'ambito che vanno comunemente sotto il nome anglosassone di *Outcome research* o, in italiano, "Valutazione di esito", consentono di valutare quali possano essere i fattori dell'organizzazione e della pratica clinica che modificano negativamente l'efficacia di un trattamento. Se l'efficacia teorica di un trattamento è stata misurata in condizioni sperimentali ottimali in RCT di buona qualità, studi osservazionali con adeguato *risk adjustment*, quindi tenendo conto di tutti i possibili fattori confondenti, non dovrebbero mai dimostrare risultati migliori; dovrebbero invece consentire di identificare quali sono le condizioni organizzative che avvicinano di più gli esiti osservati all'efficacia teorica massima ottenibile.

Un esempio di questa applicazione viene da un'analisi dei dati relativi agli esiti dei trattamenti per l'infarto acuto del miocardio (IMA). Lo studio di questa patologia è abbastanza esemplificativo, in quanto si tratta di una patologia rilevante per diffusione e letalità e rispetto alla quale esistono numerose prove dell'efficacia del trattamento medico sugli esiti a breve e a lungo termine. Inoltre, è possibile utilizzare le informazioni derivate dai sistemi informativi correnti grazie alla relativa validità della registrazione e della codifica della Scheda di Dimissione Ospedaliera degli eventi di IMA. L'elevata mortalità intraospedaliera dell'infarto acuto del miocar-

dio è un'ulteriore condizione che facilita la valutazione comparativa dell'efficacia dei trattamenti. Uno studio sulla mortalità a 30 giorni dei pazienti con infarto acuto del miocardio aveva dimostrato una estrema variabilità dei tassi grezzi di mortalità tra diversi Istituti di Ricovero, che passavano da un minimo del 7% ad un massimo del 26%, con una media regionale del 15.8%. Queste differenze permanevano anche aggiustando per i principali fattori di rischio aggiuntivi e confondenti, tenendo cioè conto della eterogenea distribuzione tra strutture della severità della malattia oggetto di intervento attraverso adeguati modelli di *risk adjustment* (Agabiti *et al.*, 2002). In un'analisi successiva i fattori che sono risultati essere indipendentemente associati con la mortalità intraospedaliera dell'infarto acuto del miocardio erano solo il sesso, l'età e il volume di attività dell'ospedale (Agabiti *et al.*, 2001). In altre parole, la valutazione osservazionale dell'efficacia documenta che, a parità di gravità della malattia, lo stesso intervento ha diversi livelli di efficacia in relazione ad una importante caratteristica della struttura, il volume di attività. Ma documenta anche che, indipendentemente dal volume di attività della struttura e dalla gravità della malattia, l'efficacia del trattamento è inferiore per le donne e le persone meno giovani.

Un ulteriore utile obiettivo degli studi osservazionali per la valutazione di efficacia degli interventi sanitari è quello di valutare se caratteristiche della popolazione (ad esempio, livello socio economico, reddito, ecc), indipendenti dai fattori di rischio per l'esito della condizione/malattia oggetto del trattamento, possano modificare l'efficacia del trattamento.

A questo proposito, si possono citare i numerosi studi che dimostrano un'associazione tra stato socio-economico ed accesso ad interventi di provata efficacia. Sempre tornando all'esempio dell'infarto acuto del miocardio, se si analizza l'incidenza di ricoveri per infarto del miocardio tra gli uomini, a Roma, nella classe sociale inferiore, questa è del 57% più elevata rispetto alla classe sociale più alta (Materia *et al.*, 1999). Poiché i ricoveri ospedalieri per IMA sono uno stimatore sufficientemente valido dell'occorrenza di IMA, questo dato documenta il maggior fabbisogno di trattamenti efficaci per IMA per i gruppi di popolazione di più basso livello socio-economico.

È stato dimostrato che la mortalità per infarto del miocardio è più alta per i pazienti non ammessi nelle unità di terapia intensiva coronarica; in uno studio condotto a Roma sui pazienti ricoverati con infarto acuto del miocardio (Ancona *et al.*, submitted for publication) si osserva, invece, un andamento opposto per quanto riguar-

da il tasso di accesso alle unità coronariche, che non solo non è equamente offerto, ma che è addirittura sfavorevole per i più disagiati, i quali hanno una probabilità del 36% inferiore di accedervi rispetto ai pazienti della classe sociale più abbiente, anche aggiustando per gravità e per tipologia clinica dell'ospedale.

La situazione è analoga per gli interventi di *by-pass* aorto-coronarico (Ancona *et al.*, 2000), una tecnologia efficace ed appropriata per le persone con malattie ischemiche coronariche. A fronte di un eccesso di ospedalizzazione per infarto acuto del miocardio nelle classi sociali più basse, i tassi di ospedalizzazione per interventi di *by-pass* aortocoronarico a Roma nel 1996-1997 non mostrano differenze di occorrenza per classe sociale, a dimostrazione che a fronte di una teorica necessità di intervento maggiore nelle classi sociali più basse, il sistema sanitario risponde in maniera iniqua. Si osservano circa 10 *bypass* ogni 100 IMA nei gruppi di alto livello socioeconomico e solo 7 nei gruppi di basso livello socioeconomico.

I *bypass* aorto-coronari (BPAC) rappresentano un buon esempio di tecnologia sanitaria di dimostrata efficacia, presente già da tempo nel sistema, anche se in continua evoluzione. Eppure, anche a parità di accesso ai BPAC, le persone di livello socioeconomico più basso, a parità di gravità, genere, età, e struttura di intervento, hanno una mortalità a 30 giorni dopo BPAC maggiore del 150% rispetto alle persone di elevato livello socioeconomico (Ancona *et al.*, 2000). Cioè, ancora una volta, la condizione socio-economica, nella realtà operativa del sistema sanitario, è un modificatore dell'efficacia di un intervento di provata efficacia teorica.

Il progresso delle conoscenze scientifiche biomediche e tecnologiche, propone al sistema sanitario un numero sempre più rapidamente crescente di nuove tecnologie potenzialmente efficaci. Assieme a questo effetto del progresso della ricerca, il diffondersi dei metodi di valutazione di efficacia, basati su prove scientifiche, fa in modo che per una parte di questi interventi siano disponibili solide prove scientifiche di efficacia. E' importante, quindi, valutare quale sia l'effetto dell'innovazione, dell'introduzione nel sistema sanitario di nuove tecnologie efficaci sulla distribuzione della salute tra classi sociali.

Un altro esempio, a questo proposito, viene dall'analisi dell'andamento nel tempo della sopravvivenza delle persone con AIDS (Rapiti *et al.*, 1999; 2000): a 20 mesi dalla diagnosi nel 1993 era vivo solo il 25% dei pazienti, percentuale che raggiunge il 75% nel 1997.

Come è noto vi è stato negli anni recenti un notevole progresso nella cura dell'AIDS, dovuto all'introduzione

di farmaci, come la terapia combinata con inibitori delle proteasi, costosi, ma molto efficaci. Nella loro prima introduzione la caratteristica di queste terapie, oltre ai costi elevati, era una notevole complessità di somministrazione. Il Sistema Sanitario ha quindi a disposizione un intervento efficace ad appropriato dopo il '95. L'analisi dei dati di sopravvivenza mostra che, prima del 1995, in assenza di tale trattamento efficace ed appropriato, non esistevano differenziali di sopravvivenza in AIDS per classe sociale; dopo il 1995, quando è disponibile per tutti la nuova terapia combinata, si osserva un guadagno notevole in termini di sopravvivenza per gli individui appartenenti alla classe sociale più elevata, ma non per quelli appartenenti alla classe sociale più bassa. Quindi, tutto il miglioramento di sopravvivenza osservato nelle persone con AIDS è interamente spiegato dal miglioramento delle persone appartenenti ai gruppi sociali più forti.

Un altro aspetto da considerare è la diversa vulnerabilità dei gruppi sociali più svantaggiati agli interventi ad alto rischio di inappropriatazza, quali le tonsillectomie. A Roma, nel 1997 si è osservato che giovani maschi sotto i 17 anni, in classe sociale 4, la più bassa, hanno il 50% in più di interventi di tonsillectomia rispetto a quelli appartenenti alla classe sociale 1, la più alta, un differenziale di circa 50% per un intervento ad alta probabilità di inefficacia e di inappropriatazza (Materia *et al.*, 1999). Ciò in assenza di qualunque evidenza di una diversa distribuzione tra gruppi socioeconomici dei fattori che sono associati a quella ridotta proporzione di patologie che forse potrebbe avere un'indicazione all'intervento appropriato.

Un altro esempio di intervento ad alto rischio di inappropriatazza è l'isterectomia; a Roma, nel 1997, le donne di classe sociale 4 avevano tassi di ospedalizzazione per isterectomia che si avvicinavano al 43 per 10.000 abitanti/anno, contro il 31 tra le donne nella classe sociale 1, anche aggiustando per diagnosi (Materia *et al.*, 2002).

Si può concludere, quindi, che i gruppi sociali più svantaggiati hanno, da una parte minor accesso a prestazioni sanitarie efficaci e dall'altra, una maggiore vulnerabilità alle prestazioni inefficaci ed inappropriate.

Con questi esempi il tema dell'efficacia incontra, fatalmente, quello dell'equità. Che nella popolazione le condizioni di salute siano eterogeneamente distribuite è la realtà. Che questi differenziali di salute siano largamente dipendenti da fattori ambientali, occupazionali, comportamentali, sociali e culturali indipendenti dal sistema sanitario e fuori dalle sue possibilità di intervento, è stato ampiamente dimostrato. La ricerca epidemio-

logica ci fornisce oggi solide evidenze per dimostrare che esistono forti differenziali socio-economici di accesso alle prestazioni efficaci e che i gruppi svantaggiati sono maggiormente vulnerabili a prestazioni ad alta probabilità di inefficacia ed inappropriatezza. E la ricerca osservazionale sugli esiti dimostra che, in molti casi, l'efficacia degli interventi varia in rapporto alle caratteristiche sociali ed economiche delle persone. In altre parole, la valutazione osservazionale di efficacia comincia a far luce su sistemi sanitari che, lungi dal ridurre le disuguaglianze di salute nella popolazione, contribuiscono al loro mantenimento o addirittura le amplificano.

Nei decenni trascorsi il "problema" principale dei sistemi sanitari sembrava essere l'efficienza, l'ottimizzazione della produzione di prestazioni in rapporto alle risorse impiegate, poi abbiamo lentamente conquistato il terreno dell'efficacia, la consapevolezza che il prodotto finale dei sistemi sanitari siano miglioramenti di salute, che le "prestazioni" sono solo prodotti intermedi, che l'efficienza è importante solo per la produzione di prestazioni efficaci. Oggi sembra assumere sempre maggiore rilievo il tema dell'equità, della capacità del sistema di essere egualmente efficace, indipendentemente dalle condizioni socio-economiche delle persone e delle popolazioni, e di contrastare le disuguaglianze di salute che le società e gli ambienti producono.

Il sistema sanitario non è un mercato "perfetto", ci troviamo di fronte ad una chiara asimmetria informativa, tra chi ha bisogno dell'intervento e chi ha il compito di offrirglielo; i cittadini non sono "clienti", cioè soggetti completamente in controllo delle scelte terapeutiche possibili. E' quindi difficile pensare che ci possa essere, al di là dell'efficacia teorica e di quella operativa, una "efficacia scelta", una valutazione soggettiva, individuale, caso per caso, dell'efficacia attesa di un trattamento. Questo non significa limitare la cosiddetta libertà di cura: il servizio sanitario nazionale deve offrire, in condizioni di efficienza e di equità, i trattamenti efficaci disponibili, nei limiti delle risorse che la società mette a disposizione della tutela della salute. La collettività deve esplicitamente definire quali livelli di assistenza garantire in modo solidaristico, con risorse collettive, ponendo costantemente attenzione alle dinamiche delle preferenze nella popolazione. Questo processo di scelta deve essere esplicito e trasparente; l'apparente e demagogica garanzia per tutti di qualunque tipo di trattamento, l'assenza di una dichiarazione esplicita di diritti tutelati creano le condizioni della disuguaglianza, laddove i forti riescono ad avere efficacia ed appropriatezza, i deboli prestazioni inefficaci, inappropriati e, spesso, dannosi.

Per altri trattamenti, quelli "della scelta", i cittadini singoli ed associati devono poter scegliere di destinare altre risorse, aggiuntive a quelle collettivamente definite, a trattamenti che "soggettivamente" possono essere giudicati "utili".

In conclusione, quindi, la valutazione di efficacia attraverso studi osservazionali deve svilupparsi nel SSN, non solo per documentare l'efficacia di trattamenti per i quali i RCT non sono disponibili o possibili, ma anche per identificare i fattori di produzione che modificano l'efficacia, per consentire una competizione tra servizi basata non sui ricavi, ma sugli esiti delle prestazioni, per migliorare l'equità del sistema. Efficacia ed equità sono cioè due valori inscindibili nel SSN.

BIBLIOGRAFIA

- Agabiti N., Ancona C., Tancioni V., Papini P., Arcà M., Forestiere F. & Perucci C.A. (2002). La valutazione degli esiti dell'assistenza ospedaliera in relazione ad infarto acuto del miocardio nel Lazio. *Annali di Igiene* 14, 1-11.
- Agabiti N., Ancona C., Forestiere F., Tancioni V., Papini P., Arcà M. & Perucci C.A. (2001). Volume di attività degli ospedali, offerta di procedure cardiache invasive e sopravvivenza in una coorte di pazienti ricoverati per infarto acuto del miocardio nel Lazio. 62° Congresso nazionale SIC, Roma 8-12 dicembre 2001.
- Altman D.G. & Bland M.J. (1999). Treatment allocation in controlled trial: why randomise? *British Medical Journal* 328, 1209.
- Ancona C., Agabiti N., Forastiere F., Arcà M., Fusco D., Ferro S. & Perucci C.A. (2000). Coronary artery bypass graft surgery: socioeconomic inequalities in access and in 30-day mortality. A population-based study in Rome, Italy. *Journal of Epidemiology and Community Health* 54(12), 930-935.
- Ancona C., Arcà M., Agabiti N., Saitto C., Tancioni V. & Perucci C.A. (submitted for publication). Differences in access to Coronary Care Unit among patients with Acute Myocardial Infarction in Rome. *British Medical Journal*.
- Benson K. & Hartz A.J. (2000). A comparison of observational studies and randomised controlled trials. *New England Journal of Medicine* 342, 1878-1886.
- Britton A., McKee M., Black N., McPherson K., Sanderson C. & Bain C. (1998). Choosing between randomised and non randomised studies: a systematic review. *Health Technology Assessment* 2, no. 13 (full text available at <<http://www.ncchta.org>>).
- Chalmers T.C., Celano P., Sacks H.S. & Smith H. Jr. (1983). Bias in treatment assignment in controlled clinical trials. *New England Journal of Medicine* 309, 1358-1361.
- Concato J., Shah N. & Horwitz R.I. (2000). Randomised, controlled trials, observational studies and the hierarchy of research design. *New England Journal of Medicine* 342, 1887-1892.
- Egger M., Davey Smith G. & O'Rourke K. (2001). Rationale, potentials, and promise of systematic reviews. In *Systematic Reviews in Health Care* (ed. M. Egger, G. Davey Smith and D.G. Altman), pp. 3-19. BMJ Books.
- Freiman J.A., Chalmers T.C., Smith H. & Kuebler R.R. (1992). The importance of beta, the type II error, and sample size in the desi-

- gn and interpretation of the randomised controlled trial. In *Medical Uses of Statistics*. (ed. J.C. Bailar and F. Mosteller), pp. 357-373. NEJM Books: Boston.
- Hulley S., Grady D., Bush T., Furberg C., Herrington D., Riggs B. & Vittinghoff E. (1998). Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Journal of American Medical Association* 280(7), 605-613.
- Ioannidis J.P.A., Haidich A.B., Pappa M., Pantazis N., Kokori S.I., Tektonidou M.G., Contopoulos-Ioannidis D.G. & Lau J. (2001). Comparison of evidence of treatment effects in randomised and non-randomized studies. *Journal of American Medical Association* 286(7), 821-830.
- Kunz R. & Oxman A. (1998). The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomised and non-randomised clinical trials. *British Medical Journal* 317, 1185-1190.
- MacLehose R.R., Reeves B.C., Harvey I.M., Sheldon T.A., Russell I.T. & Black A.M.S. (2000). A systematic review of comparison of the effects sizes derived from randomised controlled trials and non RCTs. *Health Technology Assessment* 4, no. 34 (full text available at <<http://www.ncchta.org>>).
- Materia E., Spadea T., Rossi L., Cesaroni G., Arcà M. & Perucci C.A. (1999). Diseguaglianze nell'assistenza sanitaria: ospedalizzazione e posizione socioeconomica a Roma. *Epidemiologia e Prevenzione* 23, 197-206.
- Materia E., Rossi L., Cacciani L., Baglio G., Cesaroni G., Arcà M. & Perucci C.A. (2002). Hysterectomy and socioeconomic position in Rome, Italy. *Journal of Epidemiology and Community Health* 56, 461-465.
- Rapiti E., Perucci C.A., Agabiti N., Ancona C., Arcà M., Di Lallo D., Forastiere F., Miceli M & Porta, D. (1999). Diseguaglianze socioeconomiche nell'efficacia dei trattamenti sanitari. Tre esempi nel Lazio. *Epidemiologia e Prevenzione* 23, 153-160.
- Rapiti E., Porta D., Forastiere F., Fusco D. & Perucci C.A. for the Lazio AIDS Surveillance Collaborative Group. (2000). Socioeconomic status and survival of people with AIDS before and after the introduction of the highly active antiretroviral therapy. *Epidemiology* 11, 496-501.
- Thornley B. & Adams C. (1998). Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *British Medical Journal* 317, 1181-1184.