

IL MEDICO E LA RICERCA CLINICA: TRA IL RISPETTO PER LE NORMATIVE E LA CURA PER IL PAZIENTE

Professione

CARLO DONATI

Federazione delle Società Medico-Scientifiche
Italiane (FISM), Milano

“One of the essential qualities of the clinician is interest in humanity, for the secret of the care of the patient is in caring for the patient”.

*F.W. Peabody, 1927*¹

“La cooperazione possibile in tutti i settori avrà bisogno innanzitutto di uomini umani”².

La frase conclusiva della prolusione di Alberto Malliani al Convegno “Un nuovo rapporto tra Medicina e Industria. Etica per una cooperazione possibile”, così significativa, pur nella sua semplicità, si ricollega idealmente alla citazione iniziale e coglie appieno lo spirito che deve improntare i rapporti tra medico e paziente nella ricerca applicata allo sviluppo clinico dei farmaci.

È noto che la ricerca clinica permette generalmente di offrire ai pazienti un approccio clinico aggiornato, assistenza di elevato livello, controlli medici ed esami diagnostici più frequenti e sofisticati e quindi, in sostanza, una “cura” generale più assidua ed efficiente.

Le sperimentazioni cliniche sono anche riconosciute come un ottimo strumento didattico per i giovani medici, purché venga sempre messo in evidenza che gli scopi della ricerca devono essere quelli di prevenire una malattia, migliorare una diagnosi o un trattamento, o migliorare la qualità della vita. Ogni professionista che si occupi di ricerca deve avere ben presente che gli interessi del paziente e l'avanzamento della medicina devono rappresentare gli obiettivi di primaria importanza nella conduzione di uno studio clinico.

Senza ricorrere alla storia dei codici e degli eventi che hanno portato alla stesura della Dichiarazione di Helsinki³, basti ricordare che il Codice Deontologico della FNOMCeO dedica tre articoli alla ricerca biomedica ed alla sperimentazione⁴ e che le norme internazionali di *Good Clinical Practice* (GCP), introdotte in Italia nel 1997⁵, dettano regole rigorose sulla conduzione della sperimentazione clinica, che è stata anche estesa alla medicina generale⁶.

Non mancano quindi le norme sulla ricerca clinica, che sono state emanate in epoche successive con lo scopo di proteggere il paziente, fornire una guida morale nei casi dubbi e standardizzare i processi.

Tuttavia, in qualche caso, si ha la sensazione che le regolamentazioni siano diventate un vincolo burocratico coercitivo e fine a se stesso, e che il medico venga orientato verso la raccolta di moduli e firme, richiedendogli grande attenzione per la compilazione delle schede di raccolta dati e per il controllo dei documenti essenziali, mentre nessuno controlla il suo livello di dialogo con il paziente. Lo scopo di questo articolo è di rivedere i valori che stanno alla base del rapporto medico-paziente, descrivere le particolarità che caratterizzano la sperimentazione clinica, delineando le deviazioni descritte in letteratura, e proporre delle soluzioni che riguardino sia gli sperimentatori sia i professionisti dell'industria farmaceutica. L'obiettivo è quello di tornare a dare il giusto peso al rapporto umano tra medico e paziente, soprattutto quando è il medico di famiglia ad essere coinvolto nella sperimentazione clinica.

IL RAPPORTO MEDICO-PAZIENTE

La ragione primaria che spinge un paziente a consultare il proprio medico è una “sofferenza”: può trattarsi di uno stato di malessere, magari anche solo di preoccupazione per i propri stili di vita, oppure di una sofferenza psicologica, fino ad arrivare alla malattia conclamata e al vero dolore fisico, che esige una soluzione immediata. In ogni caso, a livello più o meno inconscio, questa richiesta di aiuto è basata su un sentimento antico: la paura⁷.

In questo momento unico, in cui le due persone si incontrano, devono essere superati e dati per acquisiti i codici deontologici, la conoscenza ed il rispetto per le normative, la competenza scientifica: il paziente, in quel momento, esige dal suo medico un coinvolgimento paritetico, un dialogo umano rispettoso, un'intensa capacità di ascolto, un senso tangibile di solidarietà, un rispetto sincero per la sua autonomia. È quindi necessario che il medico che intende dedicarsi alla sperimentazione clinica sappia che

le attività derivanti dal suo ruolo di sperimentatore dovranno *aggiungersi* (e non certo sostituirsi) alle sue primarie responsabilità di medico curante. Come vedremo più avanti, invece, alcuni esempi anche recenti dimostrano che il medico-sperimentatore, a volte, può rischiare di perdere di vista quest'ottica, trattando il paziente da "soggetto" della sperimentazione.

D'altro canto, anche la figura del paziente si è molto evoluta negli anni, passando da una condizione di sudditanza nei confronti del medico allo stato attuale, in cui il paziente richiede un medico competente, che lo tratti con dignità e rispetto. Il paziente vuole capire la propria malattia e come essa potrà modificare la sua vita; chiede che il medico si interessi agli aspetti del dolore, del disturbo fisico, delle disabilità funzionali; cerca una relazione stretta e duratura, con un medico che si occupi di lui e di quello che succede anche nella sua famiglia. Sono state descritte le cinque qualità che dovrebbero caratterizzare in particolare il medico di famiglia: *integrità* (onestà, credibilità, affidabilità), *positività* (atteggiamento rassicurante attraverso i gesti e le parole), *mutualità* (partecipazione, apertura, scambio), *costanza* (presenza, tenacia, disponibilità), e *spiritualità* (una dimensione dell'essere che il medico dovrebbe possedere e che comunque deve sempre riconoscere e rispettare nel suo paziente)⁸.

La relazione tra medico e paziente è costante e dinamica al tempo stesso: è stata descritta come "un patto di cura tra un individuo che ha un bisogno, e la volontà di fidarsi, ed un altro individuo che ha la conoscenza ed il desiderio di rispondere". Oggi, lo stesso autore osserva che questa relazione comporta non solo una delicata interazione tra due esseri umani, ma anche l'utilizzazione di strumenti diagnostici di alta tecnologia, trattamenti medici innovativi, tecnologie avanzate⁹. Tra questi strumenti, anche Internet sta assumendo un'importanza enorme nell'autoregolazione della salute e nella crescita culturale del paziente. Nel corso della recente Conferenza Annuale del Forum per la Ricerca Biomedica¹⁰, è stato affermato che in Italia 14 milioni di persone navigano su Internet per una media di 1 ora al giorno. Confrontando questo dato con altre statistiche, che dicono che 6 milioni di italiani leggono i quotidiani in forma cartacea per 20 minuti al giorno, si evince che l'aggiornamento telematico è molto più ampio, ed è dimostrato che il 28% degli italiani fa ricerche sulla "salute" come primo argomento.

D'altra parte, l'emancipazione del paziente nei confronti della propria salute e del proprio medico è partita da molto lontano. Possiamo trovare un esempio illuminante di questi sentimenti già nelle prime righe dei *Self-Empowerment Principles* dettati a Denver dai malati di AIDS nel 1983: "Condanniamo i tentativi di etichettarci come *vittime*, un termine che implica la sconfitta, e siamo solo occasionalmente *pazienti*, un termine che implica passività, abbandono e dipendenza dalla cura degli altri. Siamo *persone con l'AIDS*"¹¹.

LO SCENARIO DI RIFERIMENTO

Questo processo non è che uno degli elementi dell'evoluzione generale della sanità, che ha interconnessioni sempre più strette con gli aspetti politici, economici e commerciali che hanno caratterizzato gli ultimi anni.

Queste considerazioni hanno spinto alcune grandi organizzazioni di medicina interna a pubblicare la Carta della Professionalità Medica¹²⁻¹³.

Il documento osserva che "i medici si sentono frustrati dai cambiamenti che, in quasi tutti i sistemi sanitari dei paesi industrializzati, mettono in pericolo la natura stessa e i valori della professionalità medica". Il medico si trova ad affrontare "l'esplosione tecnologica, i cambiamenti delle forze di mercato, i problemi legati all'erogazione dei servizi sanitari, il bioterrorismo e la globalizzazione", ma proprio in queste difficili circostanze occorre "riaffermare i principi e i valori fondamentali ed universali della professionalità, ideali che ogni medico deve perseguire".

La Carta suggerisce quindi tre principi fondamentali ed un insieme di responsabilità professionali che devono servire da guida forte e autorevole nell'esercizio della professione medica.

Se queste sono le pressioni avvertite dal medico, si può ben immaginare quali pressioni economiche condizionino l'industria farmaceutica, costretta in tutto il mondo tra forze di mercato incalzanti, servizi sanitari nazionali sempre più attenti al rimborso dei farmaci, agenzie regolatorie rigorose, ed associazioni di pazienti autorevoli e rappresentative.

Se si aggiunge che stime recenti hanno dimostrato che il costo totale per sviluppare un nuovo farmaco è di 897 milioni di dollari, si comprende come ciò abbia dato luogo ad una spinta commerciale imponente, che a volte ha richiamato anche l'attenzione della stampa a causa di pratiche ritenute eticamente poco corrette¹⁴⁻¹⁶.

I RIFLESSI SULLA RICERCA CLINICA

Lo scenario descritto fin qui può condizionare anche la ricerca clinica, soprattutto quando coinvolge il medico di famiglia?

La letteratura recente in proposito ha affrontato il problema in diverse occasioni, ed è interessante esaminare i risultati di queste pubblicazioni, alla luce delle considerazioni iniziali sul rapporto medico-paziente.

Jill Wechsler¹⁷, ad esempio, riferisce che negli Stati Uniti vi è una crescente preoccupazione per l'espandersi della ricerca, che coinvolge un numero sempre maggiore di sperimentatori. Essi dimostrano interesse e disponibilità a partecipare, ma spesso non hanno un'approfondita esperienza nelle regole e nelle pratiche della sperimentazione clinica, e ci si chiede se davvero riescano a rispettare le norme etiche, con particolare riferimento al consenso informato del paziente, concentrati come sono nel rispetto delle regole burocratiche.

Anche Louis Lasagna, uno dei più grandi esperti mondiali di medicina farmaceutica, ha ribadito recentemen-

te il ruolo centrale del medico nella spiegazione delle procedure dello studio clinico e la necessità di moduli di consenso informato realmente comprensibili per il paziente ¹⁸.

Molto significativo, inoltre, risulta un rapporto del *Department of Health and Human Services* degli Stati Uniti, pubblicato nel 2000, che mette in evidenza le difficoltà crescenti che si incontrano nel reclutamento dei pazienti per le sperimentazioni cliniche e stigmatizza le pratiche poco corrette riscontrate dagli ispettori, fornendo alcune linee guida di riferimento ^{19 20}.

Il rapporto descrive alcune pratiche che possono mettere potenzialmente a rischio l'indipendenza del medico ed il rispetto per i diritti del paziente:

- l'abitudine di offrire agli sperimentatori incentivi economici, o di altro tipo, per accelerare il reclutamento;
- la potenziale mancanza di obiettività che può sorgere quando lo sperimentatore è anche il medico curante del paziente;
- la ricerca di nuovi pazienti da altre fonti, come la segnalazione da parte di altri colleghi (che a volte vengono compensati per questa collaborazione) o l'uso di registri di malattie;
- la pubblicizzazione e promozione delle sperimentazioni cliniche.

Queste pratiche, osserva il rapporto, possono erodere la correttezza del consenso informato (sotto la pressione di reclutare nello studio nuovi pazienti), possono violare la confidenzialità dei dati sanitari del paziente (trasmissione di dati da un medico ad un altro o consultazione inappropriata di cartelle cliniche), e possono portare addirittura all'arruolamento di pazienti che non corrispondono pienamente ai criteri di inclusione ed esclusione descritti nel protocollo, pur di raggiungere il numero concordato e soddisfare lo sponsor della ricerca.

Il rapporto prosegue osservando che i Comitati Etici controllano queste pratiche solo in maniera marginale, limitandosi in genere all'approvazione iniziale del protocollo, senza poi seguire lo studio per tutto il suo corso.

Pur ammettendo alcune diversità dovute a culture ed abitudini differenti, è evidente come queste osservazioni possano essere trasferite anche alla recente realtà italiana, sollecitando quindi alla massima attenzione sia i componenti dei Comitati Etici che i medici che intendano proporsi come sperimentatori.

Le ispezioni condotte dalle Autorità Sanitarie sono una fonte di informazione preziosa, perché mettono in evidenza i problemi più comuni delle sperimentazioni e danno indicazioni su possibili pratiche cliniche poco corrette che ancora vengono adottate, a volte in maniera inconsapevole, a volte per negligenza o imperizia.

Wilsher ²¹ nota che, da un punto di vista *quantitativo*, le osservazioni più frequenti fatte dagli ispettori negli USA sono:

- consenso informato inadeguato (56%);
- mancato rispetto del protocollo sperimentale (27%);

- scarsa attenzione per la gestione del farmaco (23%);
- registri inadeguati (21%).

Ancora più significativa, però, è la valutazione *qualitativa* delle osservazioni degli ispettori, anche se riguardanti casi sporadici: si parla di visite mediche eseguite da collaboratori dello sperimentatore non qualificati; di sperimentatori principali coinvolti in troppe sperimentazioni contemporaneamente, e quindi poco preparati in ciascuna di esse; di mancanza di reazione alle osservazioni correttive del monitor incaricato di controllare il centro sperimentale; di consenso del paziente ottenuto dopo avere già eseguito alcuni esami iniziali necessari per la sperimentazione.

Come si vede, non si tratta certo di casi conclamati di frode: nella maggior parte dei casi si tratta di dimenticanze, di leggerezze, di inadempienze, che possono però gettare una luce negativa sull'attenzione del medico per i propri pazienti quando intende dedicarsi alla ricerca clinica.

PROPOSTE E CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Che cosa possiamo fare?

Innanzitutto, come accennato all'inizio, occorre che il medico, quando decide di partecipare ad uno studio clinico, non perda mai di vista il fatto che il suo paziente è soprattutto alla ricerca di assistenza e di assicurazione. La conoscenza ed il rispetto delle normative e delle regole di *Good Clinical Practice* sono fondamentali ed imprescindibili, ma non devono mai prendere il sopravvento sulla cura per il paziente, i cui interessi devono costituire l'obiettivo principale: se il medico ed il paziente, *insieme*, decidono che la partecipazione ad uno studio clinico è opportuna, allora il medico avrà svolto compiutamente il proprio dovere di *comunicazione* (non di mera informazione!), ed il paziente si sentirà rassicurato da un rapporto umano così rispettoso e disponibile. In questo modo, inoltre, il medico otterrà anche una migliore collaborazione nella sperimentazione, a tutto vantaggio dei risultati dello studio.

Le aspettative del paziente nei confronti del proprio medico, infatti, sono molto precise: un'inchiesta recente ha dimostrato che tra gli aspetti ritenuti "molto importanti" o "importanti" nel proprio rapporto con il Medico di Medicina Generale ve ne sono alcuni che sono molto pertinenti anche con la ricerca clinica ²²:

- garantire la massima riservatezza sulle informazioni riguardanti i pazienti (75%);
- partecipare regolarmente a corsi di aggiornamento (70%);
- utilizzare termini semplici e chiari per aiutare a comprendere le informazioni riguardanti la salute (56%);
- essere consapevole che è sempre necessario il consenso del paziente riguardo l'esecuzione di esami e terapie (66%).

Sarebbe anche opportuno che i Comitati Etici non si limitassero all'approvazione formale della scientificità e del-

l'eticità della sperimentazione prima del suo inizio, ma eseguissero anche dei controlli sporadici nel corso dello studio, eventualmente intervistando i pazienti, per valutare la loro consapevolezza circa la loro partecipazione alla sperimentazione ed il grado di interazione con lo sperimentatore.

I medici dovrebbero rifiutare qualsiasi incentivo mirato ad influenzare il loro giudizio sull'arruolamento di nuovi pazienti, considerandolo una potenziale minaccia per la loro indipendenza professionale.

D'altra parte, si dovrebbero studiare forme di partecipazione che permettano di ridurre il carico burocratico, che da un lato siano accettabili per le Autorità Sanitarie per garantire il rispetto dei pazienti, e dall'altro sollevino il medico dagli impegni più onerosi, permettendogli di dedicarsi con maggiore impegno al proprio ruolo clinico e scientifico.

In conclusione, i medici che si propongono come sperimentatori, così come quelli che lavorano nell'industria farmaceutica o nelle *Contract Research Organisations*, hanno delle chiare responsabilità morali. Devono possedere competenze tecniche e conoscenze scientifiche, ed hanno alcuni doveri burocratici. Allo stesso tempo, però, devono mantenere una visione olistica del paziente, assicurare la cura per una persona malata e preoccuparsi di rispettare l'essere umano che hanno di fronte.

In questo modo, la ricerca clinica potrà rappresentare una nuova opportunità per una medicina migliore.

Bibliografia

- ¹ Peabody FW. *The care of the patient*. JAMA 1927;88:877-82.
- ² Malliani A. *Introduzione al Convegno "Un nuovo rapporto tra Medicina e Industria. Etica per una cooperazione possibile"*. Milano, 19-20 giugno 2003.
- ³ Fluss S. *How the Declaration of Helsinki developed*. GCPj 1999;6:18-21.
- ⁴ FNOMCeO. *Codice Deontologico*. Artt. 45-47 (1998).
- ⁵ Decreto Ministeriale 15 luglio 1997. *Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali*. Suppl. Ordinario alla G.U. n. 191 del 18 agosto 1997.
- ⁶ Decreto Ministeriale 10 maggio 2001. *Sperimentazione clinica controllata in medicina generale ed in pediatria di libera scelta*. G.U. n. 139 del 18 giugno 2001.
- ⁷ Andreoli V. *Tavola Rotonda "Aspetti storico-culturali della prevenzione cerebrovascolare"*. 6° Congresso Nazionale SIPIC, Busto Arsizio, 30 gennaio 2003.
- ⁸ Earl Mgebroff A. *The physician-patient relationship. Perspectives after 40 years of family practice*. J Am Board Fam Pract 1998;11:417-9.
- ⁹ Magee M. *The evolution of the patient-physician relationship in the United States: emancipation, empowerment, and engagement*. Presented to the World Medical Association, WHO Assembly Meeting, Geneva, May 13, 2002 (www.positiveprofiles.com).
- ¹⁰ Conferenza Annuale Monitor Biomedico 2003. *Autoregolare la salute: regioni a confronto*. Forum per la Ricerca Biomedica, Roma, 3 luglio 2003.
- ¹¹ Women Alive. *The Denver Principles*. <http://www.thebody.com/wa/winter00/denver.html>
- ¹² ABIM Foundation, ACP-ASIM Foundation, European Federation of Internal Medicine. *Medical professionalism in the new millennium: a physician charter*. Lancet 2002;359:520-2.
- ¹³ Rossi A. *Da Ippocrate a Lancet. Carta della Professionalità Medica*. SIMG 2002;1:7-12.
- ¹⁴ Commentary. *Sponsorship, authorship, and accountability*. Lancet 2001;358:854-6.
- ¹⁵ Mackintosh A, Coles S. *How can pharma regain consumer confidence?* Scrip Magazine, December 2002:25-7.
- ¹⁶ Anonimo. *Pharma attacked by ex-NEJM editors*. SCRIP 2003;2813:14.
- ¹⁷ Wechsler J. *Fraud, abuse, and consent*. Appl Clin Trials, May 2002:28-30.
- ¹⁸ Lasagna L. *Informed consent revisited*. Scrip Magazine, March 2003:21.
- ¹⁹ Department of Health and Human Services - USA. Office of Inspector General. *Recruiting Human Subjects. Pressures in industry-sponsored clinical research*. June 2000. OEI-01-97-00195.
- ²⁰ Department of Health and Human Services - USA. Office of Inspector General. *Recruiting Human Subjects. Sample guidelines for practice*. June 2000. OEI-01-97-00196.
- ²¹ Wilsher CR. *A qualitative examination of FDA warning letters - What can we learn from GCP inspections?* Qual Assur J 2002;6:143-57.
- ²² De Francesco T. *La prima visita: le aspettative dei pazienti*. SIMG 2002;6/7:29-32.