

La polvere del marketing

lo sponsorship bias nella ricerca psichiatrica

G TIBALDI¹

Premessa

In questo terzo articolo di approfondimento sullo *sponsorship bias*, si vuole focalizzare l'attenzione su come la scelta del gruppo di controllo all'interno di uno studio clinico possa orientare il disegno dello studio in senso "favorevole". Ancora una volta l'ambito psichiatrico si presta ad approfondire tale analisi. **Nel caso dei neurolettici è abbastanza frequente che venga criticata la scelta di un gruppo di controllo che non riceve il miglior trattamento disponibile, ma semplicemente un placebo.** Si tenga conto, nel caso dei neurolettici gli studi clinici arruolano pazienti che attraversano una fase di scompenso psicotico acuto, in cui l'assenza di qualsiasi trattamento farmacologico sembrerebbe, già ad una prima osservazione, del tutto discutibile.

L'etica del confronto: quetiapina vs placebo

Lo studio scelto come esempio è uno degli studi che è stato realizzato per valutare l'efficacia della quetiapina fumarato, nella formulazione a rilascio prolungato¹. Nell'abstract dell'articolo, la metodologia è così sintetizzata: 327 pazienti con diagnosi di schizofrenia hanno avuto un cambiamento del farmaco e sono stati avviati al trattamento con quetiapina a rilascio prolungato per una fase di stabilizzazione di 16 settimane. I pazienti rimasti clinicamente stabili per quattro mesi sono stati randomizzati a due opzioni: 1. Dosi flessibili (400-800 mg/die) di quetiapina a rilascio prolungato o 2. Placebo. La durata massima di trattamento era di un anno.

Ciò significa, in pratica, che ai 197 pazienti (dei 327 iniziali) che sono stati randomizzati, sono state offerte due opzioni: **1.** La metà ha proseguito il trattamento con quetiapina fumarato, già iniziato da 16 settimane, con risultati clinicamente soddisfacenti (stabilizzazione); **2.** L'altra metà ha sospeso bruscamente il trattamento in corso (la fase di sospensione durava 4 giorni); il passaggio a placebo corrispondeva, in tutto e per tutto, ad una sospensione brusca e clinicamente insostenibile, del trattamento in corso.

Va segnalato che sono stati esclusi dallo studio clinico controllato i 130 pazienti (circa il 40%) che avevano interrotto, per qualsiasi causa, il trattamento con quetiapina nel corso delle 16 settimane precedenti la randomizzazione. La superiorità della quetiapina fumarato nella prevenzione delle ricadute nella schizofrenia viene quindi ad essere dimostrata grazie ad un campione di pazienti (197) che hanno risposto positivamente alla quetiapina: la metà di questi pazienti proseguì il trattamento cui ha già risposto positivamente in precedenza, mentre all'altra metà viene imposta una sospensione brusca del trattamento in corso. Il gruppo "placebo" va quindi più correttamente ridefinito come gruppo "sospensione brusca del neurolettico".

La letteratura sulla sospensione dei neurolettici cosa ci suggerisce?

Nel numero di marzo del 1995, una delle riviste più scientificamente credibili "Archives of General Psychiatry" ha pubblicato una breve serie di contributi sulla sospensione dei neurolettici.

I primi due articoli di questa serie^{2,3} rivedono i risultati di 66 studi già pubblicati fino a quel momento. Gilbert e collaboratori⁴ sintetizzano i risultati sottolineando che i tassi di ricaduta a 9 mesi in coloro che sospendono i neurolettici è del 53%, (mentre è del 16% per coloro che proseguono il trattamento) e concludono la loro analisi suggerendo che la strategia di sospensione migliore è sempre quella basata su una riduzione graduale delle dosi.

Baldessarini e Viguera⁴ hanno condotto una diversa analisi degli stessi 66 studi ed hanno messo in evidenza che quel 53% di soggetti che vanno incontro a ricadute è in realtà da suddividere in due sottogruppi, con percentuali di ricaduta molto diverse: il gruppo "sospensione brusca" (abrupt withdrawal) ed il gruppo "sospensione graduale" (gradual withdrawal). **Il rischio di ricaduta nel gruppo "sospensione brusca" è tre volte più elevato del rischio di ricaduta nel gruppo "sospensione graduale" (il cui rischio scende a livelli molto simili a quelli di coloro che proseguono il trattamento).** Viguera ha ripreso e sviluppato ulteriormente queste analisi in un secondo articolo, pubblicato due anni dopo nella stessa rivista⁴.

Alcuni autori hanno segnalato, sulla base di documentazione appartenente alla FDA, che le aziende farmaceutiche reclutano pazienti "acuti" per i propri studi clinici sui trattamenti farmacologici della schizofrenia proprio grazie al meccanismo della sospensione brusca dei neurolettici che i pazienti stanno assumendo. In questo modo possono avere, rapidamente, un buon numero di pazienti clinicamente instabili, che possono essere coinvolti nella successiva randomizzazione⁵.

La superiorità della quetiapina fumarato nella "prevenzione delle ricadute" nella schizofrenia è, quindi, quasi completamente riconducibile ad un disegno dello studio che confronta gli esiti del gruppo di pazienti che proseguono regolarmente la quetiapina fumarato con gli esiti di un gruppo di pazienti che vengono esposti ad una sospensione brusca del trattamento con neurolettici, avendo pertanto il rischio più elevato di ricaduta a breve termine.

Può forse sembrare ridondante ricordare, a questo punto, che gli autori dell'articolo sulla quetiapina fumarato sono otto: cinque sono dipendenti della AstraZeneca, uno è un consulente dell'AstraZeneca e gli altri due non riferiscono conflitti di interesse. L'azienda farmaceutica segnala di aver finanziato anche una consulente per la stesura dell'articolo. **Ci si chiede come questa strategia sia sfuggita ai vari comitati etici e comunque come questi abbiano reputato etico approvare un protocollo che prevede il confronto con placebo in una patologia grave quale la schizofrenia per la quale esistono vari trattamenti alternativi al farmaco in studio.**

1. Coordinatore scientifico Centro Studi e Ricerche in Psichiatria ASL TO2 Nord, Torino.

Bibliografia

1. Peuskens et al. *Psychiatry (Edgmont)* 2007; 4: 34-50.
2. Gilbert PL et al. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 173-188.
3. Baldessarini RJ et al. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 189-92.
4. Viguera AC et al. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 49-55.
5. Whitaker R. Basic Books, New York, 2002.