



Il Manuale di Clinica Pratica

Titolo	Ricerche bibliografiche e trasferibilità degli studi
Data	25 gennaio 2006 alle 22:12:00
Autore	R. Rossi

Ressa:

Può succedere che il mmg si trovi nella necessità di eseguire una ricerca bibliografica su un dato argomento. Come fare?

Rossi:

Di seguito ecco alcuni suggerimenti pratici di orientamento che si basano sulla mia esperienza personale e pertanto non hanno alcuna pretesa di completezza e di sistematicità.

Per prima cosa si può cercare sulla banca dati della Cochrane (www.cochrane.org) e su quella di Clinical Evidence (www.clinicalevidence.com). Quest'ultima è stata recentemente resa disponibile gratuitamente in versione cartacea a tutti i MMG italiani dal Ministero della Salute. In caso di ricerca negativa il passo successivo è quello di cercare una Linea Guida di buona qualità. Una collezione di linee guida si può reperire attraverso i links messi a disposizione dal Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze (GIMBE) al sito www.gimbe.org.

Ressa:

E se non riusciamo a trovare quello che ci interessa?

Rossi:

In caso non si raggiunga lo scopo si può tentare con una ricerca sulla banca dati di Medline attraverso Pub-Med (www.ncbi.nlm.nih.gov). La ricerca tramite Medline richiede però una buona conoscenza metodologia per non correre il rischio di ritrovarsi sommersi da moltissimi studi che non hanno nessuna rilevanza con il quesito posto.

Per ultimo si potrà ricercare l'argomento desiderato sfruttando i motori di ricerca delle principali riviste mediche. Le riviste mediche si distinguono in primarie (quelle che pubblicano lavori originali) e secondarie (quelle che pubblicano revisioni e commenti dei lavori pubblicati sulle riviste primarie).

Tra le riviste primarie ricordiamo: BMJ (<http://bmj.com>), Lancet (www.thelancet.com), New England Journal of Medicine (www.nejm.org), JAMA (<http://jama.ama-assn.org>).

Tra quelle secondarie particolarmente utili sono: Bandolier (www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/), Journal Watch (<http://general-medicine.jwatch.org>), Canadian Medical Association Journal (www.cmaj.ca) che però pubblica anche lavori originali, Australian Prescriber (www.australianprescriber.com), American Family Physicians Journal (www.aafp.org/afp.xml). Molto utile è anche la consultazione, gratuita, di Medscape (www.medscape.com) in cui si può trovare praticamente tutto. Ovviamente solo la pratica permetterà poi a ognuno di selezionare le fonti più utili per le proprie esigenze. La trasferibilità degli studi

Avvertenze.

Questo capitolo è abbastanza inconsueto in un manuale di Medicina. Chi non desidera approfondire l'argomento può benissimo saltare il capitolo.

Ressa:

Hai fatto bene a mettere questa avvertenza, mi sa che ben pochi leggeranno questo capitolo

Rossi:

Può darsi, eppure si tratta di nozioni che possono essere utili al medico per interpretare gli studi clinici.

Ressa:

Ti concedo non più di qualche pagina.

Rossi:

Vedrò di cavarmela in fretta.

Quando si analizza un trial si è soliti distinguere una validità interna ed una validità esterna.

La validità interna riguarda la qualità metodologica dello studio.

Il primo punto è la bontà della randomizzazione. Questo processo garantisce la perfetta confrontabilità dei due bracci.

Senza entrare in particolari tecnici bisogna in ogni modo considerare che una metodica di randomizzazione non

adeguata può portare a sovrastimare l'efficacia del trattamento. Il secondo punto da valutare è la qualità del mascheramento. Gli studi di solito possono essere in cieco semplice (solo il paziente non sa che tipo di trattamento sta facendo), cieco doppio (anche lo sperimentatore è mascherato), cieco triplo (se è mascherato anche il valutatore).

Anche la mancanza di cecità, o una cecità non adeguata, può portare a sovrastimare l'efficacia di un trattamento. Un terzo aspetto da considerare sono gli outcomes. Gli outcomes più importanti sono quelli clinici che vengono suddivisi in primari (per esempio il numero totale dei decessi o il numero degli infarti, ecc.) e secondari (outcomes clinici di minore importanza, per esempio numero dei ricoveri per scompenso cardiaco). Vi sono infine outcomes surrogati (cioè outcomes che si presume collegati ad eventi clinici, per esempio ipercolesterolemia), che sono meno significativi dal punto di vista clinico in quanto non è detto che ad un miglioramento dell'end-point surrogato corrisponda un beneficio clinico (vedi per altri particolari il capitolo sulla EBM). Ressa.

Ci sono altri punti da considerare?



Rossi:

Sì, la completezza e la qualità del follow-up. Il follow-up deve essere abbastanza lungo rispetto all'end-point che ci si propone di valutare (per esempio se si vuol valutare l'efficacia di un farmaco antipertensivo nel ridurre la frequenza di eventi cardiovascolari è necessario prevedere un follow-up di qualche anno altrimenti i benefici del trattamento potrebbero non essere evidenti).

Inoltre bisogna stabilire se l'analisi dei dati è stata fatta secondo l'intenzione a trattare (cioè valutando i pazienti in base al gruppo cui erano stati destinati) oppure per protocollo (valutando i pazienti in base al trattamento effettivamente assunto) e quanti sono i pazienti persi al follow-up. Per esempio nello studio ISIS 2 (che valutava l'efficacia dell'aspirina nell'infarto) più di un quarto dei pazienti era persa al successivo follow-up. In questi casi, secondo alcuni autori, bisognerebbe considerare i drop-outs nel gruppo in trattamento come deceduti e quelli del gruppo controllo come viventi. Se si applica tale approccio (troppo drastico?), i benefici dell'aspirina scompaiono. Da ultimo la validità interna di un trial deve considerare la numerosità del campione. Solo una numerosità adeguata del campione permette allo studio di avere una certa potenza statistica. Tralasciamo altri aspetti importanti ma estremamente tecnici come per esempio la misclassificazione degli end-point, di cui accenneremo comunque nei capitoli sugli screening oncologici.

Ressa:

Mi sembra tutto comprensibile a parte la faccenda della "intenzione a trattare". Non ci ho capito nulla!

Rossi:

Troppo lungo da spiegare. Ti basti sapere che uno studio in cui l'analisi dei dati non è stata fatta con questo metodo può essere fuorviante.

Ressa:

Parlavi anche della validità esterna... Ma, dico io, non si possono usare termini più comprensibili? Rossi:

Porta pazienza, in fin dei conti quando hai fatto l'università hai dovuto sorbirti e mandare a memoria ben altri paroloni. La validità esterna di un trial prende in considerazione alcuni aspetti che vedremo subito e inoltre la trasferibilità dei risultati alla pratica clinica.

Un primo punto riguarda i criteri di arruolamento, cioè le caratteristiche dei pazienti inclusi nello studio e di quelli esclusi. Spesso gli studi escludono gli anziani con pluripatologie, mentre le donne tendono ad essere meno rappresentate. Per esempio l'esclusione di pazienti più gravi o con determinate patologie può portare a selezionare una popolazione che non corrisponde a quella che vediamo nella pratica di tutti i giorni.

Ressa:

Per esempio?

Rossi:

Negli studi sull'efficacia dei beta-bloccanti nello scompenso cardiaco è stata dimostrata una efficacia di questi farmaci nella riduzione della mortalità. Tuttavia gli studi escludevano pazienti anziani (in genere con età > 65 anni), quelli con comorbidità associata, quelli con valori di creatinina > 2,5-3 mg/dL, mentre i pazienti con fibrillazione atriale erano poco rappresentati. Inoltre in tutti gli studi erano arruolati solo pazienti con frazione di eiezione inferiore al 40% (quindi affetti dal cosiddetto scompenso da disfunzione sistolica) ed erano esclusi pazienti con scompenso ma frazione di eiezione conservata (cosiddetto scompenso da disfunzione diastolica) che invece rappresentano circa il 40% dei pazienti visti nella pratica. Questo limita la trasferibilità pratica dei risultati degli studi sui beta-bloccanti nello scompenso cardiaco. In genere, poi, anche la compliance ottenuta negli studi sperimentali è maggiore rispetto a quella ottenuta nella pratica giornaliera (i pazienti che accettano di partecipare ai trials sono pazienti più motivati).

Un altro punto da considerare è il contesto in cui lo studio è stato realizzato. Così se un RCT viene realizzato in centri di ricerca universitaria è probabile che i pazienti siano sottoposti a follow-up ed accertamenti più intensivi rispetto a quanto avviene normalmente. Al contrario studi portati a termine sul territorio da medici di famiglia rispecchiano più compiutamente la realtà clinica di ogni giorno.

Ressa:

Un altro esempio non farebbe male... Rossi:

I due studi canadesi sullo screening mammografico, in cui non c'è stata una riduzione della mortalità nel gruppo screenato (vedi capitolo sullo screening mammografico), sono stati accusati di aver coinvolto centri radiologici con qualità inferiore rispetto agli altri studi e questo avrebbe portato a una riduzione di efficacia dello screening. Ma questo, eventualmente, dimostra che non è detto che quanto si ottiene negli RCT sia poi tout court raggiungibile nella pratica di tutti i giorni. Il contesto in cui viene effettuato lo studio è importante anche nei trials chirurgici, in cui possono essere riportati risultati migliori se sono coinvolti operatori ad elevata professionalità. Per esempio uno studio ha dimostrato che le complicanze post-prostatectomia sono meno frequenti se ad operare è un chirurgo con esperienza che fa molti interventi, anche se opera in un piccolo ospedale, piuttosto che un chirurgo con meno esperienza che opera in un ospedale più importante.

Un altro elemento che condiziona la trasferibilità di un trial è la caratteristica degli interventi. Per esempio nel gruppo di controllo può essere effettuato un trattamento placebo oppure la cosiddetta "usual care" o ancora un trattamento di riferimento.

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia dei triptani nella crisi emicranica, ma spesso il gruppo di controllo assumeva placebo. Negli studi in cui i triptani sono stati confrontati con farmaci alternativi (paracetamolo o FANS) la differenza tra i due trattamenti non è risultata così eclatante come viene spesso immaginato.

Anche il tipo di intervento effettuato nel gruppo in trattamento attivo va attentamente esaminato. Per esempio nello studio HOPE è stato dimostrato un beneficio del ramipril in soggetti a rischio cardiovascolare, anche non ipertesi. Tuttavia bisogna considerare che nello studio venivano usati 10 mg/die di ramipril, mentre è esperienza comune osservare, nella pratica di tutti i giorni, la prescrizione del farmaco a dosaggi inferiori.



Ressa:

Speriamo che non ci sia ancora molto, sono sfinito...Rossi:

Ormai manca poco.

Nel valutare la validità interna di uno studio e la sua trasferibilità bisogna considerare i risultati e la loro interpretazione. Per esempio, una volta stabilito che un risultato è significativo statisticamente il nostro lavoro non è terminato.

Dobbiamo stabilire se esso ha una qualche rilevanza clinica. I due concetti, significatività statistica e clinica, non necessariamente coincidono e se stabilire la prima è semplice, valutare la seconda lo è meno.

Un esempio ci farà comprendere meglio: supponiamo un RCT in cui vengono arruolati 40.000 pazienti, 20.000 trattati con il farmaco "X" e 20.000 con il farmaco "Y". L'end-point dello studio era la comparsa di scompenso cardiaco che aveva reso necessario il ricovero. Dopo un follow-up di 5 anni si ebbero 15 ricoveri per scompenso cardiaco nel gruppo "X" e 30 ricoveri nel gruppo "Y". Si può correttamente dire che il farmaco "X" riduce il rischio di scompenso del 50% e che il dato è significativo dal punto di vista statistico. Ma qual è l'impatto clinico? Se si calcola l'NNT (cioè il numero di pazienti che dobbiamo trattare per evitare un evento) notiamo che è necessario trattare 1333 pazienti per ben 5 anni per evitare un ricovero da scompenso cardiaco. In altre parole trattiamo inutilmente 1332 pazienti, che non riceveranno nessun beneficio dalla terapia mentre saranno esposti alla possibile comparsa di effetti collaterali potenzialmente gravi. Come si può vedere significatività statistica non vuol dire automaticamente studio clinico importante. Un esempio reale di quanto detto si può trovare negli studi sulle statine. Esaminiamo due di questi studi e prenderemo confidenza con il metodo che si può usare per valutare l'efficacia di un intervento farmacologico. Nello studio denominato 4S (studio di prevenzione secondaria) dopo 5 anni di trattamento con una statina di soggetti con cardiopatia ischemica si ebbero 8,2 decessi ogni 100 pazienti nel gruppo statina e 11,5 nel gruppo placebo. Si ottenne un NNT di 30. Nello studio WOSCOPS (studio di prevenzione primaria), dopo 4,9 anni di trattamento si ebbero 3,2 decessi ogni 100 pazienti nel gruppo statina e 4,1 nel gruppo placebo. Si ottenne un NNT di 111. L'esame di questi dati permette di affermare che, pur avendosi un beneficio in entrambi gli studi, la terapia è molto più efficace in prevenzione secondaria perché si trattano meno soggetti per evitare un evento: in caso di risorse economiche limitate è ovvio che la precedenza venga data al trattamento dei pazienti a rischio più elevato perché il rapporto costi/benefici è più favorevole.

Ressa:

Ma uno studio non dovrebbe valutare anche il bilancio tra rischi e benefici del trattamento?Rossi:

Sì, dovrebbe.

Il rapporto tra i benefici ottenuti dal trattamento e i rischi di possibili eventi avversi/collaterali è un punto importantissimo. Solo il bilancio attento di questi due fattori dovrebbe dire se il risultato, magari molto significativo dal punto di vista statistico, è clinicamente importante.

Purtroppo gli studi sperimentali, per quanto ben disegnati, con ampia casistica, e di lunga durata, spesso non riescono a fornire dati di questo tipo perché gli effetti collaterali non sono molto frequenti e quindi si potranno evidenziare solo con sorveglianza post-marketing oppure perché per essere evidenziati necessitano di molte decine di migliaia di pazienti arruolati o ancora semplicemente perché i ricercatori si sono limitati ad analizzare solo i benefici del trattamento (anche se ciò avviene sempre più raramente).

Per citare un esempio si veda lo studio VIGOR in cui il rofecoxib venne paragonato al naprossene: ogni 1000 pazienti trattati si ebbero 4 ulcere complicate con il rofecoxib e 9 con il naprossene, ma nello stesso tempo si verificarono 4 infarti del miocardio con rofecoxib e 1 con il naprossene non selettivo. In pratica trattando 1000 pazienti con il rofecoxib evito 5 ulcere complicate a scapito di 3 infarti del miocardio in più. Qual è l'importanza clinica del beneficio ottenuto sul versante gastrico? Ovviamente non vi è una risposta giusta o sbagliata, perché ciascuno darà maggior valore alle ulcere evitate o agli infarti in più. Citiamo questo esempio solo per sottolineare quanto sia difficile talora giudicare i risultati di un trial [**].

Un altro esempio clamoroso è quello dello studio WHI sulla terapia ormonale: a fronte di una riduzione statisticamente significativa del rischio fratturativo del 24% e del rischio di cancro del colon del 37% la TOS produceva in questo storico RCT un aumento altrettanto significativo del rischio di tumori mammari, infarti miocardici, ictus ed embolie polmonari, tanto che i ricercatori ritennero di interromperlo anticipatamente perché i benefici erano inferiori ai rischi: ogni anno per 10.000 donne trattate si avevano 19 eventi avversi in più con la TOS. Potrebbe sembrare un aumento del rischio molto piccolo, ma tenendo conto che la terapia viene proposta a donne sane, ogni cautela è d'obbligo.

Ressa:

Adesso però ti tolgo la parola d'imperio, lo spazio che ti avevo concesso è esaurito!

[**] - Poco dopo la stesura di queste note il rofecoxib è stato ritirato dal commercio perché l'analisi dei dati di uno studio in corso dimostrava l'eccesso di eventi avversi cardiovascolari con l'uso del farmaco.