

# COME SI INTERPRETA UN TRIAL CLINICO: UN APPROCCIO PERSONALE

*S. Savonitto*

**Prima Divisione di Cardiologia,  
Dipartimento Cardiologico “Angelo De Gasperis”  
Ospedale Niguarda Ca’ Granda, Milano.**

La nostra capacità di curare le malattie cardiovascolari è progredita in misura spettacolare negli ultimi trent’anni del ventesimo secolo <sup>1</sup>. Secondo i dati forniti dal National Center for Health Statistics americano, tra il 1970 e il 2000 l’aspettativa di vita è cresciuta di sei anni, fino ad un’incredibile media di 2.4 mesi per anno: due terzi di questo aumento sono attribuibili a riduzione della mortalità cardiovascolare <sup>2,36</sup>. L’utilizzo sistematico della sperimentazione clinica controllata ha permesso di selezionare terapie innovative e di scartare ipotesi che non hanno retto alla prova dei fatti. Chi può ricordare che cosa fossero vent’anni fa l’epidemiologia intraospedaliera, la gestione e la prognosi dell’infarto miocardico acuto e le paragona alla pratica clinica attuale, ha una chiara rappresentazione di questo processo, che ha portato a ridurre la mortalità ospedaliera dal 30% degli anni ’60 all’attuale 10%.

Le sperimentazioni cliniche controllate (Randomised Clinical Trials, RCT) non sono l’unico strumento per acquisire evidenza di efficacia terapeutica, ma certamente il più affidabile, quello maggiormente in grado di evitare o, per definizione, controllare fonti di bias prevedibili o ignote al momento della pianificazione dello studio. Altre fonti d’informazione, quali analisi retrospettive, registri prospettici, studi caso-controllo, case-series e altro, possono suggerire, ma difficilmente provare con sicurezza, la bontà delle strategie terapeutiche. Laddove i singoli RCT non hanno potenza sufficiente a rispondere in maniera adeguata ad uno specifico quesito clinico, le revisioni sistematiche e le meta-analisi possono produrre informazioni relativamente solide.

Scopo di questo breve testo non è discutere il valore relativo dei diversi strumenti di investigazione clinica, ma di offrire uno strumento interpretativo, necessariamente molto personale, dei RCT. L’esercizio di interpretare la validità dei trial prima della pubblicazione viene (o dovrebbe essere) compiuto dai revisori delle riviste scientifiche e, successivamente, dagli estensori delle Linee Guida. Tuttavia, poiché è innegabilmente frequente il conflitto d’interessi

nei processi di pubblicazione della ricerca ed estensione delle Linee Guida, è meglio che ogni medico cerchi di farsi un'idea propria dei dati su cui basare la pratica clinica.

### **Un esercizio clinico molto specifico**

Contrariamente a quanto viene spesso affermato, l'interpretazione di un trial richiede una competenza clinica specifica ed elevata, e non semplicemente la conoscenza della metodologia di ricerca clinica. L'interpretazione di trial su farmaci richiede un'approfondita conoscenza della farmacologia clinica. L'analisi di trial di strategia richiede idee chiare sull'epidemiologia e la storia naturale della patologia studiata. In assenza di queste basi, è difficile valutare la bontà dell'ipotesi sperimentale. Per queste considerazioni, è mia personale opinione che non esistono veri esperti di trial clinici, ma clinici esperti e documentati sui propri campi di conoscenza specifica. Anche i pochi "trialist" puri, per raggiungere l'eccellenza si autoconfinano in una materia clinica delimitata.

L'esperienza clinica specifica è necessaria innanzitutto per giudicare la portata significativa o marginale dei risultati di uno studio. Pur rimanendo all'interno della pratica cardiologica, un esperto di infarto miocardico non ha necessariamente le competenze per valutare la validità e l'innovatività di una nuova metodica di pacing, di una nuova strategia cardiocirurgica, o anche solo di un nuovo farmaco per la prevenzione delle recidive di fibrillazione atriale. La superficialità di valutazione è ovviamente maggiore quando si legge un trial al di fuori del proprio campo di competenza: immaginiamo un cardiologo alle prese con uno studio di terapia antibiotica, oncologica o dell'asma bronchiale. È per questo motivo che la collaborazione tra esperti clinici e produttori di farmaci e device non può essere guardata solo con diffidenza, ma anche e soprattutto come una reale e ineludibile necessità.

### **Analizzare i risultati del trial**

La struttura standardizzata della quasi totalità degli articoli scientifici aiuta nella lettura del lavoro. Tale struttura, riassunta dall'acronimo IMRAD (Introduction, Methods, Results And Discussion) è generalmente anticipata nell'Abstract ("strutturato") e per lo meno aiuta a capire quali erano gli scopi dello studio, quale è l'endpoint primario, quali sono i risultati principali. La reale difficoltà sta nel valutare:

- la rilevanza clinica della domanda,
- la metodologia di studio,
- l'interpretazione dei risultati.

Sono questi i punti per cui l'interpretazione di un RCT e, soprattutto, la trasferibilità dei suoi risultati nella pratica clinica risulta un esercizio clinico complesso. Nella parte che segue ripercorrerò la struttura IMRAD di un manoscritto ponendo in evidenza gli aspetti problematici nell'interpretazione, servendomi di qualche esempio, necessariamente nel mio campo specifico d'interesse. A monte di tutto, già il titolo del manoscritto seleziona i nostri campi d'interesse, giudicando a priori la nostra capacità d'interpretazione.

## **Introduzione**

In questa sezione, nei limiti delle poche righe imposte dalla rivista, gli autori cercano di spiegare al lettore la rilevanza clinica del proprio esperimento. Essi ripassano per il lettore le evidenze disponibili ed enunciano la domanda alla quale cercano di rispondere. Nel leggere l'Introduzione, il lettore esperto va a controllare quanto solido sia il ragionamento alla base dello studio, in genere verificando le voci bibliografiche riportate dagli autori: esse dovrebbero essere le fondamenta del trial, e dovrebbero essere vagliate con cura dai revisori, il che purtroppo non sempre avviene. Un esempio per tutti: nell'introduzione del manoscritto pubblicato sul *New England Journal of Medicine* che riporta i risultati dello studio ISAR REACT 3, di confronto tra bivalirudina ed eparina non frazionata come anticoagulanti durante procedura di angioplastica in pazienti stabili <sup>4</sup>, l'autore recita: "Pretreatment with 300 to 600 mg of clopidogrel increasingly is used before PCI because of mounting evidence that it improves outcomes", citando come referenze le voci bibliografiche 3-8 reperibili nella bibliografia dell'articolo, a cui rimando. Tuttavia, nessuna delle voci bibliografiche citate è un RCT di clopidogrel verso placebo o controllo, bensì studi in cui il farmaco viene usato come background therapy, e solo due delle sei referenze ha a che fare con pazienti stabili, mentre le altre si riferiscono a sindromi coronariche acute: l'unico studio controllato in pazienti stabili, lo studio CREDO <sup>5</sup>, non viene citato. Se il lettore non conosce bene l'argomento, non si accorge di questa deriva dell'informazione.

## **Metodi**

La lettura di questa sezione di un lavoro sperimentale richiede competenza clinica specifica, per valutare molti aspetti critici.

*La definizione della casistica:* questa definisce il milieu dello studio e predice l'incidenza dell'outcome clinico. Se sto leggendo un manoscritto in cui si parla di pazienti stabili sottoposti ad angioplastica coronarica, mi aspetterò un'incidenza di infarto procedurale (ma vedi le definizioni più sotto!) del 4%, di morte cardiovascolare a un anno inferiore a 1%, di successivo infarto a un anno dell'1-2%. Numeri che si discostino di molto da questi presuppongono che la popolazione studiata abbia un'abnorme prevalenza di pazienti diabetici o con insufficienza renale grave o di età molto avanzata: tutte caratteristiche che possono essere controllate sia tra le caratteristiche di inclusione che tra le caratteristiche basali riportate nei risultati (in genere, nella prima tabella). Incidenze molto diverse mi attendo in pazienti con sindrome coronarica acuta, ma anche qui, con variabilità attesa in relazione alla precisa definizione della popolazione: ad esempio, nello STEMI mi aspetterò una mortalità ad un anno intorno al 15-18% nella popolazione globale dei pazienti ospedalizzati (che include pazienti non sottoposti a terapia ripercussiva, pazienti trattati con fibrinolisi e pazienti trattati con angioplastica), ma solo del 5-6% tra quelli sottoposti ad angioplastica primaria.

*La delimitazione della sindrome clinica:* è importante riconoscere con precisione il campo di applicazione dei risultati che si andranno a leggere. Lo studio PCI-CLARITY <sup>6</sup> ha inequivocabilmente dimostrato che la somministrazione di clopidogrel a pazienti con STEMI trattati con fibrinolisi e successivamente sottoposti ad angioplastica, riduce il rischio di morte e infarto nel fol-

low-up. Tuttavia, i pazienti per cui si programmava una coronarografia prima delle 48 ore successive all'arruolamento e i pazienti di età >75 anni erano esclusi, tanto che la mediana del tempo tra la somministrazione di clopidogrel e l'esecuzione di angioplastica risultava 3.5 giorni e l'età media della popolazione era 57 anni. Lo studio COMMIT <sup>7</sup> ha valutato in 45.000 pazienti cinesi l'effetto di clopidogrel alla dose di 75 mg/die (senza l'abituale dose di carico) in aggiunta ad aspirina in pazienti con infarto miocardico entro 24 ore dall'inizio dei sintomi. I pazienti candidati ad angioplastica primaria erano esclusi, e solo il 50% venivano trattati con trombolisi, caratteristiche non paragonabili alle modalità d'impiego nella pratica clinica contemporanea. Se il lettore si rende conto di queste caratteristiche della popolazione e dell'assetto clinico, non può accettare questi studi (gli unici controllati da placebo) come base di evidenza per la raccomandazione di somministrare clopidogrel a tutti i pazienti con STEMI prima di eseguire angioplastica primaria (Grado 1A). Questa mancanza di evidenza è stata finalmente riconosciuta (Grading 1C) dal più recente aggiornamento delle Linee Guida ACC/AHA sulla terapia dello STEMI <sup>8</sup>.

*La scelta del gruppo di confronto:* l'efficacia/tollerabilità della terapia sperimentale viene confrontata con un placebo (quando si vuole valutare il valore aggiunto di una nuova terapia rispetto alla terapia standard) o allo standard terapeutico ottimale (quando si vuole valutare la nuova terapia in alternativa a quelle esistenti). Nel leggere questa parte del lavoro bisogna conoscere con precisione quale sia lo standard terapeutico. Ad esempio, nel sopraccitato studio ISAR REACT 3 <sup>4</sup>, l'impiego di bivalirudina al posto di eparina non frazionata durante angioplastica coronarica in pazienti stabili ha ridotto drasticamente il rischio di sanguinamento procedurale. Tuttavia, il lettore esperto nota che la dose standard di bivalirudina (molto ben delineata in studi di fase 2) è stata confrontata con una dose di eparina non frazionata di 140U/kg somministrata in bolo prima della procedura, dose circa doppia di quella comunemente impiegata nella pratica clinica (circa 70U/kg, max 5000U), soprattutto in pazienti stabili: tale dose di eparina è andata sviluppandosi progressivamente negli ultimi 15 anni a seguito di trial clinici e dell'esperienza accumulata con l'impiego combinato di potenti antagonisti piastrinici e fibrinolitici. Le dimostrazioni di una chiara relazione tra la dose di eparina e rischio di sanguinamento sono molteplici. È importante notare che tutti i confronti tra bivalirudina ed eparina non frazionata (quest'ultima per lo più in associazione con anti GPIIb/IIIa) in sala di emodinamica sono stati condotti nelle stesse condizioni di sbilanciamento verso dosi notoriamente eccessive di eparina non frazionata <sup>9-11</sup> (Tabella I), con la prevedibile elevata incidenza di sanguinamento nei gruppi di controllo. Il successivo studio ISAR REACT 3A (in realtà un terzo braccio aggiunto dopo il completamento di ISAR REACT 3) ha valutato l'incidenza di sanguinamento impiegando eparina non frazionata alla dose di 100U/Kg prima della procedura: e in effetti, questa incidenza di sanguinamento è risultata sovrapponibile a quella del braccio bivalirudina <sup>9</sup>.

*La scelta e le definizioni dell'endpoint.* Lo scopo principale dei RCT è selezionare strategie terapeutiche che migliorino la prognosi dei pazienti attraverso un migliore rapporto tra efficacia e tollerabilità rispetto alle terapie esistenti. Pochi trial si propongono l'endpoint finale di ridurre la mortalità cardiovascolare, mentre la gran maggioranza hanno endpoint compositi o "surrogati". Mentre la mortalità cardiovascolare, e ancor più quella totale, sono fa-

Tabella I - Dosi di eparina non frazionata impiegate negli studi di confronto con bivalirudina durante angioplastica coronarica.

Studio	Dose eparina	TCA Tempo di coag. attivato	Pratica clinica
ISAR REACT 3 <sup>4</sup>	140 U/kg		70 U/kg
ISAR REACT 3A <sup>9</sup>	100 U/kg		70 U/kg
REPLACE-2 <sup>10</sup>		320 sec with GPIIb/IIIa	200-250 sec
HORIZONS <sup>11</sup>		310 sec with GPIIb/IIIa	200-250 sec

cilmente definibili, gli eventi “surrogati”, che spesso compongono l’endpoint composito, sono soggetti a definizioni molto variabili, e prima ancora a studi che verifichino la relazione tra l’evento “surrogato” e la successiva mortalità. In pratica, valuto l’effetto del mio intervento su un evento più ravvicinato e più frequente della mortalità, perché è stato preventivamente dimostrato che i soggetti colpiti da quell’evento andranno successivamente incontro a morte con una probabilità maggiore rispetto a quelli non colpiti. Ovviamente, dovrebbe anche essere individuato un plausibile nesso causale tra l’evento surrogato e la morte successiva. La discussione sulla scelta dell’endpoint fatale, composito o surrogato appartiene a un’epoca o a patologie ad elevata incidenza di mortalità. Nell’interpretare la maggior parte dei trial contemporanei è importante avere presenti le definizioni dei principali endpoint “surrogati”: tra questi, i più frequentemente utilizzati sono l’infarto miocardico e il sanguinamento spontaneo o procedurale, eventi la cui incidenza è estremamente variabile in base alla definizione impiegata. Nel caso dei sanguinamenti, l’incidenza può variare da 0.5% a 10% in relazione alla condizione clinica (trombolisi nello STEMI, PCI in pazienti instabili o stabili, bypass aortocoronarico) e alla definizione usata: si veda ad esempio la tabella II, relativa alle incidenze di sanguinamento nello studio HORIZONS<sup>11</sup>.

Tabella II - Incidenze di sanguinamenti a 30 giorni nello studio HORIZONS AMI (ref 11).

	UFH + GP IIb/IIIa (N=1802)	Bivalirudin (N=1800)	P Value
Protocol Major, non CABG	8.3%	4.9%	<0.0001
Protocol Major, All	10.8%	6.8%	<0.0001
Protocol Minor	15.4%	8.6%	<0.0001
Blood transfusion	3.5%	2.1%	0.009
TIMI Major	5.0%	3.1%	0.002
TIMI Minor	4.6%	2.8%	0.006
TIMI Major or Minor	9.6%	5.9%	<0.0001
GUSTO LT or Severe	0.6%	0.4%	0.49
GUSTO Moderate	5.0%	3.1%	0.002
GUSTO LT or Sev or Mod	5.6%	3.5%	0.002

Legenda: endpoint primario dello studio. CABG: coronary artery bypass grafting. LT: life-threatening. GUSTO, TIMI: scale di riferimento per sanguinamenti (vedi testo). UFH + GPIIb/IIIa: associazione di eparina non frazionata e inibitori della glicoproteina IIb/IIIa. Protocol major, minor: fa riferimento alla scala di sanguinamento originale impiegata nello studio HORIZONS AMI.

Nel caso vengano utilizzate le trasfusioni come indice di gravità del sanguinamento, si dovrà considerare la diversa soglia per le indicazioni a trasfusione utilizzate negli USA rispetto all'Europa (incidenza circa doppia di trasfusioni negli USA). Nel caso di chirurgia non cardiaca, le definizioni di sanguinamento sono alquanto aleatorie, riflettendo la grande varietà di tipologie della chirurgia non cardiaca. Similmente, nel confrontare le incidenze di infarto spontaneo o procedurale, bisognerà valutare quale definizione di infarto hanno impiegato gli sperimentatori tra le numerose disponibili: nella tabella III del manoscritto originale dello studio ICTUS<sup>12</sup> vengono riportate le incidenze di infarto utilizzando diverse soglie di elevazione di CKMB, dimostrando che la sostanza del risultato non cambia.

*Analisi statistica.* Come regola generale, l'analisi statistica di un RCT è semplice e deve utilizzare metodi di facile comprensione. Da questo punto di vista, le riviste più importanti pretendono una stretta aderenza al piano statistico originale e non accettano facilmente escamotage nel caso di failure dell'analisi primaria<sup>13</sup>. Decisamente più complesse, e spesso fantasiose, sono le analisi che cercano di proporre inferenza da studi osservazionali, come le "propensity score analyses", spesso contraddette da successivi studi ad hoc<sup>14</sup>. Un minimo di conoscenza dei metodi statistici è necessario per valutare correttamente le analisi di sopravvivenza al di fuori della stretta analisi di mortalità: nel caso di endpoint compositi, tutto ciò che non è morte, ma compone l'endpoint, maschera un eventuale successivo decesso del paziente, o il ripetersi di eventi anche gravi, in quanto i dati successivi al primo evento vengono eliminati ("censored"). In questo caso, occorrerà cercare nelle tabelle dei risultati per lo meno il totale dei decessi, con risultati a volte sorprendenti<sup>15</sup>. Più informative, da questo punto di vista, sono le analisi "gerarchiche" in cui, pur mantenendo l'endpoint composito, per l'analisi di "sopravvivenza" conta solo l'evento più grave verificatosi nel periodo d'osservazione.

### **Risultati**

Se il lettore ha chiara l'ipotesi sperimentale, le strategie a confronto e le definizioni, la lettura dei risultati dovrebbe essere agevole, soprattutto se si tratta di riviste importanti, che seguono un approccio ben standardizzato. Negli ultimi anni, la figura 1 del manoscritto di un RCT è spesso costituita da una flow-chart che riporta la genesi della popolazione in studio, mostrando il numero di pazienti entrati in screening, quelli esclusi per vari motivi e quelli effettivamente randomizzati. Sfortunatamente, queste flow-chart vanno prese con beneficio d'inventario, dato che i criteri e la consecutività dell'immissione in screening sono estremamente variabili da Centro a Centro: se non si considerano questi limiti, queste flow-chart vengono spesso utilizzate allo scopo di demolire l'affidabilità dei risultati di un RCT, evidenziando l'alta quota di pazienti esclusi<sup>16</sup>.

L'analisi della popolazione (generalmente tabella I) e delle procedure seguite nello studio (generalmente tabella II) permette di valutare il livello di rischio e la confrontabilità con altri trial e registri che più fedelmente riflettono la pratica clinica. A questo scopo, il lettore esperto si sarà costruito, almeno mentalmente, tabelle di confronto simili a quella riportata nella tabella IIIa. Similmente, l'incidenza generale di eventi nello studio in esame andrà confrontata in parallelo con quella di studi simili, come illustrato nella tabella IIIb.

Esempio di tabelle di riferimento per l'incidenza di eventi o procedure:

Tabella IIIa - Incidenza di angiografia e rivascolarizzazione nelle NSTEMACS.

Anno	Studio	Tipologia	N	Angio (%)	Rivasc (%)	PTCA (%)	BPAC (%)
1996	GUSTO IIB	RCT	8011	57	33	20	13
1998	PRISM	RCT	3232	62	38	21	17
1998	PRISM PLUS	RCT	1915	90	54	31	23
1998	PURSUIT	RCT	9461	59	38	24	14
1999	PARAGON B	RCT	5225	65	42	27	15
2000	GUSTO IV ACS	RCT	7800	48	30	19	11
1994	TIMI IIIB	RCT	740*	98	61	38	25
1998	VANQWISH**	RCT	462*	96	44	23	21
1999	FRISC II	RCT	1222*	98	71	40	31
2000	TACTICS	RCT	1100*	97	60	41	19
1998	OASIS REGISTRY	registro	7987	32	13	8	5
2000	ENACT	registro	1431	41	23	23	-
2000	AI-CARE2	registro	589	43	20	15	5
2001	BLITZ-1**	registro	580	43	17	15	2
2002	ROSAI-2	registro	1581	73	54	41	13

\* solo braccio invasivo - \*\* solo NSTEMI

Tabella IIIb - Incidenza di morte, infarto e rivascolarizzazione a 30 giorni nelle NSTEMACS.

Anno	Studio	N	Morte (%)	IMA* (%)	Morte/IMA (%)	Rivasc. (%)
1996	GUSTO IIB	8011	3.9	6.4	9.1	33
1996	FRISC (40 days)	1506	3.0	9.7	10.7	16
1997	FRISC (45 days)	1482	2.4	6.8	8.3	20
1997	ESSENCE	3171	3.6	5.3	7.7	32
1998	PRISM	3232	3.6	4.3	7.1	38
1998	PRISM PLUS	1915	4.5	9.2	11.9	54
1998	PURSUIT	9461	3.7	10.5	13.4*	38
2000	PARAGON B	5225	3.3	9.8	11.5	42
2000	GUSTO IV ACS	7800	3.9	10.0	13.0*	31
2000	TACTICS	2200	1.6	5.8	7.0	40
2002	ROSAI-2	1581	3.4	5.8	9.2	54

\* IMA definito come CKMB >2 x limite superiore di norma

Alla fine di queste analisi, sarà più agevole l'interpretazione dell'analisi primaria del RCT, in quanto sarà possibile confrontare l'incidenza di eventi del gruppo di controllo con quella della letteratura di trial e registri, e valutare l'entità del beneficio osservata con il trattamento sperimentale nello studio attuale.

### **Effetto generale e analisi di sottogruppo**

Quando si progetta uno studio, si ha in mente uno scopo ("endpoint")

principale, per dimostrare/escludere il quale si dimensiona lo studio in base a una differenza attesa tra il trattamento sperimentale ed il controllo. In base a questo scopo, si seleziona la popolazione da studiare. L'analisi principale viene poi eseguita su tutta la popolazione arruolata, secondo quanto denunciato nei metodi. Tuttavia, è comune (e clinicamente rilevante) valutare se l'effetto osservato nella popolazione generale dello studio sia simile, maggiore o minore in sottogruppi clinici di rilievo (per età, sesso, caratteristiche di rischio). Vent'anni fa, in un articolo estremamente didattico <sup>17</sup>, Yusuf et al hanno giustamente teorizzato che nell'interpretazione dei risultati di sottogruppo risultano probabili e accettabili differenze nella dimensione (maggiore in un sottogruppo, minore in un altro), ma non nella direzione (positivo verso negativo) dell'effetto principale. Questi concetti sono stati ripresi in numerosi altri lavori <sup>18-20</sup>. Nello stesso articolo, Yusuf et al differenziano tra *proper subgroups* suddivisi in relazione alle caratteristiche basali (prerandomizzazione) e *improper subgroups*, suddivisi in base a caratteristiche sviluppatesi post-randomizzazione. Nella presentazione dei dati del recente studio CURRENT-OASIS <sup>7</sup> <sup>13</sup>, l'applicazione di questi principi è stata tuttavia disattesa dagli stessi autori. In pazienti con sindrome coronarica acuta, la doppia dose di clopidogrel (600 + 150 mg) aveva un effetto neutro rispetto alla dose standard (300 + 75 mg) sull'endpoint primario di morte, infarto e stroke a 30 giorni (4.2% vs 4.4%; hazard ratio 0.94; I.C. 95%, 0.83 to 1.06; P = 0.30), con un rischio di sanguinamento significativamente maggiore (2.5% vs 2.0%; hazard ratio, 1.24; I.C. 95%, 1.05 to 1.46; P = 0.01). Nella figura 3 del manoscritto principale <sup>13</sup> viene riportata l'analisi di sottogruppi di interesse clinico, con una significativa (p=0.03) eterogeneità di effetto tra i 17263 pazienti sottoposti a PCI (primary endpoint 3.9 vs 4.5%, HR 0.85, P=0.04), e i 7327 non sottoposti a PCI (primary endpoint 4.9 vs 4.3, HR 1.14, P=0.22). Da notare che l'effetto positivo della doppia dose osservato nei pazienti sottoposti a PCI (HR 0.85) è pressoché simmetrico rispetto a quello negativo nei pazienti non trattati con PCI (HR 1.14): il differente livello di significatività statistica dipende dalla numerosità più che doppia del sottogruppo sottoposto a PCI. Da notare inoltre che il fatto di essere sottoposti a PCI è chiaramente una variabile post-randomizzazione: tuttavia, i dati dell'analisi post-hoc di questo *improper subgroup* sono stati pubblicati su "Lancet" separatamente dal "main paper", pressoché in contemporanea con il manoscritto principale <sup>21</sup>, generando un'evidenza spuria, ancorché plausibile, sull'impiego della doppia dose di clopidogrel in pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti a PCI. La differenza è sostanziale rispetto all'analisi per sottogruppi dello studio PLATO <sup>22</sup>, in cui i pazienti sono stati suddivisi in base all'*intended treatment* (terapia farmacologica vs rivascolarizzazione) prima della randomizzazione: quest'ultimo, secondo Yusuf <sup>17</sup>, sarebbe un *proper subgrouping*.

### Discussione

I revisori fanno, in genere, pochi commenti sulla discussione di un manoscritto, limitandosi a verificare che le conclusioni tratte dagli autori siano in linea con i dati e con l'analisi primaria. Una discussione ben fatta da parte di autori esperti nella propria materia è spesso grande fonte di apprendimento. Spesso rappresenta il succo dell'esperienza maturata con un lungo lavoro. Dopo la fatica di analizzare il trial, il lettore può mettersi comodo e ripercorrere

con gli autori l'ipotesi iniziale, l'assetto sperimentale e i risultati dello studio. Una discussione centrata sull'ipotesi principale, in cui un limitato numero di analisi di sottogruppo con ragionevole base biologica serve a stimolare un'interpretazione calata nella realtà clinica, può aiutare il lettore a capire meglio dati esposti in maniera nuda nella sezione dei risultati. Un'enfaticizzazione eccessiva di dati di sottogruppo può essere invece fuorviante e andrebbe sempre rivalutata con studi ad hoc.

### Un trial, molti manoscritti

L'analisi di un trial spesso non termina con il manoscritto principale. I trial più importanti e complessi, specie se con risultati positivi, hanno una sequela di manoscritti minori che chiariscono aspetti non secondari. A volte, e lodevolmente, anche trial "negativi" hanno analisi successive alla prima che aiutano a interpretare i risultati: un esempio utile è quello dello studio CHARISMA<sup>23</sup>. I risultati principali di questo importante studio, che ha confrontato aspirina con clopidogrel più aspirina in pazienti non acuti, sono stati pubblicati sul "New England Journal of Medicine" nel 2006, mostrando che la duplice terapia antiaggregante non è benefica se applicata in maniera non selettiva a pazienti con fattori di rischio o aterosclerosi sintomatica. Nelle analisi di sottogruppo era ragionevolmente evidente l'interpretazione secondaria di una migliore tipizzazione dei pazienti da candidare a doppia antiaggregazione. Le analisi pubblicate nel 2007 sul "Journal of the American College of Cardiology"<sup>24</sup> e su "European Heart Journal"<sup>25</sup> mostravano un beneficio significativo in pazienti con precedenti eventi cardiovascolari, ma un significativo aumento di mortalità in quelli senza precedenti eventi cardiovascolari. L'analisi pubblicata nel 2010 su "Circulation"<sup>26</sup> svelava infine che il variabile rapporto rischio/beneficio era verosimilmente da attribuirsi all'eccesso di rischio emorragico che, in prevenzione primaria, era tale addirittura da sovvertire l'effetto della modesta riduzione di eventi ischemici. Quest'ultimo esempio dimostra la necessità di un prolungato attaccamento alla materia per tenere traccia delle informazioni derivate da un trial. Nell'ambiente clinico-scientifico attuale, questo lavoro da "reader's digest" viene comunemente compiuto dagli estensori delle Linee Guida di Pratica Clinica. Alcuni principi generali utili all'interpretazione dei RCT sono riassunti nella tabella IV.

*Tabella IV* - Alcuni principi interpretativi dei RCT. Modificato da ref 18.

1. L'effetto del trattamento è modesto (riduzioni di rischio <25% sono rare).
2. Le integrazioni qualitative sono rare, quelle quantitative frequenti.
3. Bersagli non voluti sono comuni.
4. Le interazioni sono imprevedibili.
5. Gli effetti a lungo termine vanno valutati.
6. Effetti di classe sono da verificare.
7. La maggior parte delle terapie produce un misto di effetti utili e dannosi.
8. La maggior parte delle terapie non fa risparmiare denaro, ma può avere un valore incrementale favorevole dal punto di vista economico.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Braunwald E.* Shattuck lecture - Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns and opportunities. *N Engl J Med* 1997; 337:1360-69
- 2) *Hunink MG, Goldman L, Tosteson AN, et al.* The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980-1990: the effect of secular trends in risk factors and treatment. *JAMA* 1997; 277:535-542
- 3) *Lenfant C.* Shattuck lecture - Clinical research to clinical practice: lost in translation? *N Engl J Med* 2003; 349:868-874
- 4) *Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, et al.* Bivalirudin versus Unfractionated Heparin during Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med* 2008; 359:688-696
- 5) *Steinhuyl SR, Berger PB, Mann JT III, et al.* Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2411-20
- 6) *Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al.* Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005; 294:1224-32
- 7) *COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group.* Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1607-21
- 8) *Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al.* 2009 Focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; 120:2271-2306
- 9) *Schulz S, Mehilli J, Neumann FJ, et al.* ISAR-REACT 3A: a study of reduced dose on unfractionated heparin in biomarker negative patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2010; 31:2482-91
- 10) *Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al.* Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003; 289:853-863
- 11) *Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al.* Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358:2218-30
- 12) *de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al.* Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005; 353:1095-1104
- 13) *The CURRENT-OASIS 7 Investigators.* Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010; 363:930-942
- 14) *DeMaria AN.* Lies, damned lies and statistics. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1430-31
- 15) *Nissen SE.* Cardiovascular Outcomes in Randomized Trials. Should Time to First Event for "Hard" End Points Remain the Standard Approach? *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:2363-65
- 16) *Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al.* Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 35:1503-16
- 17) *Yusuf S, Wittes J, Probstfield J, Tyroler HA.* Analysis and interpretation of treatment effect in subgroups of patients in randomised clinical trials. *JAMA* 1991; 266:93-98
- 18) *Califf RM, DeMets DL.* Principles From Clinical Trials Relevant to Clinical Practice. Parts I-II. *Circulation* 2002; 106:1015-21;1172-75
- 19) *Oxman AD, Guyatt GH.* A consumer's guide to subgroup analyses. *Ann Intern Med* 1992; 116:78-84

- 20) *Assmann SF, Pocock SJ, Enos LE, Kasten LE.* Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials. *Lancet* 2000; 355:1064-69
- 21) *Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. on behalf of the CURRENT-OASIS 7 trial investigators.* Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010; 376:1233-43
- 22) *Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045-57
- 23) *Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al, for the CHARISMA Investigators.* Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354:1706-17
- 24) *Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al for the CHARISMA Investigators.* Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1982-88
- 25) *Wang TH, Bhatt DL, Fox KAA, et al for the CHARISMA Investigators.* An analysis of mortality rates with dual-antiplatelet therapy in the primary prevention population of the CHARISMA trial. *Eur Heart J* 2007; 28:2200-07
- 26) *Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, et al for the CHARISMA Investigators.* Bleeding Complications With Dual Antiplatelet Therapy Among Patients With Stable Vascular Disease or Risk Factors for Vascular Disease. Results From the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) Trial. *Circulation* 2010; 121:2575-83