

Ricerche cliniche, metanalisi, linee-guida: a chi credere?

In questo numero del BIF, la rubrica "Dalla Ricerca alla Pratica Clinica" ospita un articolo un po' differente da quelli che solitamente vengono trattati in questa sede. Non viene infatti approfondito uno studio specifico ritenuto particolarmente utile per la pratica clinica, ma viene affrontato il tema, più generale, di come si possa individuare la tipologia di fonti di informazione più idonea, attendibile e fruibile per orientare il comportamento terapeutico o diagnostico dei professionisti della salute. Questo articolo può rappresentare quindi un utile contributo per favorire il trasferimento dei risultati dalla ricerca alla pratica clinica.

Introduzione

La produzione scientifica sta aumentando in modo vertiginoso. Ogni anno vengono pubblicate migliaia di ricerche cliniche, alcune delle quali forniscono contributi più o meno sostanziali per modificare il comportamento diagnostico o terapeutico. Data la mole di materiale di aggiornamento, che spesso fornisce risultati parzialmente o totalmente discordanti dai risultati delle ricerche precedenti, a metà degli anni '80, è stato proposto un metodo statistico per combinare in modo appropriato i risultati di ricerche condotte

sullo stesso argomento: la metanalisi. Anche questo strumento di sintesi si è rivelato inadeguato a descrivere la complessità delle scelte che si pongono ogni giorno al clinico, anche perché spesso il medico si trova a dover assumere decisioni senza il supporto di prove valide: le ricerche non risolvono tutti i problemi che si incontrano nella pratica quotidiana e riguardano pazienti altamente selezionati, spesso dissimili da coloro che affollano gli ambulatori e le corsie.

Negli anni successivi vennero costituiti gruppi di esperti con il compito di valutare e

soppesare i risultati delle singole ricerche e delle metanalisi, con lo scopo di fornire ai medici linee-guida di comportamento. Molti gruppi hanno deciso di sintetizzare le raccomandazioni in base a due criteri: il grado della raccomandazione e il livello di evidenza (box 1). Impiantare un defibrillatore a un paziente che ha avuto una sincope dovuta a una tachicardia ventricolare viene definita come una raccomandazione di grado 1 con livello di evidenza A, dal momento che sono disponibili dati sostanzialmente concordanti provenienti da numerose ricerche. La prescrizione dei

Box 1

CLASSIFICAZIONE UTILIZZATA NELLE LINEE-GUIDA IN BASE AL GRADO DI RACCOMANDAZIONE E AL LIVELLO DI EVIDENZA

Grado di raccomandazione

Classe I: condizione per la quale ci sono prove scientifiche e/o un generale consenso sull'utilità ed efficacia di una procedura o di un trattamento.

Classe II: condizione per la quale le prove scientifiche e/o le opinioni degli esperti sono divergenti per quanto riguarda l'utilità/efficacia di una procedura o di un trattamento.

- Classe IIa: il peso delle prove scientifiche o delle opinioni è a favore dell'utilità e dell'efficacia.

- Classe IIb: sulla base delle prove scientifiche o delle opinioni l'utilità e l'efficacia sono meno sicure.

Classe III: condizione per la quale ci sono prove e/o un generale consenso che la procedura o il trattamento non sono utili o efficaci e in alcuni casi potrebbero essere dannosi.

Livello di evidenza

Livello A: i dati sono ricavati da alcuni trial controllati e randomizzati o da metanalisi.

Livello B: i dati sono ricavati da un solo trial controllato e randomizzato o da ricerche non randomizzate.

Livello C: raccomandazione basata solo sul consenso degli esperti o su trattamenti giudicati standard.

Da *Circulation* 2005; 112: e154-e235¹⁶.

diuretici nei pazienti con scompenso, non essendo sostenuta da una serie di ricerche nelle quali si dimostra che tale trattamento riduca la mortalità o migliori in modo quantificabile la qualità della vita, viene definita come una raccomandazione di grado 1 con livello di evidenza C.

All'inizio degli anni '90, nell'era dell'ottimismo dell'Evidence-Based Medicine, i cultori di questo nuovo paradigma della pratica clinica ritenevano che ogni medico dovesse cercare le migliori prove pubblicate in letteratura, per affrontare ogni caso clinico sulla base di un'adeguata base scientifica. Negli anni successivi, definiti "dell'innocenza", gli stessi cultori, rendendosi conto che sarebbe stato irrealistico chiedere a tutti i medici di leggere le ricerche originali e valutarle criticamente, hanno proposto un modello di aggiornamento basato sulla lettura di pubblicazioni di tipo secondario, nelle quali i risultati delle singole ricerche erano in qualche modo pre-digeriti da un esperto.

Con il supporto di metanalisi e linee-guida il compito di un adeguato aggiornamento è del tutto risolto? Abbiamo ridotto la complessità della malattia e dei trattamenti a un numero, ottenuto con una metanalisi, nel quale vengono sintetizzati plurimi risultati, e a una serie di raccomandazioni sintetizzate in linee-guida elaborate dagli esperti della materia. Purtroppo la variabilità delle malattie e dei pazienti non ci consente di applicare automaticamente una sorta di ricettario valido per tutte le circostanze. In un certo senso, la valutazione critica si è spostata dalla valutazione di una ricerca alla valutazione di una metana-

lisi o di una linea-guida. Infatti, ci accorgiamo che grandi trial possono smentire i risultati di precedenti metanalisi o rendere non più attuali le linee-guida. Allora, quando si verifica questa discrepanza, a chi dobbiamo credere?

Trial contro trial

In una recente indagine¹ Ioannidis ha preso in considerazione 45 importanti ricerche cliniche randomizzate e controllate, nelle quali era stata dimostrata l'efficacia di un trattamento. I risultati di 7 di queste ricerche (16%) erano stati contraddetti da una successiva ricerca e i risultati di altre 27 (60%) erano stati invece confermati da una ricerca successiva. Per le restanti 11 (24%) non erano state svolte ulteriori ricerche sullo stesso argomento e quei risultati non erano stati né confermati né contraddetti. Ciò significa che complessivamente il 40% dei risultati di una ricerca o non viene sottoposto a una successiva verifica o viene contraddetto, e che un sesto dei risultati viene smentito negli anni successivi.

Paradossalmente i medici potrebbero tendere a incorporare nella pratica clinica i risultati ottenuti nell'ultima ricerca, nella convinzione che siano migliori dei risultati delle ricerche precedenti e senza tenere conto delle conoscenze scientifiche fino a quel momento accumulate. Nel 1999 vennero pubblicati i risultati dello studio RALES² nel quale si dimostrò che i pazienti con scompenso cardiaco in fase avanzata, trattati con 25 mg di spironolattone, avevano una mortalità inferiore (35%) rispetto a quelli trattati con placebo (46%). Qualche anno dopo alcuni ricercatori canadesi³

hanno potuto osservare che, prima della pubblicazione dei risultati di quella ricerca, la percentuale di pazienti in trattamento con spironolattone era di 34 su 1000 e dopo è salita a 149 per 1000. Nel frattempo il tasso di ricoveri per iperpotassiemia è passato da 2,4 a 11 per 1000 con un parallelo aumento della mortalità per iperpotassiemia dallo 0,3 al 2 per 1000.

Trial contro metanalisi

Le metanalisi hanno proprio lo scopo di condensare risultati ottenuti in ricerche diverse, condotte sullo stesso argomento, e di fornire una sintesi anche quando i risultati sono diffusi fra loro. Rimane però il dubbio se le metanalisi possano essere considerate una sorta di giudizio finale sull'efficacia di un trattamento, una sorta di conclusione inappellabile che non richiede ulteriori verifiche. LeLorier et al.⁴ hanno messo a confronto 19 metanalisi con 12 ricerche cliniche randomizzate e controllate, condotte successivamente. Secondo gli autori, nel 32% dei casi la metanalisi avrebbe consentito di adottare un trattamento rivelatosi inefficace in una ricerca successiva. Per esempio, nel 1988 Yusuf et al.⁵ pubblicarono i risultati di una metanalisi sulle ricerche fino a quel momento condotte e dimostrarono una riduzione della mortalità del 50% nei pazienti con infarto miocardico trattati con nitroglicerina. Nel 1994 vennero pubblicati i risultati dello studio GISSI-3⁶ su 43.047 pazienti: la mortalità era risultata del tutto sovrapponibile tra il gruppo di pazienti trattati con nitroglicerina e quelli trattati con placebo, smentendo in modo inequivocabile la conclusione

della precedente metanalisi. All'opposto, dall'indagine si ricava che il 25% delle metanalisi avrebbe escluso l'uso di un trattamento risultato invece efficace in una successiva ricerca. Per esempio, nel 1990 e 1992 vennero pubblicate due metanalisi^{7,8} nelle quali venivano prese in considerazione tutte le ricerche condotte con farmaci ipolipemizzanti in pazienti con pregresso infarto miocardico. Entrambe giunsero alla conclusione che la terapia ipolipemizzante non era in grado di ridurre il rischio di morte. Nel 1994 vennero pubblicati i risultati dello studio 4S⁹ nel quale si dimostrò che la mortalità si era ridotta dall'11,5% nei pazienti trattati con placebo all'8,2% in quelli trattati con simvastatina. Secondo DerSimonian e Levine¹⁰, quando si osserva un'ampia variabilità tra i risultati di varie ricerche, sarebbe opportuno prendere in considerazione le variabili che potrebbero spiegare le discrepanze osservate.

La comunità cardiologica internazionale fa risalire al 1986 la dimostrazione che la trombolisi è efficace nel ridurre la mortalità nei pazienti con infarto miocardico acuto, in seguito alla pubblicazione dei risultati dello studio GISSI¹¹. Qualche anno dopo Lau et al.¹² provarono a eseguire una metanalisi cumulativa su tutte le ricerche condotte con farmaci trombolitici, rifacendo i calcoli per ogni nuovo articolo comparso sull'argomento, a partire dal primo pubblicato nel 1959 su una casistica di 23 pazienti. In tal modo, gli autori furono in grado di dimostrare che con la metanalisi eseguita in seguito alla pubblicazione della ricerca condotta nel 1973 (13 anni prima del GISSI) in letteratura erano disponibili dati sufficienti per dimostrare l'efficacia della streptochinasi. Sulla

base della loro valutazione lo studio GISSI, sebbene avesse arruolato un gran numero di pazienti, non era stato in grado di modificare i risultati disponibili fino a quel momento a favore della trombolisi.

Trial contro linee-guida

Come abbiamo detto, le linee-guida dovrebbero rappresentare la summa delle prove scientifiche, inglobate con le competenze degli esperti: una sintesi ragionata delle conoscenze disponibili.

Purtroppo le linee-guida soffrono di 5 importanti limitazioni.

- 1. La tempestività.** Esiste un certo lasso di tempo tra la valutazione della letteratura pubblicata su un argomento, il dibattito tra gli esperti, la condivisione delle conclusioni, la stesura del testo, il confronto con revisori esterni e la pubblicazione su una rivista. Talvolta quando una linea-guida viene resa nota è già superata da una o più ricerche pubblicate nel frattempo. Non è d'altronde pensabile che gruppi di esperti si riuniscano e aggiornino le linee-guida ogniqualvolta viene pubblicata una nuova ricerca. Il *National Cholesterol Education Program* ha pubblicato la prima linea-guida nel 1988, la seconda versione nel 1993, la terza nel 2001 e tre anni dopo un aggiornamento a quest'ultima. Le tre versioni delle linee-guida per il trattamento dello scompenso cronico da parte dell'American Heart Association e dell'American College of Cardiology sono rispettivamente del 1995, 2001 e 2005.
- 2. L'indipendenza.** Gli esperti che vengono chiamati a stilare le linee-guida hanno di solito rilevanti interessi economici e commerciali con le industrie che producono farmaci e dispositivi di cui si deve raccomandare l'uso. Molti di loro possiedono azioni (ovvero otterranno profitti da una maggiore commercializzazione di un prodotto farmaceutico o di un device), altri sono consulenti delle industrie o ricevono semplicemente pagamenti per conferenze, articoli, ricerche. Nel box 2 sono riportati i rapporti con le industrie dichiarati dagli estensori delle linee-guida per il trattamento delle dislipidemie, pubblicati nel 2004. Nessuno mette in dubbio le loro competenze né la loro onestà. Sorge però il dubbio che i loro giudizi e le loro raccomandazioni in qualche modo possano essere stati influenzati dagli interessi economici e dai vantaggi personali. Quando vennero stilate dall'American Heart Association le linee-guida sul trattamento dell'ictus, l'esperto che non fu d'accordo a considerare la trombolisi come un trattamento altamente raccomandato (Classe I) fu costretto a dimettersi e la sua posizione di cautela non venne presa in considerazione né comunicata ai lettori¹³. A proposito della stesura di linee-guida, in un documento ufficiale dell'European Society of Cardiology viene esplicitamente affermato: "ci si aspetta che le linee-guida siano obiettive, imparziali e indipendenti. Il finanziamento, ottenuto da industrie che possono trarre beneficio economico dalle raccomandazio-

Box 2

**ELENCO DELLE INTERAZIONI ECONOMICHE E COMMERCIALI DEGLI ESPERTI CHE HANNO STILATO LE LINEE-GUIDA SUL TRATTAMENTO IPOLIPEMIZZANTE:
IMPLICATION OF RECENT CLINICAL TRIALS FOR THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM ADULT TREATMENT PANEL III. CIRCULATION 2004; 110: 227-39**

- Dr. Grundy has received **honoraria** from Merck, Pfizer, Sankyo, Bayer, Merck/Schering-Plough, Kos, Abbott, Bristol-Myers Squibb, and AstraZeneca; he has received **research grants** from Merck, Abbott, and Glaxo Smith Kline.
- Dr. Cleeman has **no financial** relationships to disclose.
- Dr. Bairey Merz has received lecture **honoraria** from Pfizer, Merck, and Kos; she has served as a **consultant** for Pfizer, Bayer, and EHC (Merck); she has received **unrestricted institutional grants** for Continuing Medical Education from Pfizer, Procter & Gamble, Novartis, Wyeth, AstraZeneca, and Bristol-Myers Squibb Medical Imaging; she has received a **research grant** from Merck; she has **stock** in Boston Scientific, IVAX, Eli Lilly, Medtronic, Johnson & Johnson, SCIPIE Insurance, ATS Medical, and Biosite.
- Dr. Brewer has received **honoraria** from AstraZeneca, Pfizer, Lipid Sciences, Merck, Merck/Schering-Plough, Fournier, Tularik, Esperion, and Novartis; he has served as a **consultant** for AstraZeneca, Pfizer, Lipid Sciences, Merck, Merck Schering-Plough, Fournier, Tularik, Sankyo, and Novartis.
- Dr. Clark has received **honoraria** for educational presentations from Abbott, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Merck, and Pfizer; he has received **grant/research support** from Abbott, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Merck, and Pfizer.
- Dr. Hunninghake has received **honoraria** for consulting and speakers bureau from AstraZeneca, Merck, Merck/Schering-Plough, and Pfizer, and for consulting from Kos; he has received **research grants** from AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Kos, Merck, Merck/Schering-Plough, Novartis, and Pfizer.
- Dr. Pasternak has served as a **speaker** for Pfizer, Merck, Merck/Schering-Plough, Takeda, Kos, BMS-Sanofi, and Novartis; he has served as a **consultant** for Merck, Merck/Schering-Plough, Sanofi, Pfizer Health Solutions, Johnson & Johnson-Merck, and AstraZeneca.
- Dr. Smith has received institutional **research support** from Merck; he has **stock** in Medtronic and Johnson & Johnson.
- Dr. Stone has received **honoraria** for educational lectures from Abbott, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Kos, Merck, Merck/Schering-Plough, Novartis, Pfizer, Reliant, and Sankyo; he has served as a **consultant** for Abbott, Merck, Merck/Schering-Plough, Pfizer, and Reliant.

ni, minaccia di compromettere tale oggettività. Dati i vantaggi che possono trarre le industrie, la neutralità è indispensabile¹⁴.

3. L'interpretazione. Nonostante le linee-guida vengano elaborate da esperti che consultano le stesse fonti bibliografiche, può capitare che forniscano giudizi non del tutto sovrapponibili. Nel 2005 sono state pubblicate le linee-guida per la diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco dall'European Society of Cardiology (ESC)¹⁵ e dall'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)¹⁶. Per esempio, la raccomandazione per l'aggiunta degli antagonisti dell'angiotensina II agli ACE-inibitori viene considerata di classe IIa nelle linee-guida dell'ESC e di classe IIb in quella dell'ACC/AHA. Diverge anche il giudizio sull'indicazione all'impianto di

un pace-maker resincronizzante che "può essere preso in considerazione in pazienti con ridotta frazione di eiezione" secondo le linee-guida dell'ESC e "dovrebbe essere impiantato nei pazienti con frazione di eiezione inferiore o uguale a 35%" secondo quelle dell'ACC/AHA.

4. Le comorbilità. Gli estensori delle linee-guida sono focalizzati al trattamento dei pazienti con patologie di loro competenza e forniscono giudizi come se il paziente avesse solo una determinata patologia. Recentemente, Boyd et al.¹⁷ hanno provato ad applicare alla lettera le linee-guida per il trattamento di un'ipotetica signora di 79 anni ipertesa, diabetica, con osteoporosi, artrosi e broncopneumopatia, che dovrebbe assumere ogni giorno 19 farmaci e seguire una quindicina di raccomandazioni.

5. La scelta degli argomenti. Vengono prevalentemente prodotte linee-guida per patologie che possono essere trattate con farmaci o dispositivi. Abbiamo visto che, per quanto riguarda dislipidemie e scompenso cardiaco, nell'arco di una decina di anni sono già stati pubblicati tre aggiornamenti, mentre per una questione altrettanto delicata e cruciale per la sopravvivenza e la qualità della vita dei pazienti, come il fumo di sigaretta, non sono state emanate e aggiornate linee-guida per aiutare medici e pazienti a ridurre questo fattore di rischio.

Riprendiamo il titolo dell'articolo: a chi credere quando trial clinici, metanalisi o linee-guida forniscono informazioni contrastanti? Non possiamo aspettarci una formula o una ricetta, che ci tolga dagli impicci e ci permetta di formulare un giudizio che vada bene per tutte le occa-

sioni. Purtroppo non esistono scorciatoie: è sempre compito del medico saper soppesare gli elementi a sua disposizione per assumere una decisione adeguata per il trattamento di quel particolare paziente. In alcuni casi sarà necessario uniformarsi alle linee-guida, altre volte applicare i risultati di un successivo trial clinico, altre volte considerare i risultati di una metanalisi. Spesso si dovranno integrare le informazioni che derivano da queste tre fonti. Se vogliamo fornire il miglior percorso diagnostico e il miglior programma terapeutico a ogni nostro paziente dobbiamo accettare la complessità e saperla affrontare, senza applicare *tout court* un trattamento per tutte le stagioni. **f**

Bibliografia

- Ioannidis JPA. Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research. *JAMA* 2005; 294: 218-28.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
- Juurink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the randomized aldactone evaluation study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543-51.
- LeLorier J, Gregoire G, Benhaddad A, Lapierre J, Derderian F. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 1997; 337: 536-42.
- Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1988; 1: 1088-92.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate, singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-22.
- Rossov JE, Lewis B, Rifkind BM. The value of lowering cholesterol after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 1112-9.
- Ravnskov U. Cholesterol lowering trials in coronary heart disease. Frequency of citation and outcome. *Br Med J* 1992; 305: 15-9.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary artery disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 244: 1383-9.
- DerSimonian R, Levine RJ. Resolving discrepancies between a meta-analysis and subsequent large controlled trials. *JAMA* 1999; 282: 664-70.
- Gruppo Italiano per lo studio della streptochinasi nell'infarto miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-402.
- Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, et al. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 248-54.
- Lenzer J. Alteplase for stroke: money and optimistic claims buttress the "brain attack" campaign. *Br Med J* 2002; 324: 723-9.
- Priori SG, Klein W, Bassand JP. Medical practice guidelines. Separating science from economics. *Eur Heart J* 2004; 24: 1962-64.
- The task force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. Diagnosis and treatment of chronic heart failure (update 2005). *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-140.
- A report from the American College of Cardiology/American Heart Association task force of practice guidelines. ACC/AHA practice guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in adult. *Circulation* 2005; 112: e154-e235.
- Boyd CM, Darer J, Boulton C, Fried LP, Boulton L, Wu AV. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid disease. Implication for pay for performance. *JAMA* 2005; 294: 716-24.