

# Interpretazione degli studi clinici: metodo rapido per il MMG

Renato Rossi

Medicina Generale, San Bonifacio (Verona)

Perché il MMG dovrebbe acquisire un metodo per analizzare ed interpretare gli studi clinici? La risposta è semplice: **perché chi fa da se fa per tre!** Solo se si è in grado di vedere entro le pieghe di uno studio si è autonomi nella sua interpretazione e non si dipende da nessuno.

Lo schema che segue, in otto mosse, può essere un utile ausilio al medico pratico.

## Mossa 1

**Che tipo di studio è?** Esistono sostanzialmente due tipi di studi: quelli osservazionali e quelli sperimentali (o di intervento). Per differenziarli basta controllare **chi ha deciso il trattamento** oggetto dello studio. Se il trattamento è stato deciso dagli autori stessi lo studio è di tipo sperimentale; se il trattamento è stato deciso da altri (il paziente, i medici curanti, etc.) lo studio è di tipo osservazionale. La distinzione è importante perché gli studi osservazionali forniscono, in genere, prove ritenute meno affidabili di quelle generate dagli studi di intervento. Il tipo più comune di studio sperimentale va sotto la sigla RCT (trial randomizzato e controllato). In esso i soggetti arruolati vengono suddivisi in due gruppi in modo casuale (randomizzato), in modo da essere del tutto paragonabili per le variabilità più importanti (età, sesso, comorbidità, stato sociale, scolarità, etc.). Così se si troverà una differenza negli end-point (vedi sotto) è probabile che essa sia dovuta solo al trattamento e non ad altri fattori confondenti. Negli studi osservazionali invece la suddivisione tra i due gruppi non avviene mai con metodica randomizzata, per cui può essere che i risultati trovati dipendano da uno squilibrio tra i gruppi (bias).

## Mossa 2

**Quali sono gli end-point dello studio?** Esistono due tipi di end-point: quelli **surrogati** (per esempio riduzione della pressione arteriosa, della colesterolemia, delle aritmie all'ECG, aumento della massa ossea alla densitometria, etc) e quelli **hard** (mortalità totale o specifica, infarti, ictus, fratture, ricoveri, etc.). Vanno sempre preferiti gli studi con end-point hard in quanto non è detto che al miglioramento di un end-point surrogato corrisponda sempre un miglioramento clinico. Per esempio in uno studio che valutava la capacità di un farmaco di aumentare il colesterolo HDL si è visto che ad un aumento cospicuo di questo parametro corrispondeva un aumento (e non una riduzione!!) della mortalità. In altre parole si aveva solo un miglioramento "cosmetico" di un esame di laboratorio, ma il risultato clinico era peggiorativo rispetto al gruppo di controllo che assumeva placebo.

## Mossa 3

**Controllare le misure di efficacia.** I risultati di uno studio vengono espressi con dei numeri detti misure di efficacia. Sono sostanzialmente tre:

- il rischio assoluto (RA)
- il numero di soggetti che è necessario trattare per evitare un evento (NNT)
- il rischio relativo (RR)

E' sempre utile controllare sia RA che NNT in quanto esprimere i risultati solo in termini di RR porta da una parte ad una enfattizzazione del risultato stesso e dall'altra impedisce di confrontare tra loro due risultati.

Si prendano questi due esempi:

- 1) in pazienti con pregresso infarto miocardio il farmaco A riduce il RA di reinfarto, rispetto al farmaco B, del 5% portandolo dal 10% del farmaco B al 5%. In questo caso l'NNT sarà di 20 mentre la riduzione del RR sarà del 50%

- 2) in pazienti senza pregresso infarto lo stesso farmaco A riduce il rischio assoluto di infarto dall' 1% del farmaco B allo 0,5%. L'NNT sarà di 200. Però la riduzione del RR sarà ancora una volta del 50%.

Come si può vedere nei pazienti con pregresso infarto il farmaco A funziona molto meglio perché basta trattare 20 soggetti per evitare un evento, mentre nei pazienti senza infarto se ne devono trattare 200. Tuttavia se si guardasse solo la riduzione del rischio relativo si direbbe che il farmaco funziona in egual modo nei due casi.

#### **Mossa 4**

**Controllare l'intervallo di confidenza al 95% (IC95%).** Quest'ultimo determina il range entro cui una misura di efficacia (per solito il RR) varia con una probabilità del 95%. L'IC95% serve non solo stabile se il risultato è o meno significativo dal punto di vista statistico (se comprendere il numero 1 non lo è), ma anche a stabilire se un intervento è importante dal punto di vista clinico. Per esempio un IC95% lontano dal numero 1 indica che l'intervento è probabilmente importante dal punto di vista clinico, mentre un IC95% vicino al numero 1 indica che clinicamente l'importanza potrebbe essere minima o trascurabile, ancorché significativa dal punto di vista statistico.

#### **Mossa 5**

Controllare che l'analisi dei dati sia stata effettuata secondo **l'intenzione a trattare**. Durante uno studio una percentuale più o meno elevata di pazienti interrompe il trattamento (per motivi i più vari: effetti collaterali, trasferimenti, ricoveri, inefficacia del trattamento, etc.). L'analisi dei dati può essere portata a termine considerando solo i pazienti che hanno rispettato il protocollo (analisi per protocol), però questa modalità potrebbe enfatizzare benefici del trattamento oggetto dello studio, in realtà inesistenti o di scarsa importanza. Per questo è importante che l'analisi sia effettuata secondo l'intenzione a trattare, cioè considerando i pazienti secondo il gruppo a cui erano stati originariamente destinati, indipendentemente se hanno continuato o meno il trattamento.

#### **Mossa 6**

Esaminare la tipologia dei pazienti arruolati. E' evidente che il tipo di pazienti arruolati condiziona la trasferibilità dei dati dello studio. Così per esempio se in un RCT vengono reclutati solo pazienti infartuati maschi di età compresa tra i 45 e i 65 anni la trasferibilità dei risultati sarà diversa rispetto a quella di un RCT in cui erano arruolati infartuati di entrambi i sessi e di qualsiasi età.

#### **Mossa 7**

**La durata del follow-up.** E' importante e dipende dal tipo di end-point valutato. Per esempio se si vuol determinare se un certo farmaco riduce la pressione arteriosa può essere sufficiente un follow-up di qualche mese. Per vedere invece se un trattamento riduce gli infarti e gli ictus il follow-up necessario deve essere molto più lungo, almeno di alcuni anni.

#### **Mossa 8**

Valutare con prudenza i risultati degli **end-point secondari**, anche se statisticamente significativi. Quando si programma uno studio la potenza statistica (numerosità del campione, durata del follow-up) viene tarata sull'end-point primario. Vengono tuttavia esaminati pure degli end-point secondari (che possono essere anche clinicamente molto rilevanti), tuttavia un loro risultato statisticamente significativo va sempre interpretato con cautela perché potrebbe essere solo apparente (soprattutto se discordante da quello ottenuto per l'end-point primario). In altri termini un RCT va valutato essenzialmente per l'end-point primario, quanto trovato per gli end-point secondari dovrebbe, in linea generale, essere confermato da nuovi studi ad hoc.

## **Conclusioni**

Ovviamente i punti schematizzati sopra non esauriscono tutte le problematiche legate all'analisi ed alla interpretazione degli studi. Altri aspetti, come per esempio gli end-point composti, le analisi per sottogruppi, le analisi post-hoc, gli studi di equivalenza e di non inferiorità, vanno valutati con attenzione e rigore. Tuttavia già prendere confidenza con le otto mosse suggerite permette al MMG di farsi un'idea autonoma ed indipendente di quanto uno studio ha dimostrato.