

Opinione

La ricerca osservazionale. Uno strumento fondamentale per la pratica clinica

Luigi Tavazzi, Gianni Tognoni*, Aldo Pietro Maggioni**

Dipartimento di Cardiologia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, *Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri Sud", S. Maria Imbaro (CH), **Centro Studi ANMCO, Firenze

(Ital Heart J Suppl 2005; 6 (10): 682-689)

© 2005 CEPI Srl

Le opinioni espresse in questo articolo non riflettono necessariamente quelle degli Editors dell'Italian Heart Journal.

Ricevuto il 7 giugno 2005; nuova stesura il 13 luglio 2005; accettato il 14 luglio 2005.

Per la corrispondenza:

Prof. Luigi Tavazzi

Dipartimento
di Cardiologia
IRCCS Policlinico
San Matteo
Piazzale Golgi, 2
27100 Pavia
E-mail:
l.tavazzi@smatteo.pv.it

Questo breve sommario sulla ricerca osservazionale non avrebbe molto senso, o comunque non andrebbe oltre l'orizzonte limitato di un lavoro compilativo, se non avesse alle spalle 20 anni di ricerca osservazionale fatta sul campo da tutta la cardiologia italiana. Non si tratta di un riassunto ma di un distillato di discussioni e di tempo passato a valutare metodologie e risultati con decine di persone, di esperienze quotidiane fatte da centinaia di cardiologi. Gli autori di questo articolo in realtà sono tutti loro.

Se ciascuno di noi considera ciò che sa e applica di medicina, realizza che poco deriva da studi controllati-randomizzati. Altrettanto se poniamo mente più in generale a quanto si conosce del mondo della salute e della malattia. Molto deriva dalla ricerca fisiopatologica e osservazionale che include, pure con metodologie molto diverse, gran parte dell'esplorazione scientifica in ambito sanitario.

Restringendo la nostra area di interesse alla ricerca clinica, e in particolare alla ricerca cosiddetta "patient-oriented", la ricerca osservazionale ha dominato la scena fino all'adozione dei trial controllati randomizzati (RCT) condotti in popolazioni di ampiezza adeguata come strumenti di misura affidabile dell'efficacia/sicurezza di procedure/interventi diagnostico-terapeutici. I vantaggi di questo approccio, che mette al riparo da bias non altrimenti evitabili, non sono ormai più in discussione^{1,2}. È importante che ciò sia chiaro perché molte riserve sulla ricerca osservazionale derivano dall'uso inappropriato dei suoi risultati in termini di prove di efficacia terapeutica. La storia della ricerca clinica nelle ultime de-

cadi offre numerosi esempi sia di studi osservazionali che avevano mostrato quanto poi è stato confermato da RCT, sia di studi osservazionali che avevano suggerito l'utilità di trattamenti non confermata da RCT²⁻⁴. In realtà, la ricerca osservazionale è complementare alla ricerca controllata randomizzata, non la può sostituire.

La tabella I riporta alcune caratteristiche differenziali dei RCT e degli studi osservazionali. Nella tabella II sono riportati i molti obiettivi che uno studio osservazionale può avere. La ricerca osservazionale ha metodologie proprie, ben definite, che possono variare in rapporto agli obiettivi che la ricerca si pone.

Esistono pubblicazioni esaurienti di messa a punto metodologica della ricerca osservazionale ai quali rimandiamo per approfondimenti⁴⁻⁶. È comunque importante, nella logica di studi prospettici, prescindere dallo specifico approccio metodologico utilizzato, che vengano rispettati alcuni criteri generali. Devono essere predefiniti: 1) le ipotesi, le assunzioni e le attese, 2) le variabili che si considerano critiche, 3) i criteri di analisi, 4) le implicazioni che si intendono attribuire ai risultati. In particolare è bene osservare una gerarchia nei criteri interpretativi che vede: in primo piano la coerenza-plausibilità clinico-epidemiologica dei risultati con le assunzioni, in secondo piano la rilevanza – entità degli effetti (outcome) – e delle loro implicazioni, e solo in terzo piano la significatività statistica relativa all'uno o all'altro degli endpoint.

Studi osservazionali possono essere applicati ad analisi descrittive, brevi o brevis-

Tabella I. Studi di efficacia e studi di outcome: caratteristiche.

	Studi controllati randomizzati	Studi osservazionali
Strategie di intervento	Valutano gli effetti di singoli interventi (più spesso uno, a volte più di uno, nei disegni fattoriali) su una o più misure di risultato	Possono esaminare interventi/strategie complesse e articolate
Inferenze	Stabiliscono un rapporto diretto tra intervento e risultato	Suggeriscono un'associazione fra le procedure adottate ed i risultati
Popolazioni	I soggetti da randomizzare sono predefiniti secondo criteri ben specificati di inclusione ed esclusione (spesso sono esclusi i pazienti anziani e con comorbidità)	Includono tutti i soggetti con uno specifico problema Includono pazienti complessi con comorbidità
Compliance	Tendono a massimizzare la compliance	La compliance è una delle variabili previste come oggetto di valutazione
Costi	Sono molto costosi e le informazioni che danno di farmacoeconomia non sono molto trasferibili	In genere meno costosi; se gli obiettivi sono ben definiti possono permettere valutazioni economiche
Setting	Le modalità assistenziali sono definite con criteri che rendono misurabile l'oggetto dello studio	Le modalità assistenziali riflettono le pratiche correnti

Tabella II. Possibili obiettivi della ricerca osservazionale.

- Osservatorio prospettico di un universo di pazienti per valutare frequenza (incidenza, prevalenza), caratteristiche della popolazione, morbidità, mortalità, costi della patologia di interesse
- Tracciare un profilo epidemiologico (stato di salute, qualità di vita) di una popolazione di pazienti e dei bisogni di salute soddisfatti/insoddisfatti
- Valutare la praticabilità/trasferibilità nella pratica dei risultati della ricerca sperimentale controllata
- Valutare l'aderenza alle linee guida esistenti e l'impatto della loro applicazione
- Valutare i profili di cura e confrontare la resa di strategie assistenziali differenti
- Sorveglianza di comportamenti adottati e risultati in gruppi di pazienti esclusi dai trial, e in quelli a più alto rischio di ricevere cure inappropriate
- Monitorare e valutare comparativamente contenuti, risultati, costi delle diverse attività assistenziali
- Evidenziare le aree di maggiore incertezza, con lo scopo di generare ipotesi da sperimentare nella ricerca, e/o che richiedono una migliore definizione di linee guida
- Registrare la dinamica "naturale" dell'uso di strumenti terapeutici (applicazioni "off-label", riduzioni di uso a vantaggio di nuovi farmaci, ecc.)
- Studi educativi, induttivi di strategie terapeutiche, la cui efficacia documentata nella ricerca stenta ad entrare nella pratica
- Studi caso-controllo. Le coorti di riferimento possono essere ottenute dai registri
- Valutare la compliance ai trattamenti nel tempo in rapporto all'evolvere della situazione sociale e delle conoscenze specifiche
- Identificare sottogruppi di pazienti a profili di rischio diversi (per eventi o effetti indesiderati)

corsi diagnostico-terapeutici, uso ed effetti di procedure e strumenti diagnostico-prognostico-terapeutici, popolazioni di interesse in fasi critiche, ecc.; a registri longitudinali, o ad altri obiettivi specifici. Ne prendiamo in considerazione alcuni.

Ricerca descrittiva trasversale

Può essere effettuata con "surveys" di durata variabile da qualche giorno a qualche mese in rapporto alle caratteristiche del problema e della rete di raccolta dati. Si pone come obiettivo una fotografia di un problema clinico-sanitario in un determinato contesto per analizzarlo e descriverlo. Quindi può produrre:

- misure dei *bisogni sanitari* e dati di *epidemiologia clinica*;
- profili di *percorsi diagnostico-terapeutici*, di *uso di farmaci* e di *procedure diagnostiche o terapeutiche*;
- descrizioni dei *comportamenti di operatori sanitari* e degli *utenti* a fronte di un problema clinico o in un determinato contesto operativo.

I vantaggi maggiori sono la semplicità, la praticabilità e l'universalità dello scenario ottenibile. I centri di arruolamento partecipano più volentieri se l'impegno riguarda un periodo breve e ben definito. Per la stessa ragione è più probabile ottenere una consecutività vera dei pazienti arruolati e quindi una rappresentazione credibile della popolazione di interesse. Il limite maggiore è ovviamente l'istantaneità del quadro. Tuttavia, in una logica progettuale di medio-lungo periodo, la ripetizione periodica di "surveys" può essere un surrogato molto efficiente ed accettabile di studi prospettici formali, soprattutto per monitorare tendenze e fluttuazioni epidemiologiche o di comportamenti medici.

sime, che se estese a campioni rappresentativi forniscono istantanee di un problema sanitario; a studi di outcome che possono focalizzare segmenti critici di per-

Ricerca longitudinale prospettica: i registri

Costituiscono la modalità più interessante e produttiva di ricerca osservazionale⁷⁻¹³. La quasi totalità degli obiettivi di ricerca riportati nella tabella II è ottenibile solo o preferibilmente con registri di lungo periodo. Prevedono più o meno larghe reti di medici o di centri (ospedali, ambulatori, ecc.), che includono tutti i pazienti consecutivi che sono portatori del problema clinico indice, e li seguono per periodi di tempo predeterminati che coincidono con misure di esito. Registrano la *dinamica epidemiologica del problema di interesse nel tempo, i comportamenti medici, l'incorporazione, l'uso, o l'abbandono di mezzi diagnostici e terapeutici*. In pratica se abbastanza ampio e strutturato, un registro può costituire un *osservatorio permanente di un "universo" di malattia o di una determinata area operativa*. Può svolgere funzioni non solo descrittive, ad esempio:

- la valutazione dell'*efficacia/sicurezza* nel mondo reale di trattamenti la cui efficacia/sicurezza è dimostrata nel contesto metodologicamente definito e ristretto dei trial;
- un sensore sensibile, rilevatore di "vuoti" o *inappropriatezze nella pratica clinica, di eventi rari e di effetti inattesi* di trattamenti;
- uno strumento di focalizzazione continuativa e attiva nei confronti di *specifiche comorbidità o profili di rischio* (per eventi, per non compliance, per effetti indesiderati dei trattamenti);
- un potenziale strumento di orientamento classificativo mediante approcci di *clusterizzazione di patologie non frequenti e/o mal definite*;
- una sorgente di *coorti di controllo* matchabili con gruppi index quando una randomizzazione è tecnicamente problematica (tipicamente in studi caso-controllo);
- un forte *strumento educativo*.

La ricerca osservazionale sommariamente accennata sopra può fornire le informazioni che costituiscono il fondamento razionale per la ricerca di intervento (bisogni non soddisfatti, profilo delle popolazioni, decorso delle malattie), e lo strumento di verifica dell'incorporazione e degli effetti nella pratica clinica dei risultati che la ricerca di intervento produce^{14,15}.

Ricerca osservazionale complementare a trial controllati randomizzati

Esistono inoltre varie possibilità di ricerca osservazionale effettuata in associazione o in collegamento a studi randomizzati. Ad esempio:

- *registri di tutti i pazienti considerati (anche dei non inclusi) in un RCT*. La semplice elencazione dei pazienti informa sulla dimensione e sulle caratteristiche della popolazione studiata in rapporto al resto dell'universo di una certa malattia in un determinato setting. Molti trial, i cui risultati vengono generalizzati, sono

stati condotti arruolando percentuali ridottissime dei pazienti considerati. Il follow-up dei non inclusi completa il quadro evolutivo dell'universo in rapporto a quello della popolazione arruolata dando una indicazione dell'impatto che il trattamento testato avrebbe una volta incorporato nella pratica clinica seguendo le indicazioni generali del trial. L'esperienza dice che in generale le popolazioni arruolate nei trial sono a più basso rischio di eventi, con meno morbidità e più giovani di quelle non arruolate¹⁶.

• *Affiancare in parallelo alla popolazione randomizzata un'altra con le medesime caratteristiche ma seguita secondo la pratica clinica usuale*, nella quale il trattamento randomizzato nel trial è applicato liberamente. Ovviamente questo disegno è applicabile solo per i trattamenti già in uso. Un esempio brillante è stata la conduzione in parallelo del trial e del registro BARI^{17,18}, nei quali si intendevano verificare gli effetti della rivascolarizzazione coronarica percutanea e chirurgica in pazienti diabetici con coronaropatia. È interessante osservare che i risultati del trial e del registro sono stati diversi. Mentre nel primo la rivascolarizzazione chirurgica è risultata nettamente preferibile, nel secondo le differenze sono risultate molto minori. Una interpretazione è stata che i criteri di scelta del trattamento applicati dai medici nella pratica clinica includevano variabili poco standardizzabili ma prognosticamente significative. Per inciso, i risultati del trial randomizzato hanno portato a un "clinical alert" dell'American College of Cardiology sull'opportunità di trattare chirurgicamente (e non con procedure interventistiche coronariche) i diabetici coronaropatici, che in una verifica osservazionale condotta 4 anni dopo è risultata del tutto disattesa dai cardiologi statunitensi.

• Verificare se l'efficacia di procedure terapeutiche complesse o organizzativamente impegnative, dimostrata in RCT, è *trasferibile alla pratica clinica*. Un esempio tipico di divergenza dei risultati – positivi nei RCT, neutri in studi osservazionali – sono state le prime ricerche sull'angioplastica primaria nell'infarto miocardico acuto. A condizionare il risultato della procedura qui convergono fattori diversi, del tutto indipendenti tra loro, difficilmente standardizzabili e fortemente legati a caratteristiche locali, come i tempi di decisione e di trasporto dei pazienti, l'efficienza organizzativa degli ospedali, l'abilità tecnica degli operatori e il percorso di cura successivo alla procedura. Tutti fattori molto più eterogenei e difficilmente standardizzabili nella pratica clinica che nei trial, cui partecipano generalmente gruppi interessati e per lo più esperti¹⁹⁻²¹.

L'applicazione delle ricerche osservazionali menzionate negli ultimi due punti richiede studi di outcome.

• L'implementazione di strategie terapeutiche nuove è notoriamente lenta e parziale (meno praticata negli anziani, nelle forme instabili, da certe fasce di prescrittori meno aggiornati o meno esperti, ecc.). *Studi osservazionali a carattere esplorativo/induttivo* possono esse-

re utili in queste situazioni. Si tratta peraltro di tecniche ben note all'industria farmaceutica, che organizza spesso studi chiamati osservazionali con intenti puramente promozionali. Un esempio di studi osservazionali corretti con esplicito intento induttivo è la serie degli studi BRING-UP condotti in Italia dall'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) negli anni 1999-2002 per incrementare l'uso dei betabloccanti nello scompenso cardiaco²². Se ne accennerà in seguito. Gli studi BRING-UP sono un esempio chiarissimo di quanto la "partecipazione" a iniziative di ricerca, piuttosto che l'educazione passiva attraverso qualunque strumento di comunicazione²³, consenta la penetrazione e l'incorporazione nella pratica clinica dei processi diagnostico-terapeutici appropriati.

- Come un farmaco viene incorporato nella pratica clinica dipende da vari fattori. Rilevanti sono le indicazioni delle linee guida ed i criteri di rimborsabilità. Queste due condizioni sono per lo più legate, rigidamente, alle caratteristiche delle popolazioni nelle quali i farmaci sono stati testati e provati efficaci. Tuttavia è frequente che l'impiego dei farmaci nel mondo reale venga rimodellato sia estendendolo a situazioni nelle quali non è specificamente indicato sia non usandolo in tutti coloro nei quali è indicato. Da qui l'opportunità di studi osservazionali che descrivano e misurino *l'uso reale dei farmaci e dei device* nella pratica clinica.

Altre applicazioni

Utilizzano tecniche osservazionali i programmi di *monitoraggio-valutazione della sicurezza dei farmaci nelle fasi post-trial e post-marketing*. I casi recenti delle statine e degli inibitori della ciclossigenasi-2 sono solo due esempi macroscopici (e nel secondo caso drammatici, per la dimensione clinica stimata dei problemi) dell'importanza di questo tipo di studi osservazionali. Proprio il caso COXIB^{24,25} tuttavia (combinato a quanto denunciato e documentato sugli antidepressivi in Inghilterra²⁶, paese tradizionalmente citato come modello, tra l'altro per il suo "Prescription Event Monitoring System") ha messo in piena evidenza i limiti delle metodologie esistenti, soprattutto di fronte all'invasività ed efficienza delle tecniche di mercato. Non è questa evidentemente la sede per trattare esplicitamente questa tematica. Sembrerebbero ragionevoli soluzioni per cui le Autorità Regolatorie potrebbero anche condizionare temporalmente l'autorizzazione alla messa in commercio di un farmaco, rinnovandola dopo un periodo definito di tempo sulla base dei risultati ottenuti da studi osservazionali mirati a mettere in luce, nei pazienti del mondo reale, sicurezza ed efficacia di un nuovo trattamento.

Le linee guida diagnostiche e terapeutiche sono ormai un riferimento formale chiave per la pratica clinica. La verifica della loro applicazione reale, cioè dell'*aderenza dei prescrittori alle linee guida e dell'impatto che questo comporta per il miglioramento della salute pub-*

blica e sotto il profilo dei costi sono due problemi distinti, entrambi aperti, nei quali ha spazio la ricerca osservazionale. Sono aree metodologicamente difficili, soprattutto la seconda. L'aderenza alle linee guida implica appropriatezza sia nella prescrizione che nella non prescrizione dei farmaci, quindi la frequenza di prescrizioni non è di per sé una misura di aderenza. Inoltre, l'aderenza dei prescrittori non va confusa con la compliance dei pazienti nell'assunzione dei farmaci, ma spesso nella verifica dell'outcome questi due fattori non sono chiaramente distinti. Sta di fatto che, prendendo come esempio lo scompenso cardiaco, nonostante la moltitudine di trial mostranti larghi benefici con varie classi di farmaci condotti negli ultimi 20 anni solo molto recentemente sembra di rilevare in studi di popolazione trend epidemiologici che dimostrano una riduzione nell'incidenza e nella mortalità²⁷. Fino a pochi anni fa l'impatto delle nuove terapie apparentemente tanto efficaci nei trial sembrava molto modesto o nullo²⁸. Un tentativo recente di ricerca osservazionale riguardante l'aderenza alle linee guida terapeutiche dello scompenso cardiaco e il suo impatto clinico in alcuni paesi europei, la MAHLER Survey, sembra confortare riguardo agli effetti positivi dell'uso sistematico dei farmaci raccomandati nello scompenso cardiaco²⁹. Meno convincenti sembrano essere alcuni risultati di altri studi osservazionali sull'impatto della terapia sia nella cardiopatia ischemica cronica che nelle sindromi ischemiche acute senza soprallivellamento del tratto ST³⁰.

La *modulazione della rimborsabilità dei farmaci* in rapporto alla verifica degli effetti nell'uso corrente può essere un modo dinamico e integrato di valutare e di adattare, di conseguenza, indicazioni e uso dei farmaci. È stato applicato in alcuni casi dall'ente regolatorio nazionale italiano per i farmaci (AIFA). Il principio, riguardante farmaci di impiego critico per tipo di patologia o per dimensione economica, è di definire precisi limiti di rimborsabilità in applicazione rigorosa (non estensiva) dei risultati dei trial di efficacia/sicurezza, e monitorare l'impatto di queste decisioni sia con "surveys" di fattibilità, che verifichino l'applicazione delle direttive, che con studi di outcome che ne misurino gli effetti. Ciò con la prospettiva esplicita di aggiustare le direttive nel tempo in rapporto sia ai risultati delle ricerche osservazionali che al divenire del contesto (dinamica dei fattori di rischio, nuove terapie, ecc.). In questa prospettiva le decisioni, anche restrittive, degli organi di controllo sull'uso dei farmaci possono essere interpretate non come azioni di puro razionamento economico ma come percorsi di modulazione dei comportamenti tendenti al migliore rapporto costo/utilità.

Un interessante versante della ricerca osservazionale potrebbe diventare quello degli *studi di "evitabilità"*. La patologia cardiovascolare, in particolare la cardiopatia ischemica e lo scompenso cardiaco, è caratterizzata da eventi acuti, improvvisi, che mettono a rischio la vita dei pazienti. Quindi è centrale il problema di come prevenirli e, quando accadono, come risparmiare

tempo nel soccorso. Gli studi osservazionali qui trovano spazio nell'esplorare retrospettivamente o prospettivamente le fasi precedenti gli eventi sia per riconoscerne gli indicatori di allarme che per valutare gli aspetti comportamentali, terapeutici e organizzativi del soccorso per ottimizzarli. Vari studi di questo tipo sono stati effettuati nell'infarto miocardico acuto. Straordinariamente povero di studi è invece lo scompenso cardiaco acuto, sul quale peraltro si è focalizzata di recente l'attenzione dei ricercatori.

Un aspetto spesso evocato ma poco studiato della terapia è la *compliance ai trattamenti*. È un problema particolarmente importante nelle patologie di lungo corso, come sono la quasi totalità delle malattie cardiovascolari, ed è essenziale in prevenzione dove la compliance non è incoraggiata da miglioramenti soggettivi e, per definizione, la terapia è impostata sul lungo termine. È di riscontro generale che in patologie croniche, anche a grave o potenzialmente grave rischio evolutivo (incluse l'epilessia, la lebbra, il post-infarto cardiaco o qualsivoglia altra patologia), dopo circa 1 anno dalla prescrizione dei farmaci oltre la metà sono stati sospesi o modificati nel dosaggio senza ragione apparente. Anche dal punto di vista delle aziende farmaceutiche questi comportamenti dovrebbero costituire un problema rilevante. Nonostante ciò la ricerca in quest'area è scarsa. È un settore tipico di applicazione della ricerca osservazionale e un argomento sul quale Società medico-scientifiche e Industria dovrebbero collaborare, essendo del tutto convergenti il bisogno di salute pubblica e l'interesse commerciale.

Un cenno a parte merita il ruolo che svolgerà la *genotipizzazione* nella ricerca clinica. Dai grandi spazi conoscitivi e operativi che la genetica applicata alla medicina apporterà, ricadute sono prevedibili anche sulla terapia farmacologica e potranno riguardare la ricerca osservazionale. Dei circa 30 000 geni costitutivi del nostro patrimonio genico si conoscono circa 1 400 000 polimorfismi e l'elenco crescerà certamente. Quindi siamo diversi l'uno dall'altro ed è molto probabile che il genotipo sia un fattore rilevante nel condizionare sia il metabolismo dei farmaci che le risposte individuali riguardanti l'entità degli effetti attesi e la comparsa di effetti collaterali. La caratterizzazione genotipica di soggetti inclusi in registri di malattie specifiche, di popolazioni caratterizzate da aspetti specifici di rischio, o di evoluzione/progressione per comorbidità dovrebbe costituire un importante elemento chiarificatore di molte delle incertezze che condizionano la nostra incapacità predittiva di evoluzioni/eventi a venire nei cardiopatici.

Flessibilità metodologica della ricerca osservazionale e complementarietà con la ricerca randomizzata: la ricerca cardiovascolare in Italia

Una comunità medico-scientifica dovrebbe usare sistematicamente l'opportunità di esplorazione scientifi-

ca e di analisi del proprio operato che l'integrazione della ricerca osservazionale e di intervento offre, per mantenere vivo il processo di identificazione di problemi irrisolti/produzione di risposte/generazione di nuove domande, che caratterizza il divenire della ricerca scientifica.

Il tentativo di sfruttare al meglio questa opportunità appare chiaro nel percorso di ricerca clinica condotto dall'ANMCO, in parte insieme all'Istituto "Mario Negri", nell'ultimo ventennio. Ripercorrerlo con la memoria a titolo esemplificativo può essere utile.

Linea di ricerca "cardiopatia ischemica". I primi quattro studi GISSI hanno riguardato l'infarto miocardico. In fase acuta i primi due, in fase subacuta il terzo, il post-infarto il quarto. Negli anni '80 in parallelo agli studi di intervento vista l'importanza vitale del tempo pre-terapeutico che il GISSI-1 aveva chiaramente dimostrato, è stato condotto un largo studio osservazionale con lo scopo di analizzare il processo di decisione e di soccorso ai pazienti con infarto acuto nel tentativo di renderlo più efficiente e rapido³¹. In seguito, un altro studio osservazionale è stato condotto in 65 centri rappresentativi della realtà nazionale – il GISSI-Prognosi³² – per verificare il percorso valutativo e terapeutico dei pazienti post-infartuati dopo che il GISSI-2, includendo nel disegno dello studio la stratificazione prognostica alla dimissione ospedaliera o subito dopo, aveva introdotto nella pratica clinica questa prassi, prima del tutto ignorata³³.

Negli anni '90 la rivascolarizzazione coronarica era in larga parte chirurgica e fortemente dipendente dalle disponibilità locali di strutture operative, inoltre le linee guida erano meno frequenti e la loro diffusione era meno capillare di oggi. Il problema dell'appropriatezza della rivascolarizzazione coronarica includeva molte variabili, di origine sia culturale che organizzativa. In questo contesto sono stati condotti due studi di outcome in Lombardia, per registrare e discutere la realtà corrente tra cardiologi, cardiocirurghi e autorità sanitarie regionali³⁴.

Negli anni 2000, con l'apparire dell'angioplastica come procedura terapeutica nell'infarto miocardico acuto lo scenario di approccio organizzativo e logistico alla malattia cambiò radicalmente e si pose il problema di verificare e in qualche modo guidare il processo di incorporazione dei nuovi percorsi diagnostico-terapeutici. Vennero quindi condotti tre studi osservazionali di outcome nei pazienti con sindrome coronarica acuta con e senza sopraslivellamento del tratto ST (BLITZ-1⁹ e -2, MISTRAL¹⁹), che delinearono epidemiologia e comportamenti medici in rapporto alle disponibilità tecnologico-logistiche della rete ospedaliera nazionale nell'ambito dell'emergenza cardiologica.

Linea di ricerca "scompenso cardiaco". I primi studi GISSI avevano documentato il ruolo prognostico dominante della disfunzione ventricolare³³ e il GISSI-Pro-

gnosi³² aveva evidenziato la scarsa considerazione che le veniva attribuita nelle decisioni terapeutiche, in particolare riguardo alla rivascolarizzazione coronarica. Si decise, anche in seguito a questi rilievi, di adottare lo scompenso cardiaco come obiettivo prioritario della ricerca cooperativa nazionale. Vennero prese due iniziative diverse e complementari: effettuare brevi studi “flash” che fotografassero la realtà dello scompenso cardiaco come appariva negli ospedali (SEOSI¹⁰, EARISA⁷) e avviare un registro longitudinale arruolando pazienti ambulatoriali. È l’IN-CHF, che è tuttora operativo e che in 10 anni (dal 1995) ha incluso circa 25 000 pazienti e prodotto un numero considerevole di pubblicazioni scientifiche³⁵⁻⁴⁹. In Italia, come in tutti i paesi occidentali, circa l’80% dei pazienti con insufficienza cardiaca vengono ricoverati in reparti ospedalieri diversi da quelli cardiologici, prevalentemente internistici. L’attenzione osservazionale doveva quindi estendersi almeno includendo questi ultimi. Così si è fatto in due studi di outcome, uno regionale – l’OSCUR⁵⁰ – l’altro nazionale, il TEMISTOCLE⁵¹.

Alla fine degli anni ’90, quando è stato chiaro dagli studi randomizzati che il betablocco è benefico nello scompenso ma restava in molti medici la convinzione tradizionale che fosse controindicato, è stato effettuato uno studio osservazionale con esplicito carattere induttivo, partecipando al quale i cardiologi venivano invitati a considerare in ogni paziente arruolato se esistevano indicazioni o controindicazioni alla terapia betabloccante, dopo di che il medico era libero di prescrivere o no la terapia e di scegliere il betabloccante che desiderava usare tra quelli raccomandati per questa indicazione. Dei 3091 pazienti arruolati, il 25% era in trattamento betabloccante, nel 28% il trattamento venne iniziato⁵². È interessante notare che l’esistenza in Italia di un registro sullo scompenso cardiaco (l’IN-CHF) consentì di verificare l’entità dell’effetto induttivo del BRING-UP nella pratica clinica. Dopo lo studio la percentuale di pazienti trattati con betabloccanti tra quelli routinariamente inseriti nel registro salì dal 25 al 51%. Il BRING-UP 2 effettuato nel periodo 2001-2002 prese in considerazione i sottogruppi più frequentemente esclusi dal trattamento betabloccante: gli anziani (> 65 anni) ed i pazienti con scompenso più severo. Dei 1518 pazienti arruolati, il 30% era già in trattamento, tra i restanti 1013 nel 76% il trattamento venne iniziato e veniva continuato nel 75% dei sopravvissuti 1 anno dopo⁵³.

Nel 2002 è iniziato uno studio GISSI di intervento – il GISSI-HF⁵⁴ (in corso) –, che arruola pazienti con scompenso cardiaco testando due strategie terapeutiche innovative basate sull’uso di una statina (rosuvastatina) e di acidi grassi polinsaturi (n-3 PUFA). Lo studio (“event-driven”) dovrebbe concludersi nel 2007-2008.

Infine si è appena concluso uno studio osservazionale di outcome nel quale sono stati arruolati pazienti con scompenso cardiaco acuto. Questo studio segna una concentrazione di interesse su questa patologia così frequente, grave e trascurata dalla ricerca clinica in-

ternazionale. La mortalità a 6 mesi è risultata del 21%. Ci si augura che la ricerca sia osservazionale che di intervento continui in questa area critica della cardiologia.

Linea di ricerca “ipertensione arteriosa”. Nell’ambito della prevenzione cardiovascolare, un’attenzione specifica è stata rivolta all’ipertensione arteriosa e al ruolo che, nell’ambito di essa, gioca la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra. Uno studio osservazionale, il MAVI, condotto nella seconda metà degli anni ’90, aveva dimostrato che, in soggetti con ipertensione arteriosa senza evidenze di eventi cardiovascolari pregressi, la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra è un determinante indipendente di prognosi⁵⁵. Questa osservazione ha condotto nel tempo ad altri due studi, uno osservazionale ed uno randomizzato. Lo studio osservazionale, HEART Survey (Hypertrophy at ECG and Its Regression During Treatment) ha evidenziato come, nell’ambito della normale pratica clinica, una regressione nel tempo dei segni elettrocardiografici di ipertrofia ventricolare si associ a una riduzione significativa di eventi vascolari maggiori⁵⁶. L’ultimo progetto, randomizzato, ancora in corso, il CardioSis (Studio Italiano sugli Effetti Cardiovascolari del Controllo della Pressione Arteriosa Sistolica), ha l’obiettivo di valutare se una strategia più aggressiva di riduzione della pressione arteriosa sistolica al di sotto dei 130 mmHg risulta ancora più efficace di quanto raccomandato dalle linee guida correnti (riduzione della pressione arteriosa sistolica al di sotto di 140 mmHg) in termini di riduzione dei casi con ipertrofia ventricolare sinistra diagnosticata elettrocardiograficamente.

L’insieme di questi studi sull’ipertensione arteriosa ha sempre messo al centro dell’attenzione la gestione clinica pratica di questa situazione patologica, cercando di: a) utilizzare strumenti diagnostici semplici e alla portata di tutti come l’elettrocardiogramma; b) avere finalità di rilievo clinico superiore (come lo sviluppo/regressione dell’ipertrofia ventricolare sinistra e la sua associazione con eventi vascolari rilevanti, come l’infarto, l’ictus, lo scompenso o la mortalità cardiovascolare) rispetto alla semplice misura sfigmomanometrica o in continuo della pressione arteriosa; c) valutare l’associazione fra eventi clinici e uso di farmaci antipertensivi già a disposizione sul mercato, indirizzando la loro prescrizione verso finalità cliniche di rilievo ma lasciando assolutamente libero il medico partecipante ai progetti di utilizzare le molecole che riteneva, caso per caso, le più utili allo specifico paziente.

Salim Yusuf ha titolato così un editoriale che accompagnava un nostro articolo sulla storia della ricerca clinica cardiologica italiana nell’ultimo ventennio⁵⁷ “Transforming the scientific, health care, and sociopolitical culture of an entire country through clinical research: the story of GISSI”⁵⁸. È proprio questo l’obiettivo che una comunità medico-scientifica dovrebbe

aspirare a perseguire. La ricerca osservazionale è uno strumento fondamentale per tentare di raggiungerlo, se usato con l'essenziale collante della partecipazione attiva e consapevole dei suoi membri.

Bibliografia

- Devereaux PJ, Yusuf S. The evolution of the randomized controlled trial and its role in evidence-based decision making. *J Intern Med* 2003; 254: 105-13.
- Collins R, MacMahon S. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, I: clinical trials. *Lancet* 2001; 357: 373-80.
- Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000; 342: 1878-86.
- Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000; 342: 1887-92.
- MacMahon S, Collins R. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, II: observational studies. *Lancet* 2001; 357: 455-62.
- Klungle OH, Martens EP, Psaty BM, et al. Methods to assess intended effects of drug treatment in observational studies are reviewed. *J Clin Epidemiol* 2004; 57: 1223-31.
- Maggioni AP, Schweiger C, Tavazzi L, et al, on behalf of EARISA Investigators. Epidemiologic study of use of resources in patients with unstable angina: the EARISA registry. *Am Heart J* 2000; 140: 253-63.
- Santini M, De Ferrari GM, Pandozi C, et al, for the FIRE Investigators. Atrial fibrillation requiring urgent medical care. Approach and outcome in the various departments of admission. Data from the atrial Fibrillation/flutter Italian Registry (FIRE). *Ital Heart J* 2004; 5: 205-13.
- Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S, et al, for the BLITZ Investigators. Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network: the BLITZ study. *Eur Heart J* 2003; 24: 1616-29.
- SEOSI Investigators. Survey on heart failure in Italian hospital cardiology units. Results of the SEOSI study. *Eur Heart J* 1997; 18: 1457-64.
- Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al, for the Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure survey programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: Patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24: 442-63.
- Hasdai D, Behar S, Wallentin L, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002; 23: 1190-201.
- De Berardis G, Tognoni G. Gli studi osservazionali di outcomes alla prova dei fatti: il modello QuED. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 2004; 18: 33-8.
- Opasich C, Tavazzi L, Lucci D, et al. Comparison of one-year outcome in women versus men with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2000; 86: 353-7.
- Stenestrand U, Wallentin L. Early revascularisation and 1-year survival in 14-day survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *Lancet* 2002; 360: 1805-11.
- Velazquez EJ, Francis GS, Armstrong PW, et al. An international perspective on heart failure and left ventricular systolic dysfunction complicating myocardial infarction: the VALIANT registry. *Eur Heart J* 2004; 25: 1911-9.
- Srinivas VS, Brooks MM, Detre KM, et al. Contemporary percutaneous coronary intervention versus balloon angioplasty for multivessel coronary artery disease: a comparison of the National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry and the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) study. *Circulation* 2002; 106: 1627-33.
- Frye RL, Brooks MM, Nesto RW. Gap between clinical trials and clinical practice: lessons from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 2003; 107: 1837-9.
- Steffenino G, Santoro GM, Maras P, et al, for the MISTRAL Study Investigators. In-hospital and one-year outcomes of patients with high-risk acute myocardial infarction treated with thrombolysis or primary coronary angioplasty. *Ital Heart J* 2004; 5: 136-45.
- Every NR, Parsons LS, Hlatky M, Martin JS, Weaver WD. A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. Myocardial Infarction Triage and Intervention Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1253-60.
- Danchin N, Vaur L, Genes N, et al. Treatment of acute myocardial infarction by primary coronary angioplasty or intravenous thrombolysis in the "real world": one-year results from a nationwide French survey. *Circulation* 1999; 99: 2639-44.
- Maggioni AP, Tavazzi L. Introducing new treatments in clinical practice: the Italian approach to beta-blockers in heart failure. *Heart* 1999; 81: 453-4.
- Julian DG. Translation of clinical trial into clinical practice. *J Intern Med* 2004; 255: 309-16.
- Topol EJ. Failing the public health - rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004; 351: 1707-9.
- Eisenberg RS. Learning the value of drugs. Is rofecoxib a regulatory success story? *N Engl J Med* 2005; 352: 1285-7.
- House of Commons Health Committee. The influence of the Pharmaceutical Industry - Fourth Report of Session 2004-2005.
- Schaufelberg M, Swedberg K, Koster M, Rosen M, Rosenegren A. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden: data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. *Eur Heart J* 2004; 25: 300-7.
- Hellermann JP, Jacobsen S, Redfield MM, et al. Heart failure after myocardial infarction: clinical presentation and survival. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 119-25.
- Komajda M, Lapuerta P, Hermans N, et al. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur Heart J* 2005, in press.
- Tavazzi L. From guidelines to registries. Handbook on acute coronary syndromes for the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005, in press.
- GISSI-Avoidable Delay Study Group. Epidemiology of avoidable delay in the care of patients with acute myocardial infarction in Italy. A GISSI-generated study. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1481-8.
- Maggioni AP, Tavazzi L, Fabbri G, et al. Epidemiology of post-infarction risk stratification strategies in a country with a low volume of revascularization procedures. GISSI-Prognosis Investigators. *Eur Heart J* 1998; 19: 1784-94.
- Tavazzi L, Volpi A. Remarks about postinfarction prognosis in light of the experience with the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI) trials. *Circulation* 1997; 95: 1341-5.
- Valagussa F, Maggioni AP, Valagussa L, Filardo G, Mura G, Liberati A. L'appropriatezza della indicazione al by-pass aorto-coronarico e alla angioplastica coronarica: i risultati

- di uno studio osservazionale prospettico in Regione Lombardia. *G Ital Cardiol* 1997; 27: 1264-70.
35. Maggioni AP, Fabbri G, Gorini M, Lucci D. Attuali modalità di trattamento dello scompenso: analisi della situazione italiana. *Cardiologia* 1998; 43 (Suppl 2): 921-5.
36. Urbinati S, Pinelli G, Maggioni AP, et al, a nome dei Ricercatori dell'Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF). Rischio embolico e terapia anticoagulante orale nello scompenso cardiaco cronico. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 183-92.
37. Masson S, Gorini M, Salio M, et al, on behalf of the IN-CHF Investigators. Clinical correlates of elevated plasma natriuretic peptides and Big endothelin-1 in a population of ambulatory patients with heart failure. A substudy of the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF) registry. *Ital Heart J* 2000; 1: 282-8.
38. Opasich C, Rapezzi C, Lucci D, et al, on behalf of the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF) Investigators. Precipitating factors and decision-making processes of short-term worsening heart failure despite "optimal" treatment (from the IN-CHF registry). *Am J Cardiol* 2001; 88: 382-7.
39. Pulignano G, Del Sindaco D, Tavazzi L, et al, on behalf of IN-CHF Investigators. Clinical features and outcomes of heart failure elderly outpatients followed in hospital cardiology units: data from a large, nationwide, cardiological database (IN-CHF registry). *Am Heart J* 2002; 143: 45-55.
40. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al, on behalf of the Italian Network on Congestive Heart Failure Investigators. Left bundle-branch block is associated with increased one-year sudden and total mortality in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian Network on Congestive Heart Failure. *Am Heart J* 2002; 143: 398-405.
41. Baldasseroni S, De Biase L, Fresco C, et al, on behalf of the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF) Investigators. Cumulative effect of complete left bundle-branch block and chronic atrial fibrillation on one-year mortality and hospitalization in patients with congestive heart failure: a report from the Italian Network on Congestive Heart Failure. *Eur Heart J* 2002; 23: 1692-8.
42. Porcu M, Opasich C, Scherillo M, et al, on behalf of the IN-CHF Investigators. Improving practice patterns in heart failure through a national cardiological network: the case of ACE-inhibitors. *Ital Heart J* 2002; 3: 730-7.
43. Tarantini T, Faggiano P, Senni M, et al, on behalf of the IN-CHF Investigators. Clinical features and prognosis associated with preserved left ventricular systolic function in a large cohort of congestive heart failure outpatients managed by cardiologists. Data from the Italian Network on Congestive Heart Failure. *Ital Heart J* 2002; 3: 656-64.
44. Faggiano P, Opasich C, Tavazzi L, et al, on behalf of the IN-CHF Investigators. Prescription patterns of diuretics in chronic heart failure: a framework for formal evaluation of their effects on symptoms and survival. *J Card Fail* 2003; 9: 210-8.
45. Baldasseroni S, Gentile A, Gorini M, et al, on behalf of the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF) Investigators. Intraventricular conduction defects in patients with congestive heart failure: left but not right bundle-branch block is an independent predictor of prognosis. A report from the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF database). *Ital Heart J* 2003; 4: 607-13.
46. Baldasseroni S, Maggioni AP. Authors' reply to the letter titled: "Mortality in congestive heart failure complicated by atrial fibrillation". *Eur Heart J* 2004; 25: 97.
47. Camerini A, Griffo R, Fabbri G, et al, on behalf of the IN-CHF Investigators. Use of digitalis in the treatment of heart failure: data from the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF). *Ital Heart J* 2004; 5: 523-9.
48. Schillaci G, Di Luzio S, Coluccini M, et al, on behalf of the Italian Network of Congestive Heart Failure Registry. A low pulse pressure is an independent predictor of mortality in heart failure: data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). *Ital Heart J* 2004; 5: 892-8.
49. Senni M, De Maria R, Gregori D, et al, on behalf of IN-CHF Investigators. Temporal trends in survival and hospitalizations in outpatients with chronic systolic heart failure in 1995 and 1999. *J Card Fail* 2005; 11: 270-8.
50. Bellotti P, Badano LP, Acquarone N, et al, for the OSCUR Investigators. Specialty-related differences in the epidemiology, clinical profile, management and outcome of patients hospitalized for heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 596-604.
51. Di Lenarda A, Scherillo M, Maggioni AP, et al, for the TEMISTOCLE Investigators. Current presentation and management of heart failure in cardiology and internal medicine hospital units: a tale of two worlds. The TEMISTOCLE study. *Am Heart J* 2003; 146: E12.
52. Maggioni AP, Sinagra G, Opasich C, et al. Treatment of chronic heart failure with beta adrenergic blockade beyond controlled clinical trials: the BRING-UP experience. *Heart* 2003; 89: 299-305.
53. Di Luzio S, Gorini M, Opasich C, Porcu M, Tavazzi L, Maggioni AP, on behalf of the BRING-UP Investigators. Beta-blockers use in severe and old patients with heart failure. Data from the BRING-UP 2 study. (abstr) *Eur Heart J* 2002; 23 (Suppl): 395.
54. Tavazzi L, Tognoni G, Franzosi MG, et al, on behalf of the GISSI-HF Investigators. Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effect of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 635-41.
55. Verdecchia P, Carini G, Circo A, et al, for the MAVI Study Group. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1829-35.
56. Verdecchia P, Sleight P, Avanzini F, et al, on behalf of the HEART Survey Study Group. Hypertrophy at ECG and its regression during treatment survey (HEART survey). Rationale, design and baseline characteristics of patients. *Ital Heart J* 2003; 4: 479-83.
57. Tavazzi L, Maggioni AP, Tognoni G. Participation versus education: the GISSI story and beyond. *Am Heart J* 2004; 148: 222-9.
58. Yusuf S. Transforming the scientific, health care, and sociopolitical culture of an entire country through clinical research: the story of GISSI. *Am Heart J* 2004; 148: 193-5.