

Significato degli studi BRING-UP

Luigi Tavazzi

Dipartimento di Cardiologia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Key words:

Beta-blockers;
Clinical practice;
Heart failure;
Medical therapy.

BRING-UP, as already known, is an observational study of outcome of the use of beta-blocker therapy for heart failure. This has been an extraordinary event in clinical medicine: a class of drugs, the beta-blockers, which clinical evidence transformed from being considered as contraindicated into being recommended. This exceptional situation, together with the growing awareness of the limited spread and applicability of evidence produced by trials into clinical practice led to undertaking observational studies to evaluate the feasibility, safety and practical results of the implementation of new therapies recommended for widespread use on the basis of results of controlled, randomized clinical trials.

BRING-UP 1 will be followed by BRING-UP 2, the aim of this latter being to assess the effects of beta-blocker therapy on populations underrepresented in randomized trials, and SET-UP, on the use of GP IIb/IIIa platelet receptor inhibitors in unstable angina.

BRING-UP has started a new line of research which does not substitute randomized trials, but complements and completes them. For this type of study to become common practice in clinical research, there must be greater interaction and acceptance by pharmaceutical companies and national and international regulatory bodies and a widespread conviction among doctors that this research has a paramount scientific, clinical and social value.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (8): 1038-1042)

Ricevuto il 25 maggio 2000; accettato il 20 giugno 2000.

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

Il BRING-UP, com'è noto, è uno studio osservazionale, di *outcome*, sull'implementazione della terapia betabloccante nello scompenso cardiaco. Il disegno dello studio ha costituito un'esperienza nuova nella ricerca cardiologica nazionale e internazionale. Per interpretarne il significato, come richiede il titolo di questo articolo che mi è stato assegnato, occorre tenere conto di due fattori "induttori", e di uno di contesto.

Il contesto è quello noto, e unico, rappresentato dalla comunità cardiologica nazionale così com'è cresciuta e si è andata configurando con l'esperienza GISSI e con l'esperienza aggregante del database ANMCO sullo scompenso cardiaco. Una rete di centri orientata e abituata a lavorare insieme, a sentire quindi i bisogni della sanità in modo corale, con la disponibilità a discuterli e a tentare di risolverli in modo collaborativo.

Dei fattori induttori il primo è stato la straordinaria evenienza di una classe di farmaci, i betabloccanti, che l'evidenza clinica ha portato dallo stato di controindicazione a quello di raccomandazione nella terapia dello scompenso cardiaco. Questa variazione radicale di impostazione, di per sé disorientante, si associa ad un'azione clini-

ca bifasica dei farmaci, mediata da un effetto potenzialmente peggiorativo nella fase iniziale della terapia seguito, a distanza di mesi, da un probabile beneficio. Caratteristica scoraggiante o quanto meno confondente, sia per i medici che per i pazienti.

L'altro elemento induttore era la consapevolezza crescente della limitatezza di diffusione e di applicabilità nella pratica clinica delle evidenze prodotte dai trial controllati randomizzati. Questo problema è diventato particolarmente rilevante con la diffusione delle linee guida e con l'uso che si incomincia a farne in vari paesi. Alcuni trial, in particolare quelli condotti nell'infarto miocardico acuto come i GISSI e gli ISIS hanno un'impostazione *all comers*, cioè sono stati disegnati con l'intento di arruolare tutti i pazienti consecutivi eccetto coloro che avessero controindicazioni specifiche all'intervento terapeutico. Lo scopo è di ottenere risultati che abbiano l'applicabilità più larga possibile, perché riproducono le condizioni della pratica clinica quotidiana. La maggior parte dei trial però ha criteri di inclusione e di esclusione molto restrittivi. Per fare un esempio riguardante l'area dello scompenso cardiaco, solo il 6% dei pazienti considerati è stato arruolato nei trial SAVE e SOLVD. I risultati di questi

trial, comunque disegnati, costituiscono la base per le procedure autorizzative da parte degli enti regolatori e per la formulazione delle linee guida da parte delle società medico-scientifiche. Le raccomandazioni finiscono per avere carattere di generalità includendo, implicitamente, anche sottogruppi di pazienti poco o non rappresentati nei trial randomizzati. La tabella I riporta alcune delle caratteristiche differenziali tra popolazioni arruolate nei trial e popolazioni osservate in comunità nell'ambito dello scompenso cardiaco. Le differenze sono ovvie ed è inutile commentarle. Più specificamente riguardo al betablocco, la tabella II¹⁻¹⁰ mostra alcune caratteristiche demografiche e cliniche delle popolazioni arruolate negli studi sulla terapia betabloccante nello scompenso cardiaco. Come si vede le caratteristiche delle popolazioni sono quelle tipiche dei trial randomizzati. È rilevante anche il periodo di osservazione, limitato a 1-2 anni, quando la terapia verrà utilizzata nella pratica clinica a tempo indeterminato. Questo è un effetto inevitabile dell'interruzione prematura dei trial quando analisi *ad interim* documentino benefici o danni certi, ma comporta l'impossibilità di verificare l'effetto a lungo termine dei farmaci. Non a caso stanno sorgendo dubbi sull'efficacia a lungo termine degli ACE-inibitori. D'altra parte, l'applicazione delle linee guida tende a diventare uno strumento di verifica della qualità delle cure e dei percorsi diagnostico-terapeutici

da parte degli enti di controllo, il problema quindi va al di là dell'efficacia della terapia nel singolo soggetto per diventare un problema di implementabilità di un atto terapeutico (o diagnostico) nella prassi di un'Unità Operativa o più in generale nella comunità medica.

Per questo insieme di ragioni ci è sembrato necessario iniziare la prassi di studi osservazionali nell'ambito di una visione generale del problema della ricerca clinica e della sua applicazione pratica che potrebbe essere riassunta più o meno come segue.

I bisogni clinici emergono dalla pratica quotidiana e dalla sua analisi critica condotta dai medici, espressa, per quanto frammentariamente, dalla letteratura e verificata nella dialettica degli incontri tra ricercatori di varia estrazione e (non escludiamoli perché di fatto loro scelgono le ricerche da fare) rappresentanti aziendali. La dimensione di questi bisogni emerge da studi epidemiologici e studi osservazionali che configurano le caratteristiche qualitative e quantitative dei bisogni, precisando l'oggetto della ricerca, cioè la domanda alla quale ci si propone di rispondere con la ricerca da programmare. Quando la soluzione proposta è di efficacia ovvia, la ricerca riguarderà non tanto la misura dell'efficacia (non occorre un trial randomizzato per verificare l'efficacia della stimolazione ventricolare nei blocchi atrioventricolari completi) quanto le caratteristiche di sicurezza, fattibilità, costi, delle diverse modalità in-

Tabella I. Aspetti differenziali delle popolazioni di pazienti con scompenso cardiaco arruolati nei trial e osservati in comunità.

Caratteristiche dei pazienti	Trial controllati randomizzati	Comunità
Età media (anni)	60-65	75-80
Sesso (M/F)	4/1	1/1
Frazione di eiezione ventricolare sinistra > 40%	Criterio di esclusione	Molto frequente
Cardiopatía ischemica instabile, ipertensione	Criteri di esclusione	Frequente
Creatinina ≥ 2-2.5 mg%	Criterio di esclusione	17-34%
Fibrillazione atriale	~ 20%	~ 40%
Altre comorbidità	Criteri di esclusione	Molto frequente
Dose target	Solitamente raggiunta	Solitamente più bassa
Compliance	Ottimale	Scarsa
Durata del trattamento	1-3 anni	Tutta la vita

Tabella II. Trial randomizzati sui betabloccanti nello scompenso cardiaco (≥ 50 pazienti arruolati). Caratteristiche dei pazienti.

Autore	Farmaco	N. pazienti	Eziologia	Classe NYHA III-IV	Età (anni)	Sesso (M)	Follow-up
Anderson et al. ¹ , 1985	Metoprololo	50	Dilatativa	2.4 ± 0.8	50 ± 15	65	19 mesi
Waagstein et al. ² , 1993	Metoprololo	383	Dilatativa	186-15	16-72	75	24 mesi
Fisher et al. ³ , 1994	Metoprololo	50	Ischemica	23-7	63 ± 9	95	6 mesi
CIBIS Investigators ⁴ , 1994	Bisoprololo	641	Ischemica + altro	609 ± 32	60 ± 1	83	1.9 anni
Olsen et al. ⁵ , 1995	Carvedilolo	60	Dilatativa + ischemica	30-0	52 ± 2	95	3 mesi
Krum et al. ⁶ , 1995	Carvedilolo	56	Ischemica + altro	35-6	54 ± 3	80	4 settimane
Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group ⁷ , 1995	Carvedilolo	415	Ischemica	66-0	67 ± 7	89	1.5 anni
Packer et al. ⁸ , 1996	Carvedilolo	1094	Dilatativa + ischemica	480-32	58 ± 12	76	6-12 mesi
CIBIS II Investigators ⁹ , 1999	Bisoprololo	2647	Dilatativa + ischemica	2202-445	61	80	1.3 anni
MERIT-HF Study Group ¹⁰ , 1999	Metoprololo	3991	Dilatativa + ischemica	1110-69	63 ± 9	78	12 mesi

interpretative dell'intervento terapeutico. Quando il rapporto rischio/beneficio è incerto o la dimensione del beneficio è limitata, occorrono condizioni metodologiche rigide e grandi numeri per raggiungere certezze, cioè i classici trial controllati randomizzati. Da qui emergono le cosiddette "evidenze" e i conseguenti orientamenti terapeutici. La traduzione in pratica di questi orientamenti è però tutt'altro che scontata, in termini sia di tempo che di, diciamo così, interpretazione attuativa. L'intervallo di tempo tra il raggiungimento dell'evidenza e la sua incorporazione nella pratica medica dura anni, con gradi diversi di penetrazione nelle diverse aree nelle quali è frammentata la comunità medica (cardiologi, internisti, medici di base, ecc.). L'interpretazione attuativa in termini di indicazione, controindicazione, dosaggi e la percezione individuale dei medici riguardo a efficacia e rischi di una certa terapia, incidono in modo molto rilevante sul suo reale utilizzo. Ad esempio, un problema specifico riguarda farmaci come i beta-bloccanti, che richiedono una lenta *up-titration*. Iniziata la terapia, per lo più in ospedale, l'*up-titration* dovrebbe essere proseguita a domicilio dal medico di famiglia fino al dosaggio raccomandato o al dosaggio meglio sopportato dal paziente. Accade frequentemente che l'*up-titration* in realtà non viene completata e i dosaggi vengono mantenuti a livelli insufficienti, o quantomeno diversi da quelli testati nei trial randomizzati. Da questo insieme di ragioni la necessità di studi che monitorizzino il processo di implementazione della terapia, dando informazioni utili per guidarlo. Perché questo è il punto centrale. Non interessa tanto una verifica neutrale di quanto sta avvenendo a proposito di un determinato problema clinico, ma usare le informazioni osservative per guidarlo in modo da massimizzare i benefici e minimizzare i rischi, creando le premesse per eliminare inappropriatezze di sovra o sottoutilizzo di una determinata opportunità terapeutica.

L'impostazione e il significato del BRING-UP, e di uno studio successivo che si sta avviando con le stesse caratteristiche e intenti sull'uso degli inibitori dei recettori piastriatici GP IIb/IIIa, il SET-UP, sono stati discussi in un audit con la Commissione Unica del Farmaco e con funzionari responsabili del Ministero della Sanità. Si è convenuto che studi di questo tipo potrebbero diventare, tra l'altro, un prezioso strumento di verifica sul campo, delle autorizzazioni ministeriali all'uso dei farmaci. Quindi un nuovo modello di ricerca in fase 4, da condurre in modo metodologicamente rigoroso. È un tentativo di risposta alla domanda centrale che l'introduzione di una nuova classe di farmaci pone: l'epidemiologia e la storia naturale di un determinato problema clinico vengono realmente modificate sia in termini di salute pubblica che in termini economici dall'introduzione della nuova terapia? È in questa prospettiva che gli studi osservazionali di *outcome* acquisiscono la stessa dignità scientifica e sociale dei trial randomizzati e ne costituiscono la naturale, complementare evoluzione.

Perché questa funzione venga svolta in modo efficace devono essere rispettate alcune condizioni metodologiche. Innanzitutto la corralità della partecipazione. Non serve sapere come una nuova terapia viene usata da pochi centri altamente specializzati ma da un insieme di operatori sanitari rappresentativo di una determinata area di sanità pubblica. Occorre ovviamente stabilire quale area di sanità pubblica si vuole esplorare: la cardiologia, la medicina interna, la medicina di base, tutte? Occorre predefinire una serie di caratteristiche metodologiche che lo studio deve avere. Alcuni di questi aspetti sono stati precisati in accordo con la Commissione Unica del Farmaco. Ad esempio: a) il farmaco utilizzato nello studio deve essere distribuito gratuitamente, insieme a delle precise raccomandazioni per il suo impiego. Per il BRING-UP sono stati messi a disposizione i tre farmaci testati, al momento dello studio, in trial clinici randomizzati (carvedilolo, metoprololo, bisoprololo) ed è stato distribuito un documento che faceva il punto sul problema e dava indicazioni pratiche sul miglior uso di questi farmaci; b) il farmaco utilizzato nello studio deve essere confezionato come nell'ambito della ricerca clinica e cioè in scatole bianche, diverse da quelle che normalmente vengono utilizzate per la commercializzazione (per evitare di essere induttivi nei confronti di un farmaco in rapporto a un altro); c) l'uso del farmaco deve essere lasciato alla libera decisione del cardiologo curante di fronte al singolo paziente; d) il protocollo di studio deve chiaramente indicare che l'obiettivo principale è quello di valutare, nell'ambito di un registro epidemiologico, la trasferibilità al mondo clinico reale dei messaggi emersi dalla ricerca riguardanti la corretta utilizzazione di un nuovo trattamento e il suo profilo di sicurezza; e) nel caso esista un finanziamento per paziente (cosa non avvenuta nel BRING-UP ma che avverrà nel SET-UP) il contributo deve essere corrisposto per ogni paziente incluso nel registro, indipendentemente dal fatto che venga trattato o meno con il farmaco oggetto della ricerca. Tutte le regole di controllo di qualità dei dati raccolti devono essere ovviamente rispettate così come nei trial randomizzati. A queste condizioni la ricerca può fornire informazioni fruibili dalla comunità medica internazionale. In effetti questo approccio metodologico, che a proposito del BRING-UP Maggioni ed io abbiamo discusso in un editoriale su *Heart*¹¹ nel 1999, ha raccolto consensi particolarmente convinti e calorosi da parte della comunità scientifica internazionale (la pubblicazione di un editoriale a commento del nostro editoriale¹² e una frequenza di visitazione nel website di *Heart* che nel 1999 lo ha collocato tra i *top ten*). È chiaro che questi consensi non sono per chi ha scritto il lavoro ma per chi ha effettuato il BRING-UP e più in generale per la comunità cardiologica nazionale e per l'ANMCO che ancora una volta si è dimostrata attiva e originale nel perseguire linee di ricerca di largo respiro e di rilevanza per la salute pubblica.

Ora sta per partire il BRING-UP 2. Lo scopo dello studio è la verifica degli effetti della terapia betabloccante nelle popolazioni sottorappresentate nei trial randomizzati, o per la persistente riluttanza dei medici a trattare con betabloccante i pazienti anziani o per la presenza di comorbidità ritenute controindicazioni come la patologia polmonare e la patologia vascolare periferica. I dati esistenti in letteratura riguardanti gli anziani sono limitati, solo nello studio MERIT-HF circa un terzo dei pazienti aveva 70 anni o più e i risultati in questa sottopopolazione erano simili a quelli osservati nella popolazione generale. Tuttavia il campione era sottodimensionato per un'analisi *ad hoc* ed è probabile si tratti di un sottogruppo particolarmente selezionato per assenza di comorbidità. Sia gli autori che gli editorialisti che hanno commentato i risultati del CIBIS II e del MERIT-HF sottolineano l'insufficienza dei dati esistenti riguardanti gli anziani. Nel BRING-UP 1 la broncopneumopatia cronica ostruttiva è stata la controindicazione che ha impedito la somministrazione di betabloccanti in oltre la metà dei pazienti non trattati a causa di controindicazioni. È probabile che la rilevanza della broncopneumopatia cronica ostruttiva venga spesso sopravvalutata; esistono dati empirici che suggeriscono che il betablocco possa essere impiegato in pazienti con storia di broncopneumopatia poco rilevante. La vasculopatia periferica è concettualmente una controindicazione al betablocco ma, anche qui, l'esperienza empirica suggerisce che almeno in alcuni casi i benefici ottenibili sulla dinamica circolatoria con il betablocco siano superiori agli effetti locali indotti dal farmaco sul circolo periferico.

Si potrebbe obiettare che ciascuna di queste aree incerte dovrebbe costituire l'oggetto di studi randomizzati. Lo penso anch'io e in effetti uno studio internazionale randomizzato su efficacia e sicurezza dell'uso del betablocco negli anziani è in preparazione. Tuttavia esistono difficoltà non marginali. Innanzitutto il problema etico. I betabloccanti autorizzati per l'uso clinico dagli enti regolatori lo sono senza restrizioni, quindi i comitati etici potrebbero chiedersi quanto sia lecito privare alcuni pazienti di farmaci raccomandati per il tipo di patologia di cui soffrono. Esistono poi problemi di fattibilità, innanzitutto economica. Per fare uno studio occorrono risorse, generalmente messe a disposizione da aziende farmaceutiche. Occorre trovare aziende che in uno scenario di larga disponibilità della comunità medica all'uso del betablocco nello scompenso e di forte pressione della comunità scientifica perché questa strategia terapeutica venga incorporata nel più breve tempo possibile, siano disponibili a impiegare risorse per valutare l'uso del farmaco in nicchie commercialmente non molto rilevanti, rischiando un potenziale riverbero dannoso (dal loro punto di vista) sull'uso del betablocco in generale nel caso di risultati negativi. Sarebbe più facile trovare risorse per studi *ad hoc* qualora uno studio osservazionale suggerisse che ci sono buone prospettive per un impiego allargato del betablocco, anche

in popolazioni attualmente considerate potenzialmente a rischio. L'eticità di un percorso di questo tipo è ovviamente opinabile, ma bisogna essere realisti.

Per concludere, io credo che con il BRING-UP sia iniziato un nuovo filone di ricerca, che non sostituisce i trial randomizzati, ma li complementa e completa. Occorre, perché diventino prassi nella ricerca clinica, una maggiore interazione e accettazione da parte di aziende farmaceutiche e Enti regolatori nazionali e internazionali, e una diffusa convinzione tra i medici che questa è ricerca di alto valore scientifico, clinico e sociale.

Riassunto

Il BRING-UP, com'è noto, è uno studio osservazionale, di *outcome*, sull'implementazione della terapia betabloccante nello scompenso cardiaco che ha rappresentato un'evenienza straordinaria in medicina: una classe di farmaci, i betabloccanti, che l'evidenza clinica ha portato dallo stato di controindicazione a quello di raccomandazione. Questa occasione peculiare, insieme alla consapevolezza crescente della limitatezza di diffusione e di applicabilità nella pratica clinica delle evidenze prodotte dai trial ha indotto ad iniziare la prassi di studi osservazionali per verificare fattibilità, sicurezza e risultati pratici dell'implementazione di nuove terapie di largo impiego raccomandabili in base ai risultati di trial clinici controllati randomizzati.

Al BRING-UP 1 seguirà il BRING-UP 2, lo scopo del quale è la verifica degli effetti della terapia betabloccante nelle popolazioni sottorappresentate nei trial randomizzati, e il SET-UP, sull'uso degli inibitori dei recettori piastrinici GP IIb/IIIa nell'angina instabile.

Con il BRING-UP è iniziato un nuovo filone di ricerca, che non sostituisce i trial randomizzati, ma li complementa e completa. Perché questo tipo di studi diventi prassi nella ricerca clinica, sono necessari una maggiore interazione e accettazione da parte di aziende farmaceutiche e Enti regolatori nazionali e internazionali, e una diffusa convinzione tra i medici che questa è ricerca di alto valore scientifico, clinico e sociale.

Parole chiave: Betabloccanti; Pratica clinica; Scompenso cardiaco; Terapia medica.

Bibliografia

1. Anderson JL, Lutz JR, Gilbert EM, et al. A randomized trial of low-dose beta-blockade therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985; 55: 471-5.
2. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441-6.
3. Fisher ML, Gottlieb SS, Plotnick GD, et al. Beneficial effects of metoprolol in heart failure associated with coronary artery disease: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 943-50.

4. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-73.
5. Olsen SL, Gilbert EM, Renlund DG, Taylor DO, Yanowitz FD, Bristow MR. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double-blind randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1225-31.
6. Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1995; 92: 1499-506.
7. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Effects of carvedilol, a vasodilator β -blocker, in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92: 212-8.
8. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
9. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
10. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
11. Maggioni AP, Tavazzi L. Introducing new treatments in clinical practice: the Italian approach to beta blockers in heart failure. (editorial) *Heart* 1999; 81: 453-4.
12. Sleight P. A Napoleonic future for cardiology? *Heart* 1999; 81: 455.