

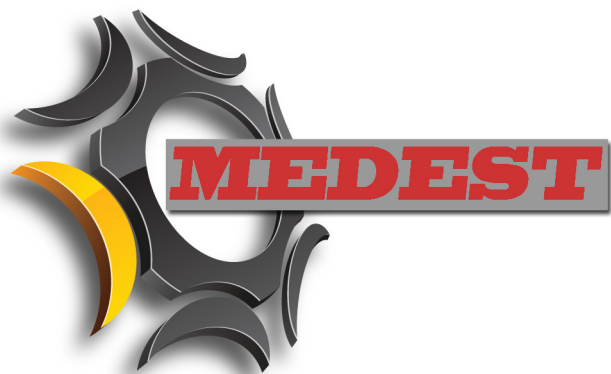
rt-PA e Stroke: IST-3 l'analisi dei risultati

Molti aspetti dello studio hanno sollevato perplessità negli autori che hanno condotto questa dettagliata ed interessante analisi dei dati.

Partiamo dai fattori anomali nell'arruolamento dei pazienti e che possono aver contribuito alla creazione di un bias a favore del trattamento con il trombolitico rispetto a quello conservativo.

- 1. La durata molto lunga (11 anni) ha portato ad una grande disomogeneità tra la qualità dei pazienti arruolati all'inizio dello studio e quelli arruolati in prossimità della conclusione dello stesso.*
- 2. Lo studio ha individuato come centri esperti per la partecipazione allo studio quelli con almeno tre procedure l'anno all'attivo. Ma come è evidente i medici che fanno solo tre procedure in un anno possono portare per mancanza di esperienza ad una non uniformità nell'arruolamento dei pazienti oltre alla non rigida applicazione del protocollo.*
- 3. Il 96% dei pazienti è stato arruolato tra Europa (90%) ed Australia (6%). Tra i centri partecipanti non compare nessun paese asiatico. Questo porta all'esclusione di una fetta epidemiologica significativa della popolazione mondiale*
- 4. Dopo poco dal suo inizio lo studio ha cambiato profilo da "double-blinded vs. placebo" ad "open-label" (quando la Boeringher ha minacciato di non fornire più il trombolitico). Questo cambiamento di registro porta ad una accentuazione dell'effetto placebo nei pazienti e nei "care givers" che partecipano al braccio trombolitico, ed ad un'esacerbazione dell'effetto nocebo in quelli partecipanti al braccio non trombolitico.*
- 5. Uno dei metodi di follow up era l'invio via mail dei questionari. Questa metodologia di raccolta seleziona una popolazione di pazienti fortemente motivati creando un potenziale bias a favore del trombolitico.*
- 6. La soggettività con cui nei vari centri venivano arruolati i pazienti favorisce il trattamento col trombolitico a scapito di quello conservativo*
- 7. Il cambio di outcome da mortalità (oggettivo) a "self-reported function" (soggettivo), combinato al non blinded ed all'invio dei questionari via mail crea un bias favorevole al trattamento trombolitico*
- 8. La già precedente segnalata relativa inesperienza dei centri coinvolti crea un potenziale bias (in senso bidirezionale) sia per la variabilità nell'arruolamento dei pazienti che per la variabilità dell'applicazione del protocollo*
- 9. Gli autori dello studio segnalano chiaramente i conflitti d'interesse degli investigatori. Il segnalarli comunque non li risolve ed anch'essi possono contribuire alla creazione del bias.*





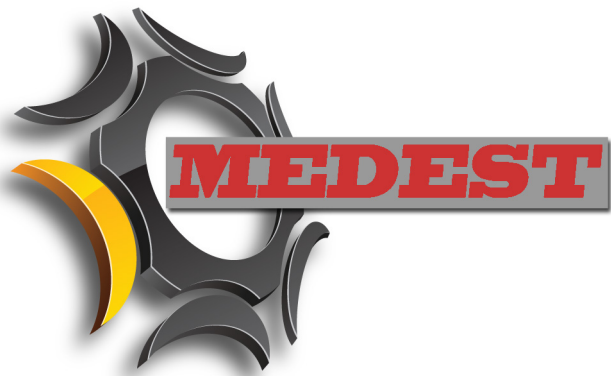
IST3 conclude affermando che *"for the types of patients recruited in IST-3, despite the early hazards, thrombolysis within 6 h improved functional outcome."* Ignora in tal modo, l'outcome primario dichiarato, cioè la percentuale di pazienti vivi a sei mesi e funzionalmente autonomi mentre un principio basilare delle ricerche cliniche è formulare la conclusione rispettando l'outcome primario e non uno secondario come fatto in questo caso.

Rispetto all'outcome primario infatti lo studio non ha dimostrato alcun beneficio statisticamente significativo tra il gruppo trombolitico e quello non. L'analizzare solo un outcome secondario porta a conclusioni inappropriate e fuorvianti.

L'editoriale pubblicato su Lancet che accompagna la pubblicazione del lavoro afferma: *"... the default situation for the first health-care professional who identifies the stroke patient should be to treat, and the role of stroke and emergency physicians is now not to identify patients who will be given rt-PA, but to identify the few who will not."* Questa conclusione non sembra congrua con i risultati dello studio stesso, che anzi, inserito nel contesto degli altri studi sulla trombolisi secondo una metanalisi pubblicata recentemente sullo stesso Lancet, abbassa a livello di neutralità i vantaggi del trombolitico verso il controllo. Sono decisivi infatti i dati sul **non beneficio** rilevati da IST3 riguardo alla finestra temporale 3-4,5 ore che annullano i dati positivi rilevati da altri studi come ECASS3 molto meno potenti per numero di pazienti arruolati. Una conclusione più adeguata potrebbe essere quindi che solo un piccolo numero di pazienti traggono beneficio dall'uso del trombolitico e che anzi la situazione di normalità e di mantenere alta la vigilanza per minimizzare i danni evitabili.

Un discorso a parte va fatto riguardo ai conflitti di interesse, sempre aleggiati in ricerca medica. Due review sistematiche condotte su JAMA e BMJ nel 2003 individuava un forte condizionamento degli studi sponsorizzati a favore degli interessi dello sponsor stesso. Questo può essere fatto con meccanismi diversi quali il disegno dello studio manipolato a favore del committente, incongruenze nella parte scientifica ed infine il fenomeno del "publication bias". Anche gli studi non affetti da tali evidenti irregolarità, possono essere manipolati nelle loro conclusioni per esempio formulando degli abstract ambigui che trasmettono messaggi ingannevoli a coloro i quali non leggeranno mai per mancanza di tempo i dati completi. In questo studio in particolare alcuni fattori riguardanti il possibile bias nell'arruolamento, il cambio in corsa del disegno dello studio (da "doble-blinded vs placebo" a "open label") fortemente influenzato dalla casa che forniva il farmaco, alcune conclusioni che poi non rispecchiano in pieno l'analisi dei dati, fanno pensare ad un possibile, anche se non pienamente consapevole da parte degli investigatori, indirizzo a favore del trombolitico.





L'analisi conclude con un esempio pratico posto come quesito clinico: cosa fareste in sede di consenso informato in un paziente che si presenta alla vostra osservazione a 5 ore dall'evento ischemico, senza controindicazioni alla trombolisi, ed i cui familiari chiedono la disponibilità o meno del trattamento per stappare il vaso chiuso.

A questo proposito ci piacerebbe avere i vostri commenti in merito in base alla pratica clinica ed alle realtà in cui operate quotidianamente.

References:

1. *IST 3 Study The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen*
2. [*IST 3 analysys 2013*](#)
3. *Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. JAMA. 2003;289:454-469.*
4. *Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. BMJ. 2003;326:1167-1170*

