

LIBERARE LA ZIA SCEMA* DALLA SOFFITTA RENDE INUTILI LE METANALISI?

Ricerca

ALESSANDRO BATTAGLIA, ALBERTO VAONA, SAFFI-ETTORE GIUSTINI

EQM - Evidenza, Qualità e Metodo in Medicina Generale

PREMESSE

Recenti esempi tratti dalla letteratura scientifica confermano che il rigore metodologico viene spesso immolato sull'altare delle personali opinioni.

Infatti i ricercatori basano troppo frequentemente le conclusioni dei propri trial su analisi di *end-point* secondari e/o di risultati ricavati da analisi di particolari strati del campione²⁹.

E in modo particolare ciò che viene rilevato dalle analisi degli "outcome secondari" tende ad essere enfatizzato come alternativa alla "mancata dimostrazione di significatività statistica" dei risultati riguardanti l'outcome primario^{30 29}.

Il rigore metodologico ci insegna invece che l'analisi degli *end-point* secondari e le analisi dei sottogruppi dovrebbero essere utilizzate solo come valore aggiunto a supporto delle conclusioni ricavate dall'analisi prima-

ria³¹ oppure – al limite – solo allo scopo di generare ipotesi di lavoro²⁹.

Nascondere o minimizzare i risultati rilevati per l'outcome primario corrisponde insomma a quello che Moyè ha definito "nascondere la zia scema* in soffitta"³².

Le analisi di molteplici outcome sui pazienti randomizzati ai due bracci (= analisi di *end-point* secondari) come le analisi di singoli o più outcome in frazioni del campione originale (= analisi per sottogruppi) rappresentano *sempre* situazioni in cui si eseguono "confronti multipli entro lo stesso campione": quello inizialmente arruolato nella ricerca.

In queste circostanze si verificano due ordini di problemi.

In primo luogo occorre ricordare che la numerosità dei soggetti da reclutare in un trial viene tarata solo sull'outcome primario (vedi: 1. *Analisi primaria* ...). In pratica gli Autori affidano al calcolo statistico la definizione di una numerosità

1. Analisi primaria e analisi accessorie

Una ricerca scientifica viene organizzata per fornire una risposta ad un quesito molto specifico, quello che riguarda l'outcome primario. Se per esempio un trial – con lo scopo di valutare l'efficacia di un farmaco nel prevenire ogni tipo di evento mortale – mette a confronto la frequenza dei decessi in un gruppo di pazienti a cui viene somministrato il farmaco (braccio di intervento) con la frequenza dei decessi registrata in un gruppo di pazienti a cui viene somministrato placebo (braccio di controllo) l'"outcome primario" è rappresentato dalla "mortalità generale". Se nello stesso studio viene eseguita anche un'analisi di un altro *end-point* (esempio: paragonare la frequenza di "infarti non fatali" nei due bracci), questa viene definita "analisi di un outcome secondario". Non si tratta di una distinzione accademica in quanto la numerosità del campione (che condiziona la potenza statistica della ricerca) viene tarata solo sulla differenza che ci si aspetta di osservare tra i due bracci nell'incidenza dell'outcome primario, e non di altri *end-point* (vedi: 2. *Calcolo delle ...*). Se nello stesso studio viene anche valutata l'incidenza di uno o più *end-point* in alcuni strati particolari del campione (esempio: nei maschi, nelle femmine, nei giovani, negli anziani, ecc.) tutto ciò prende il nome di "analisi per sottogruppi". In uno studio di "eventi" un'analisi per sottogruppi considera in altri termini l'incidenza di uno o più outcome in una frazione del campione originale contraddistinta da caratteristiche particolari. Tornando all'esempio precedente, un'analisi per sottogruppi può essere rappresentata dal considerare nei soggetti di età superiore a 65 anni (= "sottogruppo") la differenza tra braccio di intervento e braccio di controllo nell'incidenza di eventi mortali (= "outcome primario") o di infarto non fatale (= "outcome secondario").

* "zia scema" = libera traduzione di "crazy aunt".

tà campionaria sufficiente a poter dimostrare la differenza che si aspettano di poter rilevare tra i due bracci nell'incidenza dell'outcome primario (vedi: 2. *Calcolo delle ...*)²⁹. Quando si analizza l'incidenza di molti "outcome secon-

dari" nel campione originale, il mancato riscontro di "significatività statistica" per la differenza rilevata tra i due bracci nell'incidenza di qualcuno di questi *end-point* deve essere interpretato con grande cautela.

2. Calcolo delle dimensioni del campione

In uno studio di "eventi" (ad esempio quando l'outcome primario è la mortalità generale) la numerosità dei soggetti da arruolare viene calcolata tenendo conto di tre variabili: dimensione dell'effetto, errore alfa, errore beta.

Tornando all'esempio 1 (*Analisi primaria ...*): in primo luogo gli Autori ipotizzano (*ex ante*) che alla fine dello studio possa essere rilevata una precisa differenza tra i due bracci nell'incidenza di eventi mortali. In questo calcolo viene accettato un certo margine di errore, che può andare in due direzioni e che condiziona in modo analogo il calcolo della numerosità del campione. Esiste infatti il rischio di identificare – in modo errato – differenze tra i due bracci quando in realtà non esistono (errore di tipo I o errore alfa) e al contrario il rischio di non riuscire – erroneamente – a dimostrare differenze tra i due bracci quando queste in effetti esistono (errore di tipo II o errore beta). Occorre sottolineare che più piccola è la differenza tra i due bracci che lo studio ritiene di poter rilevare, più grande dovrà essere il numero di soggetti da arruolare. I livelli di errore alfa e di errore beta che di solito vengono accettati nel calcolo delle dimensioni del campione sono: 5% per l'errore alfa e 10-20% per l'errore beta. Il complementare a 100 dell'errore beta si chiama "potenza statistica" ed esprime la capacità dello studio di rilevare differenze tra i due bracci quando queste effettivamente esistono, vale a dire quando esse sono "reali" e non dovute solamente al caso. Per esempio accettando un errore beta pari al 20% la potenza statistica dello studio è pari all'80%.

3. Significatività statistica

Qualsiasi "test di significatività" utilizzato in uno studio controllato si propone di dimostrare "significatività" o "non significatività" della differenza riscontrata nei valori di un determinato outcome tra braccio di intervento e braccio di controllo. Il famoso valore di P prodotto dal test indica semplicemente la probabilità che la differenza rilevata tra i due bracci sia dovuta ad un effetto del caso. Le differenze "dovute al caso" sono chiamate "non significative"; quelle "non dovute al caso" sono chiamate "significative". In base a quanto appena esposto viene logico pensare che non ci sarà mai la certezza assoluta che la differenza rilevata tra i due bracci *non sia* dovuta al caso: il valore di P, per quanto piccolo, non sarà *mai* uguale a zero in quanto anche ammettendo che il farmaco non abbia efficacia alcuna sulla mortalità esisterà sempre una differenza per quanto piccola tra un braccio e l'altro nei valori di mortalità in quanto i due gruppi presenteranno sempre qualche differenza – sia pur piccola – nelle caratteristiche di base in grado di condizionare la prognosi.

Per questo motivo e per scopi pragmatici si è deciso di fare una scelta precisa nella interpretazione dei valori di P, ma ciò rappresenta comunque una scelta arbitraria. L'identificazione del famoso cut off ($P = 0,05$) che divide la "significatività" dalla "non significatività" è infatti solo una pura convenzione statistica.

Si è deciso in pratica di definire "non dovuta al caso" ogni differenza tra i due bracci caratterizzata da una probabilità "molto bassa" di essere rilevata "solo per caso". Si è quantificato il concetto di "probabilità molto bassa" con il valore " $< 1/20$ ".

Se in altri termini il test statistico ci dice (attraverso il valore di P) che la differenza tra braccio di intervento e braccio di controllo ha una probabilità di essere stata rilevata "solo per caso" inferiore a $1/20$ ($P < 0,05$) "per convenzione" siamo autorizzati a ricusare l'ipotesi che quanto rilevato rappresenti solo un effetto del caso (= "ipotesi nulla"). Ciò perché la differenza riscontrata tra i due bracci può essere stata – è vero – rilevata "solo per caso", ma nella fattispecie la probabilità che questo si sia verificato è "molto bassa" ($< 1/20$) e possiamo quindi trascurarla.

Ecco che allora, ricusando l'ipotesi nulla, affermiamo che la differenza rilevata è "significativa".

Viceversa per valori di $P > 0,05$ la differenza riscontrata viene definita "non significativa" in quanto la probabilità che sia stata rilevata solo per caso è "alta" (ossia superiore a $1/20$).

Infatti a volte si verifica solo perchè – essendo la numerosità del campione originale tarata non su quell'*end-point* ma piuttosto sull'*outcome* primario – la differenza riscontrata tra i due bracci è troppo piccola perchè la potenza statistica dello studio possa considerarla non “casuale” ma “reale”.

Il vero protagonista della ricerca è infatti l'*end-point* primario: una volta scelto questo obiettivo tutta la potenza statistica viene spesa per le analisi ad esso riferite.

Ecco allora che la “non dimostrazione di significatività statistica”, per un *outcome* secondario, può coincidere semplicemente con un errore “di tipo II” (errore beta, o “falso negativo”) ossia col non rilevare differenze tra i due bracci quando queste esistono. L'errore beta è tanto più frequente quanto più i confronti tra i due bracci vengono eseguiti con numerosità campionarie insufficienti.

Questa situazione si realizza ancora più facilmente nelle analisi per sottogruppi. In questi casi infatti l'errore beta è in agguato non solo per i risultati che si riferiscono agli *end-point* secondari ma anche per quelli che riguardano l'*end-point* primario: quando i due bracci vengono confrontati entro il contesto di un “sottogruppo”, la numerosità di questa frazione è per forza sempre minore di quella del campione originale.

Un secondo ordine di problemi collegato ad ogni tipo di confronti multipli è rappresentato dall'aumentato rischio di rilevare differenze tra i due bracci quando

queste non esistono (“falsi positivi” o errori di tipo I o errore alfa): i confronti multipli infatti aumentano (anche) notevolmente la probabilità di ottenere risultati legati puramente al caso.

Un esempio impressionante è fornito dall'analisi dei 146 sottogruppi dello studio BATH sui betabloccanti: le differenze nei tassi di mortalità riscontrate entro ciascun sottogruppo tra braccio di intervento e braccio di controllo si distribuivano secondo una perfetta curva gaussiana³⁵ (la curva di Gauss rappresenta notoriamente la distribuzione casuale di molti parametri biologici entro il contesto di una popolazione) (Fig. 1).

In elaborazioni diverse da quelle previste per l'*outcome* primario (come appunto nelle analisi di *outcome* secondari o nelle analisi per sottogruppi) l'errore random (esprime l'effetto del caso) può giocare un ruolo molto importante nel condizionare la direzione dei risultati e ciò anche in presenza della desiderata “significatività statistica”²⁹.

Questo pericolo aumenta in modo proporzionale al numero dei confronti eseguiti all'interno del campione originale.

Occorre infine rammentare che l'analisi dell'*end-point* primario ha lo scopo di dare una risposta al quesito per cui lo studio è stato costruito: a maggior ragione quindi le conclusioni degli Autori dovrebbero essere fondate solo su quanto rilevato per questo *end-point*²⁹.

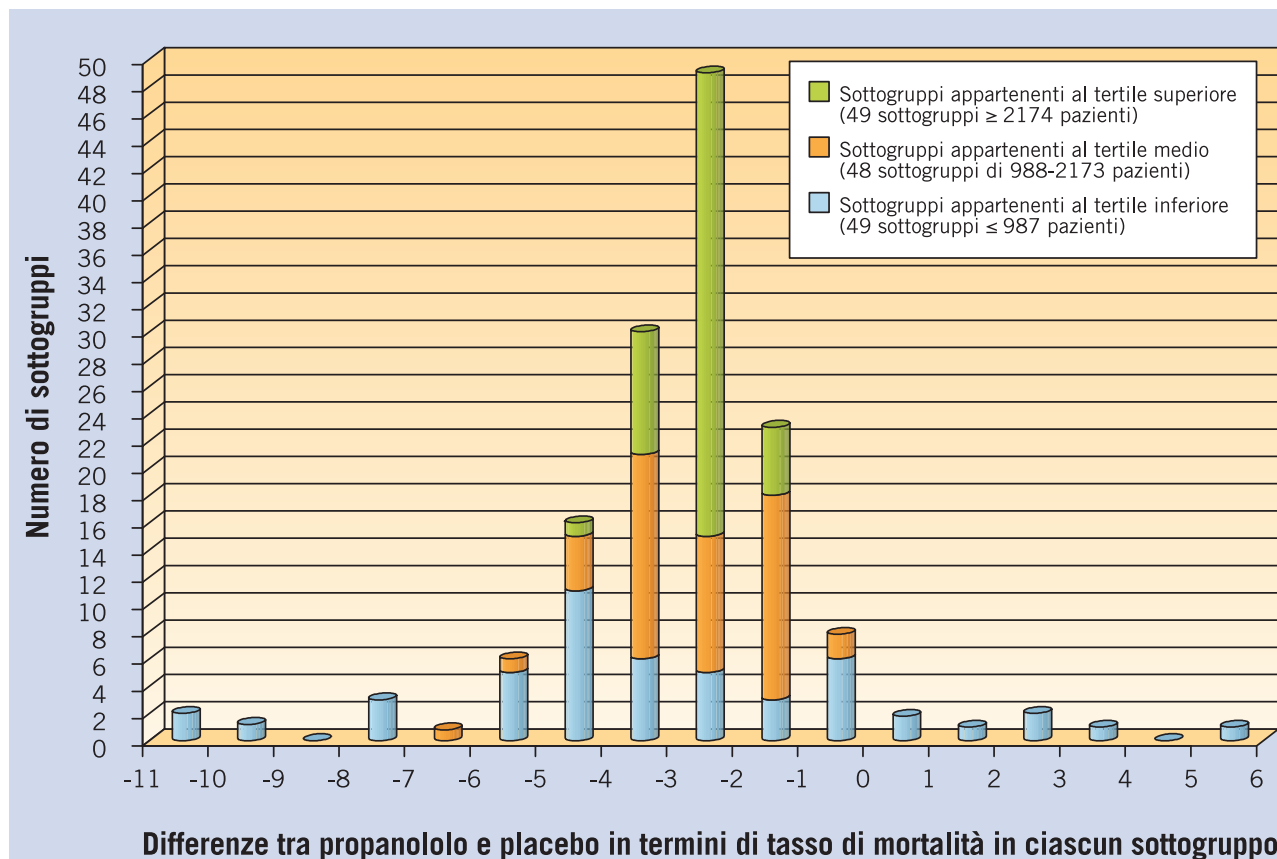


Figura 1

Studio BATH – Circulation 1983.

Come ribadito, le analisi degli outcome secondari e le analisi per sottogruppi dovrebbero quindi essere utilizzate solo come “valore aggiunto” a supporto delle conclusioni ricavate dall’analisi primaria oppure, al limite, allo scopo di generare ipotesi di lavoro.

La *US Food and Drug Administration* coerentemente, per l’autorizzazione all’immissione in commercio di nuove molecole richiede trial randomizzati ben condotti in cui la potenza statistica sia tarata su differenze tra i due bracci nell’incidenza di un outcome primario³³.

SCOPO DEL PRESENTE ARTICOLO

Scopo di questo articolo è confrontare le conclusioni riportate dagli Autori di trial che riguardano trattamenti importanti in termini di salute pubblica con le conclusioni ricavabili dalle analisi dei risultati che si riferiscono agli outcome primari delle singole ricerche, allo scopo di evidenziare forzature interpretative fondate su analisi di outcome diversi da quello primario o da analisi di sottogruppi del campione originale.

Abbiamo deciso di esaminare un RCT in cui il confronto tra i bracci riguardasse due o più trattamenti attivi contro l’ipertensione. La scelta è giustificata dal fatto che le malattie cardiovascolari rappresentano un’importante causa di mortalità e di morbidità nei Paesi a stile di vita occidentale ed è quindi naturale che le conoscenze sull’efficacia dei farmaci attivi sull’ipertensione, uno dei principali fattori di rischio cardiovascolare, siano di enorme importanza nella programmazione delle politiche sanitarie e delle decisioni allocative.

Nel 2003 i ricercatori del “Blood Pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration” avevano riassunto in una metanalisi tradizionale i risultati dei trial che fino a quel momento avevano confrontato trattamenti attivi vs. placebo o vs. trattamenti alternativi (in una precedente esperienza gli Autori avevano eseguito un’altra metanalisi solo per trial con confronti “trattamento attivo vs. placebo”²⁶).

Nello stesso anno 2003 Psaty et al. pubblicavano su JAMA una “network metaanalysis”^{**} sulle terapie farmacologiche dell’ipertensione. Scopo degli Autori era paragonare l’efficacia dei diuretici a basso dosaggio con placebo o con trattamenti attivi di altra natura.

MATERIALI E METODI

Abbiamo esaminato innanzitutto nel nostro studio le conclusioni dei trial metanalizzati da Psaty²⁸ e dai ricercatori “Blood Pressure Lowering Treatment Trialist

Collaboration”²⁷. La scelta presupponeva che i due gruppi di ricerca avessero reperito in modo indipendente tutte le maggiori sperimentazioni pubblicate fino all’anno 2003.

Il nostro scopo non era eseguire una nuova revisione dei trattamenti antiipertensivi, ma piuttosto verificare il rispetto delle conclusioni traibili dalle analisi degli outcome primari nella maggior parte dei trial che hanno condizionato o stanno condizionando l’operatività dei medici nei confronti dell’ipertensione.

Ci è sembrato utile inserire in tal senso nella nostra analisi anche l’RCT ASCOT-BPLA – pubblicato nei giorni immediatamente precedenti la stesura del nostro articolo – i cui messaggi operativi ci sembrano particolarmente “forti”²³.

Abbiamo deciso di considerare solo gli RCT in cui un trattamento attivo contro l’ipertensione veniva confrontato con un altro trattamento attivo, escludendo pertanto i confronti vs. placebo.

Non abbiamo analizzato la validità interna ed esterna delle singole ricerche in quanto non pertinente i nostri obiettivi.

Le conclusioni traibili dall’analisi dei risultati degli outcome “primari” delle singole ricerche sono state confrontate con quelle formulate dagli Autori dei singoli articoli.

Abbiamo considerato “conclusioni degli autori” quelle sintetizzate dall’abstract dei lavori pubblicati.

Abbiamo analizzato e commentato i risultati concernenti l’outcome primario dei singoli RCT esaminando tutti gli articoli in *full-text*.

Abbiamo considerato “outcome primario” di un RCT quello su cui gli autori hanno calcolato il sample size. In assenza di questa informazione abbiamo considerato “outcome primario” quello così definito dall’articolo.

Sottolineiamo che il nostro obiettivo non era una sintesi contenutistica dei messaggi ricavati dalla letteratura ma esclusivamente il confronto tra: conclusioni riportate dagli Autori dei singoli trial, conclusioni ricavabili dall’analisi degli outcome primari, conclusioni delle metanalisi^{27 28}.

RISULTATI

Abbiamo valutato 28 analisi di outcome primari relative a 28 confronti diversi tra due farmaci attivi (alcune sono state eseguite nell’ambito di uno stesso trial e pertanto pubblicate nello stesso articolo) per un totale di 25 trial¹⁻²⁵.

^{**} La tecnica di pooling utilizzata (= network metaanalysis) era molto diversa dalle metanalisi tradizionali²⁷. Mentre una metanalisi “tradizionale” sottopone a pooling i risultati di efficacia di trial caratterizzati da confronti identici (es: un confronto metanalitico tra amlodipina e lisinopril prevede in questi casi il pooling di trial singolarmente architettati per questo confronto) una “network metaanalysis” permette di sintetizzare anche i risultati di trial allestiti per confronti diversi ma con almeno uno dei due bracci in comune (es: un confronto metanalitico tra amlodipina e lisinopril può essere eseguito anche sottoponendo a pooling RCT architettati per confronti diversi ma con almeno un braccio uguale, come ad esempio un RCT che confronti amlodipina vs. placebo e un RCT che confronti lisinopril vs. placebo). Una “network metaanalysis” trae quindi informazioni sia da confronti diretti (within trial) che da confronti indiretti (between trials) allo scopo di confrontare indirettamente l’efficacia di trattamenti diversi²⁸. È doveroso ricordare che secondo gli esperti della Cochrane Collaboration i confronti indiretti operati attraverso una “network metaanalysis” non hanno comunque l’attendibilità dei confronti diretti tradizionali³⁴.

Dalla Figura 2 si evince che nel 60,1% dei casi gli Autori hanno basato le proprie conclusioni anche su analisi di outcome secondari o di sottogruppi e che nel 32,1% dei casi i risultati che si riferiscono all'outcome primario sono stati addirittura ignorati.

Gli Autori dei 28 confronti nel 60% dei casi hanno pertanto forzato (in modo più o meno evidente) le proprie conclusioni verso direzioni suggerite da analisi non strettamente riguardanti l'outcome primario.

Quando per ogni trial le conclusioni venivano basate sulla sola analisi dell'outcome primario, entro ciascuna categoria di confronto e praticamente per la quasi totalità degli outcome singolarmente considerati, non erano evidenti differenze significative nell'efficacia dei farmaci assegnati ai diversi bracci^{2-9 11 13-19}. Costituiscono tre eccezioni gli svantaggi notati per i betabloccanti nel confronto con i calcioantagonisti nella progressione delle lesioni carotidee¹⁰; gli svantaggi notati

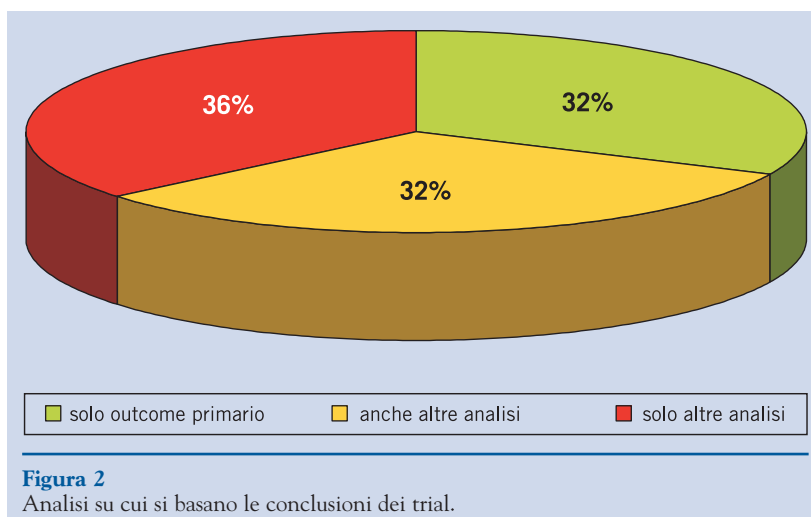


Figura 2

Analisi su cui si basano le conclusioni dei trial.

per i betabloccanti nel confronto con gli inibitori ATII nella prevenzione di eventi CVD e di morti da tutte le cause²⁰ e infine gli svantaggi notati per i calcioantagonisti nel confronto con gli inibitori ATII nella riduzione della progressione del danno renale nei pazienti diabetici²¹. Non sono stati presi in considerazione, nell'analisi riassuntiva illustrata dalla Tabella I, le ricerche in cui

TABELLA I
Conclusioni formulabili immaginando un effetto classe.

CLASSI DI FARMACI A CONFRONTO	TRIAL	CONCLUSIONI RIASSUNTIVE BASATE SOLO SULL'ANALISI DEGLI OUTCOME PRIMARI	CONCLUSIONI RIASSUNTIVE BASATE SULLE CONCLUSIONI DEGLI AUTORI DEI TRIAL
Diuretici vs. betabloccanti	MRC* 1985 ¹	Nessuna differenza tra diuretici e betabloccanti per tutti gli outcome primari	Nessuna differenza tra diuretici e betabloccanti nel ridurre le complicanze dell'ipertensione, comprese quelle coronariche
	HAPPY 1987 ²		
Diuretici vs. ACEi	ALLHAT 2002 ³	Nessuna differenza tra diuretici ed ACE-inibitori per tutti gli outcome primari	I diuretici comportano vantaggi rispetto agli ACEi nel ridurre l'incidenza di uno o più eventi CVD maggiori
	ANBP2 2003 ¹⁸		I diuretici comportano svantaggi rispetto agli ACEi nel ridurre l'incidenza di infarto miocardico e di eventi CVD non fatali soprattutto nell'anziano maschio
Diuretici vs. calcioantagonisti	MIDAS 1996 ⁵	Nessuna differenza tra diuretici e calcioantagonisti per tutti gli outcome primari	Nessuna differenza tra diuretici e calcioantagonisti nella progressione delle lesioni carotidee
	VHAS 1997 ⁶		
	NICS-EH 1999 ¹⁷		I diuretici comportano vantaggi rispetto ai calcioantagonisti nella riduzione di eventi cardiovascolari
	INSIGHT 2000 ⁷		Nessuna differenza tra diuretici e calcioantagonisti nel ridurre l'incidenza degli eventi cardiovascolari
	ALLHAT 2002 ³		
	SHELL 2003 ²⁴		
Diuretici vs. alfalitici	ALLHAT 2000 ⁴	Nessuna differenza tra diuretici e alfalitici per tutti gli outcome primari	I diuretici comportano vantaggi rispetto agli alfalitici nel ridurre l'incidenza di eventi CVD, specialmente scompenso cardiaco

(continua)

(Tabella I segue)

Betabloccanti vs. calcioantagonisti	ELSA 2002 ¹⁰	I betabloccanti comportano svantaggi rispetto ai calcioantagonisti nella progressione delle lesioni carotidee	I betabloccanti comportano svantaggi rispetto ai calcioantagonisti nella progressione delle lesioni carotidee
	AASK 2002 ¹⁹	Nessuna differenza tra betabloccanti e calcioantagonisti nella prevenzione del danno renale	Nessuna differenza tra betabloccanti e calcioantagonisti nella prevenzione del danno renale
Betabloccanti vs. ACEi	UKPDS 1998 ¹⁵	Nessuna differenza tra betabloccanti e ACEi per tutti gli outcome primari	Nessuna differenza tra betabloccanti e ACEi nella prevenzione delle complicanze diabetiche
	AASK 2002 ¹⁹		I betabloccanti comportano svantaggi rispetto agli ACEi nella progressione del danno renale
Betabloccanti vs. inibitori AT II	LIFE 2002 ²⁰	I betabloccanti comportano svantaggi rispetto agli inibitori della ATII nella prevenzione di eventi CVD e della mortalità generale	I betabloccanti comportano svantaggi rispetto agli inibitori della ATII nella prevenzione di eventi CVD e della mortalità generale
ACEi vs. calcioantagonisti	ABCD* 1998 ¹²	Nessuna differenza ACEi e calcioantagonisti per tutti gli outcome primari	Nessuna differenza ACEi e calcioantagonisti nel modificare i parametri biochimici
	FACET 1998 ¹³		Gli ACEi presentano vantaggi rispetto ai calcioantagonisti nel ridurre l'incidenza di eventi vascolari maggiori
	AASK 2001 ¹⁴		Gli ACEi presentano vantaggi rispetto ai calcioantagonisti nel ridurre l'incidenza di danno renale, specialmente nei pazienti con proteinuria
	AASK 2002 ¹⁹		
	JMIC-B 2004 ²⁵		Nessuna differenza tra ACEi e calcioantagonisti nel ridurre l'incidenza di eventi cardiaci e della mortalità
Calcioantagonisti vs. inibitori AT II	Lewis et al. 2001 ²¹	I calcioantagonisti comportano svantaggi rispetto agli inibitori della ATII nella riduzione della progressione di danno renale nei pazienti affetti da diabete II	I calcioantagonisti comportano svantaggi rispetto agli inibitori della ATII nella riduzione della progressione di danno renale nei pazienti affetti da diabete II
	IDNT* 2003 ²²	Nessuna differenza tra calcioantagonisti e inibitori della ATII nella riduzione dell'incidenza di outcome cardiovascolari	Nessuna differenza tra calcioantagonisti e inibitori della ATII nella riduzione dell'incidenza di outcome cardiovascolari
(Diuretici o betabloccanti) vs. calcioantagonisti	NORDIL 2000 ⁸	Nessuna differenza tra diuretici o betabloccanti e calcioantagonisti per tutti gli outcome primari	Nessuna differenza tra diuretici o betabloccanti e calcioantagonisti per tutti gli outcome primari
	CONVINCE 2003 ⁹		
Vecchi farmaci vs. nuovi farmaci	CAPPP 1999 ¹⁶	Nessuna differenza tra vecchi e nuovi farmaci per tutti gli outcome primari	Nessuna differenza tra vecchi e nuovi farmaci nel ridurre morbidità e mortalità cardiovascolare
	STOP-2 1999 ¹¹		I vecchi farmaci rispetto ai nuovi comportano vantaggi in termini di riduzione dell'incidenza di stroke
	ASCOT-BPLA 2005 ²³		I vecchi farmaci rispetto ai nuovi comportano svantaggi in termini di riduzione dell'incidenza di stroke
			I vecchi farmaci rispetto ai nuovi comportano svantaggi in termini di riduzione dell'incidenza di eventi CVD e procedure CVD
			I vecchi farmaci rispetto ai nuovi comportano svantaggi in termini di riduzione dell'incidenza di mortalità generale
			I vecchi farmaci rispetto ai nuovi comportano svantaggi in termini di riduzione dell'incidenza di diabete

* Non sono state riportate le conclusioni dei confronti inseriti come outcome secondari in sperimentazioni in cui l'outcome primario non era il confronto tra farmaci antiipertensivi o in cui l'outcome primario era il confronto tra farmaci antiipertensivi e placebo.
ACEi = ACE-inibitori; CVD = Cardiovascular Disease (malattie cardiovascolari).

SIMG - SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE

Via Del Pignoncino 9/11, 50142 Firenze • Tel. 055 700027 • Fax 055 7130315 • simg@dada.it • www.simg.it

La presente scheda di iscrizione deve essere rispedita alla SIMG, via Del Pignoncino 9/11, 50142 Firenze, in originale oppure anche via fax allo 055 7130315, unitamente al pagamento della quota associativa pari a Euro 125,00 da effettuarsi tramite:

- versamento sul c/c postale n. 14768501 intestato a SIMG - Società Italiana di Medicina Generale, via Del Pignoncino 9/11, 50142 Firenze;
- inviando assegno circolare Non Trasferibile intestato a SIMG - Società Italiana di Medicina Generale, via Del Pignoncino 9/11, 50142 Firenze;
- con carta di credito inviando la relativa autorizzazione (v. allegato) completa di firma in originale;
- con Rid richiedendo la modulistica alla segreteria SIMG.

Il sottoscritto dott./prof. Cognome Nome
Nato a prov. Il / / residente a
Prov. Cap. Via
Tel. (casa) Tel. (studio)
Fax Cellulare E-mail:
Codice fiscale Partita IVA
Anno di laurea Università di
Specializzazioni: 1) 2) 3)
Attività: ☐ MG ☐ Universitario ☐ Libero ☐ Professionista ☐ Specialista
Lingue: ☐ Inglese ☐ Francese ☐ Tedesco ☐ Spagnolo ☐
Eventuale II indirizzo: (Studio/Abitazione/Indirizzo/fiscale) via
Località Prov. Cap.
A conoscenza dello statuto SIMG In fede
Data Firma socio presentatore

Autorizzazione

Il sottoscritto
Nato a il
Residente a
Via/piazza n.
Documento di riconoscimento n.
Rilasciato da: il
Titolare carta di credito VISA n.
Titolare carta di credito Mastercard n.
Scadenza:

Autorizza

La SIMG Società Italiana di Medicina Generale a prelevare dalla carta di credito sopra descritta l'importo di:

€ (.....)

..... li, il

.....

firma e timbro

SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE

Via Del Pignoncino 9/11, 50142 Firenze

**DOMANDA
DI ISCRIZIONE**



Euro 125,00
quota per il 2006

SIMG - SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE

Via Del Pignoncino 9/11, 50142 Firenze • Tel. 055 700027 • Fax 055 7130315 • simg@dada.it • www.simg.it

Il sottoscritto dott./prof.

Via n.

Cap Città Prov.

Tel. (casa) Tel. (studio) Fax

Cellulare E-mail:

Codice fiscale Partita IVA

chiede che gli venga inviata in abbonamento la Rivista di Politica Professionale della Medicina Generale - SIMG

allego copia della ricevuta di versamento sul c/c postale n. 14768501 intestato a: SIMG - Società Italiana di Medicina Generale - per l'importo di € 25,82

Data In fede.....

La presente scheda deve essere spedita alla SIMG, via Del Pignoncino 9/11, 50142 Firenze in originale oppure anche via fax allo 055 7130315



Euro 125,00
quota per il 2006

SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE

Via Del Pignoncino 9/11, 50142 Firenze

**DOMANDA
DI ABBONAMENTO**



TABELLA II

Conclusioni formulabili in base ai risultati rilevati per l'outcome primario paragonate con le conclusioni degli autori dei trial.

CLASSI DI FARMACI A CONFRONTO	TRIAL	CONFRONTO ESEGUITO NEL TRIAL	OBIETTIVO PRIMARIO DELLO STUDIO (IPOTESI INDAGATA)	RISULTATI SULL'OUTCOME PRIMARIO	CONCLUSIONI DEGLI AUTORI DEL TRIAL	CONCLUSIONI BASATE SOLO SULL'ANALISI DELL'OUTCOME PRIMARIO	COMMENTI
Diuretici vs. betabloccanti	MRC 1985 ¹	Bendrofluazide vs. propranololo (lo studio originale prevede anche confronto con il placebo)	Studiare le differenze tra i due bracci nell'incidenza di stroke e di eventi CHD; il confronto tra i due farmaci è basato su un'analisi per sottogruppi in un trial organizzato in realtà per confronti vs. placebo	RR stroke = 0,43 (0,25-0,76) RR CHD = 1,18 (0,91-1,56)	L'uso di bendrofluazide al posto di propranololo determina una riduzione dell'incidenza di stroke mentre l'incidenza di CHD non varia	Confermate	Gli autori, correttamente, segnalano che la numerosità campionaria non era stata tarata su questo confronto (analisi per sottogruppi)
	HAPPY 1987 ²	Diuretici ad alte dosi vs. betabloccanti	Studiare la differenza nell'incidenza di eventi CHD (il sample size è stato calcolato sull'endpoint combinato CHD fatale + CHD non fatale)	RR = 0,89 (0,69-1,14)	Non esistono differenze tra i due bracci in termini di incidenza di CHD, mortalità generale, numero complessivo di eventi, diabete. L'incidenza di stroke fatale era più bassa nel gruppo assegnato ai betabloccanti. I valori di PA erano simili nei due bracci. Conclusioni: l'uso di diuretici non ha comportato vantaggi rispetto all'uso di betabloccanti nel ridurre l'incidenza di complicanze dell'ipertensione, comprese quelle coronariche (CHD)	Non esistono prove a sostegno di un vantaggio dell'uso di diuretici al posto dei betabloccanti nella prevenzione degli eventi coronarici (CHD)	Gli eventi non coronarici erano outcome secondari
Diuretici vs. ACEi	ALLHAT 2002 ³	Lisinopril vs. clortalidone (lo studio originale prevede anche confronto con l'amlodipina)	Studiare la differenza nell'incidenza dell'endpoint combinato (morte CHD + infarto non fatale) (il sample size è stato tarato su questo outcome)	RR = 0,99 (0,91-1,08)	Nessuna differenza tra i trattamenti a confronto nell'incidenza di outcome primario o di mortalità generale. L'incidenza degli outcome secondari è simile nel braccio assegnato a clortalidone rispetto agli altri due bracci eccezione fatta per una maggior incidenza di HF nei pazienti assegnati ad amlodipina e per una maggior incidenza di outcome composito CVD e HF nei pazienti assegnati a lisinopril. I valori di PAS sono più alti nei pazienti assegnati ad amlodipina e lisinopril e i valori di PAD più bassi nel braccio assegnato ad amlodipina. Conclusioni: i tiazidici sono superiori agli ACEi e ai calcioantagonisti nel ridurre l'incidenza di uno o più eventi CVD maggiori	Non esistono prove a sostegno di un vantaggio del clortalidone rispetto al lisinopril nella prevenzione della mortalità coronarica e dell'infarto (outcome primario)	Gli autori sostengono vantaggi della terapia diuretica basandosi prevalentemente sull'analisi di outcome secondari

(continua)

(Tabella II segue)

	ANBP2 2003 ¹⁸	Qualsiasi ACEi vs. qualsiasi diuretico	Studiare la differenza nell'incidenza dell'endpoint composito (mortalità generale + qualsiasi evento CVD) (il <i>sample size</i> è stato tarato su questo outcome)	HR = 0,89 (0,79-1,00)	L'HR per l'outcome primario nel confronto ACEi-diuretici è 0,89 (0,79-1,00). Per i pazienti maschi l'intervallo di confidenza è 0,71-0,97; per le femmine 0,83-1,21. I tassi di eventi CVD non fatali e di infarto miocardico sono minori nei pazienti assegnati ad ACEi. Il tasso di stroke è simile nei due gruppi. Il tasso di stroke fatali è maggiore nei pazienti trattati con ACEi. I valori di PAO sono identici nei due bracci. Conclusioni: il trattamento con ACEi comporta outcome migliori rispetto al trattamento con diuretici, soprattutto nei maschi	Non sono state dimostrate differenze significative tra i due bracci nella incidenza dell'outcome primario	Gli autori sostengono vantaggi per gli ACEi basandosi su analisi di sottogruppi (i maschi) e di outcome secondari (riportano nel gruppo trattato con ACEi frequenze minori di eventi CVD non fatali e di infarto miocardico)
Diuretici vs. calcioantagonisti	MIDAS 1996 ⁵	Isradipina vs. idroclorotiazide	Studiare la differenza tra i valori medi di progressione delle lesioni carotidee (espressa in ciascun braccio come variazione del parametro ultrasonografico ' <i>mean maximum IMT</i> ' rispetto ai valori baseline) (questo è l'endpoint primario dichiarato dallo studio; l'articolo originale rimanda la lettura del protocollo ad altra bibliografia)	<i>Mean difference</i> <i>Mean Maximum</i> IMT = -0,028 P = 0,68	La progressione delle lesioni carotidee non è differente nei due bracci. Nei pazienti trattati con isradipina è più alta l'incidenza di eventi CV maggiori, di eventi vascolari non maggiori e di procedure vascolari. I valori di pressione sono minori nel gruppo trattato con idroclorotiazide. Conclusioni: isradipina non comporta vantaggi rispetto all'idroclorotiazide nella progressione delle lesioni carotidee; è stata notata una maggior incidenza di eventi vascolari nei pazienti assegnati a questo braccio	Isradipina non comporta un vantaggio rispetto all'idroclorotiazide nella progressione delle lesioni carotidee	La segnalazione di una potenziale pericolosità del nuovo trattamento è eticamente giustificata (anche se l'outcome 'eventi vascolari maggiori' è secondario)
	VHAS 1997 ⁶	Verapamil vs. clortalidone	Studiare la differenza tra le medie dei valori pressori riscontrate nei due gruppi (il <i>sample size</i> è stato tarato su questo outcome)	Riduzione media dei livelli di PAO rispetto ai valori basali: verapamil 27,6/17 mmHg; clortalidone 28,6/16,6 P > 0,05	Il verapamil e il clortalidone presentano simile efficacia antipertensiva, simile tollerabilità e non esistono differenze in termini di incidenza di eventi CVD, tuttavia nel gruppo trattato con clortalidone è più frequente iperuricemia e ipokaliemia	Non esistono differenze significative tra verapamil e clortalidone nei valori di riduzione dei valori iniziali di PAO	Le conclusioni sono state condizionate anche da outcome secondari (e comunque etica la segnalazione di maggiori effetti collaterali nel braccio assegnato a diuretico)
	NICS-EH 1999 ¹⁷	Nicardipina vs. triclometiazide	Studiare la differenza nell'incidenza di eventi cardiovascolari (infarto cerebrale + emorragia cerebrale + emorragia subaracnoidea + stroke + TIA + infarto miocardico + angina pectoris + scompenso cardiaco + aritmia + emorragie retiniche + ATS obliterane + aneurismi) (questo è l'endpoint primario dichiarato dello studio; l'articolo originale rimanda la lettura del protocollo ad altra bibliografia)	RR morbidità CVD = 0,97 (0,514-1,839)	Non esistono differenze significative in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari tra i due gruppi	Confermata	

(continua)

(Tabella II segue)

	INSIGHT 2000 ⁷	Nifedipina vs. coamilofide	Studiare la differenza nell'incidenza dell'endpoint composto (morte CVD + infarto + scompenso cardiaco + stroke) (il <i>sample size</i> è stato tarato su questo outcome)	RR = 1,10 (0,91-1,34)	Vedi sopra	Nifedipina e coamilofide sono risultate equivalenti nel prevenire tutte le complicanze cardiovascolari e cerebrovascolari	Non esistono prove a sostegno di una differenza tra nifedipina e coamilofide nel prevenire l'outcome composto primario	È uno studio di superiorità, non di equivalenza
	ALLHAT 2002 ³	Amlodipina vs. clortalidone (lo studio originale prevede anche confronto con il lisinopril)	Studiare la differenza nell'incidenza dell'endpoint combinato (morte CHD + infarto non fatale) (<i>sample size</i> : tarato su questo outcome)	RR= 0,98 (0,90-1,07)		Vedi sopra	Il clortalidone non comporta vantaggi rispetto all'amlodipina nella prevenzione della mortalità coronarica e dell'infarto (outcome primario)	Gli autori sostengono vantaggi della terapia diuretica basandosi prevalentemente sull'analisi di outcome secondari (in particolare modo lo scompenso cardiaco, sottotipo di un endpoint combinato secondario)
	SHELL 2003 ²⁴	Lacidipina vs. clortalidone	Studiare le differenze tra i due bracci nell'incidenza di un outcome composto (stroke fatale e non fatale + morte improvvisa + infarto fatale e non fatale + scompenso cardiaco fatale e non fatale + interventi di rivascolarizzazione miocardica + endarteriectomia carotidea) (il <i>sample size</i> è stato tarato su questo endpoint)	HR = 1,01 (0,75-1,36)		Non esistono differenze tra i due bracci nell'incidenza di eventi cardiovascolari e nell'incidenza di mortalità totale	Non esistono differenze tra i due bracci nell'incidenza dell'outcome composto primario	Gli autori hanno inserito nelle loro conclusioni anche l'outcome secondario 'mortalità da tutte le cause'
80 diuretici vs. alfaliftici	ALLHAT 2000 ⁴	Clortalidone vs. doxazosin (lo studio originale prevede anche confronto con il lisinopril e con l'amlodipina)	Studiare la differenza nell'incidenza dell'endpoint combinato (morte CHD + infarto non fatale) (<i>sample size</i> : tarato su questo outcome)	RR 1,03 (0,90-1,17)		Nessuna differenza tra i pazienti assegnati a clortalidone e quelli assegnati a doxazosin nell'incidenza dell'outcome primario e della mortalità generale. Maggior incidenza di stroke, di end-point CVD combinato, di CHF, di rivascolarizzazioni coronariche nel gruppo assegnato a doxazosin. Conclusioni: il clortalidone ha dimostrato efficacia uguale rispetto al doxazosin nel ridurre l'incidenza di morti coronariche o di infarto, ma riduce significativamente il rischio di eventi cardiovascolari, in particolare di scompenso cardiaco	Non esistono prove che il clortalidone comporti vantaggi rispetto al doxazosin nel ridurre l'incidenza di morti coronariche o di infarto	Gli autori sostengono vantaggi della terapia diuretica basandosi prevalentemente sull'analisi di outcome secondari (in particolare modo lo scompenso cardiaco, sottotipo di un endpoint combinato secondario); inoltre è uno studio di superiorità, non di equivalenza
	ELSA 2002 ¹⁰	Lacidipina vs. atenololo	Studiare la differenza nella progressione delle lesioni carotidiche (CBM <i>max progression</i>) (il <i>sample size</i> è stato tarato su questo outcome)	Mean difference = -0,0227 P < 0,0001		Conclusioni: la lacidipina è più efficace dell'atenololo nella prevenzione della progressione delle lesioni carotidiche	Confermata	
Betabloccanti vs. calcioantagonisti	AASK 2002 ¹⁹	Amlodipina vs. metoprololo (il lavoro originale prevede un confronto anche con ramipril)	Studiare la variazione della GFR come espressione di progressione del danno renale: a) come <i>acute slope</i> ; b) come <i>chronic slope</i> ; c) come <i>mean total slope</i> (<i>sample size</i> : tarato su questi tre outcome)	Mean difference <i>acute slope</i> (SE) = -5,76 (,76) P < 0,001		Non esistono differenze tra amlodipina e metoprololo nel ridurre la progressione del danno renale. Gli ACEi sono più efficaci dei betabloccanti o dei calcioantagonisti didipiridinici nel ridurre il declino della GFR	Il confronto tra i due bracci non dimostra differenze consistenti e significative (riportato dagli autori) in termini di GFR	Gli autori sostengono vantaggi per il ramipril rispetto ad amlodipina e metoprololo basandosi sull'analisi di un outcome secondario: riportano che il confronto tra i tre

(continua)

(Tabella II continua)

				<i>Mean difference chronic slope</i> (SE) = 0,89 (.38) P = 0,02 <i>Mean difference total slope</i> (SE) = 1,08 (.38) P = 0,004	Conclusioni: l'utilizzo di captopril o di atenololo nella terapia dell'ipertensione comporta risultati simili in termini di riduzione di incidenza delle complicanze diabetiche	Confermato		bracci non dimostra differenze consistenti e significative in termini di GFR slope, tuttavia sottolinea che l'utilizzo del ramipril rispetto alla amlodipina e al metoprololo ha comportato una riduzione dell'incidenza di un outcome clinico composito (riduzione 50% GFR o di 23 ml/m' per 1,73 mq superficie corporea o ESDR o morte); nessuna differenza tra amlodipina e metoprololo è stata invece riscontrata per questo outcome secondario
Betabloccanti vs. ACEi	UKPDS 1998 ¹⁵	Captopril vs. atenololo	Gli autori individuano tre outcome primari: a) studiare la differenza nell'incidenza di tutti gli eventi correlati al diabete; b) studiare la differenza nell'incidenza di morte per diabete; c) studiare la differenza nell'incidenza di mortalità generale (non è chiaro su quale outcome sia stato calcolato il <i>sample size</i>)	RR tutti gli eventi correlati al diabete = 1,10 (0,86-1,41) RR morti correlate al diabete = 1,27 (0,82-1,97) RR mortalità generale = 1,14 (0,81-1,61)				
	AASK 2002 ¹⁹	Ramipril vs. metoprololo (il lavoro originale prevede un confronto anche con amlodipina)	Studiare la variazione della GFR come espressione di progressione del danno renale: a) come <i>acute slope</i>; b) come <i>chronic slope</i>; c) come <i>mean total slope</i> (<i>sample size</i>: tarato su questi tre outcome)	<i>Mean difference acute slope</i> (SE) = 1,50 (.59) P = 0,01 <i>Mean difference chronic slope</i> (SE) = 0,25 (.22) P = 0,26 <i>Mean difference total slope</i> (SE) = 0,61 (.22) P = 0,007	Gli ACEi si sono dimostrati più efficaci dei betabloccanti nel ridurre la progressione del danno renale	Il confronto tra i due bracci non dimostra differenze consistenti e significative (riportato dagli autori) in termini di GFR	Vedi sopra	
Betabloccanti AT II vs. inibitori AT II	LIFE 2002 ²⁰	Losartan vs. atenololo	Studiare la differenza nell'incidenza di un endpoint composito (mortalità generale + infarto + stroke) (<i>sample size</i>: tarato su questo outcome)	RR = 0,87 (0,77-0,98)	Il losartan è risultato più efficace dell'atenololo nel prevenire la mortalità cardiovascolare e la mortalità da tutte le cause	Confermato		Gli autori riportano che il risultato è indipendente dai valori di pressione arteriosa, risultati simili nei due bracci (outcome secondario)

(Tabella II continua)

ACEi vs. calcioantagonisti	ABCD 1998 ¹²	Nisoldipina vs. enalapril	Lo studio riguarda un outcome secondario (incidenza di infarto miocardico) in un sottogruppo di pazienti con ipertensione e diabete in uno studio architettato per confrontare due diversi gradi di controllo pressorio nell'incidenza e progressione delle complicanze del diabete	RR = 9,5 (2,7-33,8)	In questa popolazione di pazienti ipertesi e diabetici la somministrazione di nisoldipina si accompagna ad un importante aumento di incidenza di infarto	Confermata	Come correttamente noto dagli autori si tratta di un'analisi di un endpoint secondario eseguito in un sottogruppo di pazienti
	FACET 1998 ¹³	Fosinopril vs. amlodipina	Studiare la differenza tra i due gruppi nei livelli medi di colesterolemia (sample size: tarato su questo outcome)	Medie colesterolemia ultima visita = fosinopril 226 ± 3 mg/dl amlodipina 228 ± 3 mg/dl P > 0,05	Conclusioni: non esistono differenze significative in termini di valori di CL, HDL-CL, glicemia, HbA _{1c} , insulinemia: fosinopril e amlodipina presentano simili effetti sui parametri biochimici, ma i pazienti trattati con fosinopril presentano un rischio più basso di eventi vascolari maggiori	Non esistono differenze significative tra i valori di colesterolemia riscontrati nell'ultima visita nei pazienti trattati con fosinopril o amlodipina	Gli autori sostengono vantaggi per il fosinopril basandosi sull'analisi di outcome secondari
	AASK 2001 ¹⁴	Ramipril vs. amlodipina (lo studio originale prevede un confronto anche con il metoprololo)	Studiare la differenza nella percentuale di variazione della GFR intesa come espressione di progressione del danno renale (mean GFR slope) (questo è l'endpoint primario dichiarato dello studio)	Mean difference total mean GFR slopes = 0,34 ml/m/1,73 mq (-0,41 - +1,08)	Conclusioni: ramipril ritarda la progressione del danno renale nei pazienti con proteinuria e può garantire benefici nei pazienti senza proteinuria	Non sono state dimostrate differenze significative nella progressione del danno renale nei pazienti trattati con ramipril o amlodipina	Gli autori ignorano i risultati sull'outcome primario e sostengono vantaggi per il ramipril basandosi sull'analisi di outcome secondari e di sottogruppi
	AASK 2002 ¹⁹	Ramipril vs. amlodipina (il lavoro originale prevede un confronto anche con metoprololo)	Studiare la variazione della GFR come espressione di progressione del danno renale: a) come acute slope; b) come chronic slope; c) come mean total slope (sample size: tarato su questi tre outcome)	Mean difference acute slope (SE) = -4,19 (.79) P < 0,001 Mean difference chronic slope (SE) = 1,16 (.38) P = 0,002 Mean difference total slope (SE) = -0,34 (.38) P = 0,38	Gli ACEi si sono dimostrati più efficaci dei calcioantagonisti diidropiridinici nel ridurre la progressione del danno renale	Il confronto tra i due bracci non dimostra differenze consistenti e significative (riportato dagli autori) in termini di GFR	Vedi sopra
	JMIC-B 2004 [25]	Nifedipina retard vs. vari ACEi	Studiare le differenze tra i due bracci nell'incidenza di un outcome composito (morte cardiaca + morte improvvisa + infarto miocardico + ospedalizzazione per angina o scompenso cardiaco + aritmie gravi + interventi coronarici) (il sample size è stato tarato su questo end-point)	RR = 1,05 (0,81-1,37)	La nifedipina retard è efficace quanto gli ACEi nel ridurre l'incidenza di eventi cardiaci e della mortalità	Non esistono differenze significative tra nifedipina retard e ACEi nell'incidenza dell'outcome primario	Si tratta di uno studio di superiorità, non di equivalenza

(Tabella II segue)

Calcioantagonisti vs. inibitori AT II	Lewis et al. 2001 ²¹	Irbesartan vs. amlodipina (il lavoro originale prevede un confronto anche con placebo)	Studiare la differenza nell'incidenza di un endpoint composito (raddoppio della creatinemia + insufficienza renale terminale espressa da dialisi o trapianto renale o creatinemia 6 mg/dl o più + mortalità generale) (il sample size è stato tarato su questo outcome)	RRR = 0,23 (P = 0,006)	Conclusioni: l'irbesartan è efficace nel proteggere la progressione della nefropatia dovuta al diabete di tipo II. Questo effetto protettivo è indipendente dalla riduzione dei valori di PAO (NB: l'analisi separata dei tre componenti dell'outcome primario ha dimostrato significatività statistica solo per il raddoppio della creatinemia)	L'irbesartan ha dimostrato maggior efficacia dell'amlodipina nel ridurre l'incidenza dell'outcome primario	Gli autori forzano le conclusioni a favore dell'irbesartan analizzando componenti singoli dell'outcome primario: infatti l'analisi separata dei tre componenti dell'outcome primario ha dimostrato significatività statistica solo per il raddoppio della creatinemia
	IDNT 2003 ²²	Irbesartan vs. amlodipina (lo studio originale prevede anche confronti con il placebo)	Studiare le differenze tra i due bracci nell'incidenza di un outcome composito cardiovascolare (morti CVD + infarto miocardico + scompenso cardiaco stroke + procedure di rivascolarizzazione) [NB: il sample size è stato tarato invece - originariamente - per confrontare irbesartan/placebo per l'incidenza di un outcome diverso (l'endpoint composito: raddoppio della creatinemia + insufficienza renale terminale espressa da dialisi o trapianto renale o creatinemia 6 mg/dl o più) + mortalità generale --> vedi voce 12 della bibliografia nell'articolo originale, corrispondente a 21]	HR = 0,9 (0,74 - 1,1)	Non esistono differenze significative in termini di riduzione dell'incidenza dell'outcome cardiovascolare tra i due bracci	Confermato	Gli autori hanno analizzato un outcome CVD su una casistica con numerosità calcolata su un altro outcome, che viene riportato da un'altra ricerca condotta sugli stessi pazienti ²¹ ; in pratica hanno valutato un outcome secondario
(Diuretici o betabloccanti) vs. calcioantagonisti	NORDIL 2000 ⁸	Diltiazem vs. (diuretici o betabloccanti)	Studiare la differenza nell'incidenza dell'endpoint composito (stroke fatale e non fatale + infarto non fatale + altre morti CVD) (sample size: tarato su questo outcome)	RR = 1,00 (0,87-1,15)	Conclusioni: diltiazem è efficace come i diuretici o i betabloccanti nel prevenire morti cardiovascolari, stroke e infarti non fatali (endpoint primario)	Non esistono prove a sostegno di una differenza tra diltiazem vs. diuretici o i betabloccanti nel prevenire morti cardiovascolari, stroke e infarti non fatali	È uno studio di superiorità, non di equivalenza
	CONVINCE 2003 ⁹	Verapamil vs. (atenololo o idroclorotiazide)	Studiare l'equivalenza nell'incidenza dell'endpoint composito (stroke fatale e non fatale + infarto non fatale + altre morti CVD) con intervallo di equivalenza HR = 0,86-1,16 (sample size: tarato su questo outcome)	HR = 1,02 (0,88-1,18)	Conclusioni: non è stata dimostrata equivalenza tra verapamil e atenololo o idroclorotiazide nell'incidenza dell'outcome primario	Confermata	
Vecchi farmaci vs. nuovi farmaci	CAPP 1999 ¹⁶	Nuovi farmaci: captopril vs. vecchi farmaci (diuretici o betabloccanti)	Studiare la differenza nell'incidenza dell'endpoint composito (infarto fatale o non fatale + stroke + altre morti CVD) (il sample size è stato calcolato su questo outcome)	RR = 1,05 (0,90-1,22)	Non esistono differenze in termini di riduzione di mortalità e di morbidità cardiovascolare tra i due trattamenti; l'incidenza di stroke era però maggiore nel gruppo trattato con captopril, probabilmente perché l'efficacia in termini di abbassamento dei valori iniziali di PAO era maggiore nel gruppo assegnato alle terapie convenzionali	Non esistono differenze significative tra i due trattamenti in termini di incidenza dell'outcome composito (infarto fatale o non fatale + stroke + altre morti CVD)	È eticamente giustificabile che gli autori integrino le conclusioni - a sfavore del captopril - basandosi sull'analisi di un outcome secondario

(continua)

(Tabella II segue)

STOP-2 1999 ¹¹	Vecchi farmaci (betabloccanti o diuretici) vs. nuovi farmaci (ACEi o calcioantagonisti)	Studiare la differenza nell'incidenza di morti cardiovascolari (stroke fatale + infarto miocardico fatale + altri eventi CVD fatali) (il <i>sample size</i> è stato calcolato su questo outcome)	RR = 0,96 (0,86-1,08)	Vecchi e nuovi farmaci garantiscono risultati simili nella prevenzione delle morti cardiovascolari o degli eventi maggiori	Non esiste evidenza di una differenza tra vecchi e nuovi farmaci in termini di incidenza di morti cardiovascolari	È uno studio di superiorità, non di equivalenza. Gli autori legano l'efficacia dei due trattamenti all'abbassamento dei valori di PAO, simile nei due bracci (outcome secondario)
ASCOT-BPLA 2005 ²³	Nuovi farmaci: amlodipina (ev associata a pirendopril) vs. vecchi farmaci: atenolo (ev associato a bendroflumetazide)	Studiare le differenze tra i due bracci nell'incidenza di un outcome composito cardiovascolare (morte CHD + infarto miocardico) (il <i>sample size</i> è stato calcolato su questo outcome)	HR = 0,9 (0,79-1,02)	L'amlodipina (ev associata a pirendopril) ha dimostrato maggior efficacia dell'atenolo (ev associato a bendroflumetazide) nel ridurre l'incidenza di eventi CVD in quanto ha ridotto significativamente l'incidenza di stroke, dell'endpoint composito (tutti gli eventi e le procedure CVD), di mortalità generale e ha provocato meno casi di diabete	Non esistono differenze significative tra i due bracci nell'incidenza dell'outcome primario	Gli autori forzano le conclusioni a favore dell'amlodipina ignorando la non significatività dei risultati rilevati per l'outcome primario e basandosi su analisi di outcome secondari

ACEi = ACE-inibitori; ATS = Aterosclerosi; CHD = Coronary Heart Disease (malattia coronarica); CHF = Chronic Heart Failure (scompenso cardiaco cronico); CVD = Cardiovascular Disease (malattie cardiovascolari); HF = Heart Failure (scompenso cardiaco); HR = Hazard Ratio (misura di efficacia interpretabile come un rischio relativo); Mean Difference = Differenza tra medie; PAD = Pressione diastolica; PAS = Pressione sistolica; PAO = Pressione arteriosa; RRR = Riduzione di rischio relativo (= 1-RR); Sample size = Numerosità del campione originale; TIA = Attacco ischemico transitorio

rispettivamente i confronti tra i trattamenti attivi erano inseriti come analisi di outcome secondari in sperimentazioni in cui l'outcome primario non era il confronto tra farmaci antiipertensivi o in cui l'outcome primario era il confronto tra farmaci antiipertensivi e placebo^{1 12} o in cui il *sample size* era stato tarato su un outcome diverso (analizzato in una ricerca pubblicata altrove dallo stesso gruppo)²².

Nella Tabella II sono riassunte in modo qualitativo anche le principali conclusioni formulate dagli Autori dei singoli trial: come si può vedere i messaggi recepiti dal lettore sono confusi, frammentari ed a volte contrastanti.

CONCLUSIONI

I trial sull'ipertensione esaminati in questo articolo sono stati selezionati dalle due più importanti metanalisi pubblicate negli ultimi anni; si suppone pertanto che l'elenco sia abbastanza esaustivo.

Abbiamo arbitrariamente aggiunto anche i risultati dello studio ASCOT-BPLA pubblicato immediatamente prima del presente articolo per la particolare "violenza" delle conclusioni degli Autori²³.

Una semplice sintesi qualitativa dei risultati ricavabili dall'analisi dei soli outcome primari ha rilevato una impressionante omogeneità delle conclusioni che sarebbe stato possibile formulare per ogni singola ricerca, vale a dire la *non dimostrazione di differenze sostanziali tra i vari farmaci antiipertensivi nel condizionare i principali outcome cardiovascolari* entro ciascuna categoria di confronto.

Tale risultato coincide sostanzialmente con quanto evidenziato dalla metanalisi *Blood Pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration*, che non ha dimostrato differenze significative tra i regimi basati su classi farmacologiche diverse in termini di incidenza dei principali outcome²⁶.

È difficile paragonare i nostri risultati con quelli della metanalisi di Psaty²⁷, organizzata essenzialmente per un sofisticato confronto statistico dei trattamenti a base di diuretici con trattamenti diversi dai diuretici anche se non inseriti in trial programmati per confronti vs. diuretici²⁸. In linea di massima Psaty – affermando che per ogni outcome "nessuno dei trattamenti *first-step* alternativi ai diuretici ha dimostrato risultati significativamente migliori di quelli rilevati con l'uso dei diuretici" – conclude comunque a sostegno delle "vecchie" terapie.

Come ribadito, le analisi degli outcome secondari e le analisi per sottogruppi dovrebbero quindi essere utilizzate solo come "valore aggiunto" a supporto delle conclusioni ricavate dall'analisi primaria oppure, al limite, allo scopo di generare ipotesi di lavoro. La *US Food and Drug Administration* coerentemente, per l'autorizzazione all'immissione in commercio di nuove molecole, richiede trial randomizzati ben condotti in cui

la potenza statistica sia tarata su differenze tra i due bracci nell'incidenza di un outcome primario³³.

In un'epoca in cui qualsiasi Servizio Sanitario sempre più tende a considerare l'analisi costo-efficacia come parte integrante dei processi decisionali di rimborsabilità dei nuovi farmaci, diventa sempre più importante che le evidenze scientifiche siano interpretate in modo corretto, al fine di evitare di incorporare nella pratica clinica scelte terapeutiche inappropriate²⁹.

A parere di chi scrive se gli Autori avessero l'abitudine di commentare i risultati delle ricerche con risposte coerenti con l'ipotesi studiata (negli studi di eventi: "i

trattamenti a confronto producono effetti diversi sull'incidenza dell'outcome primario?") in molti casi non sarebbe necessario ricorrere alle metanalisi per indagare le cause di eterogeneità delle conclusioni dei trial che riguardano uno stesso argomento.

E in più (cosa da non sottovalutare in un'era caratterizzata da cronico sovraccarico di informazioni "di eterogenea qualità"), il lettore-utente potrebbe essere avvantaggiato da una comunicazione trasparente delle evidenze anche entro i limiti della propria operatività quotidiana.

Bibliografia a richiesta

