

# ***EFFICACIA CLINICA DEGLI ANTIPERTENSIVI: CLASSI DI FARMACI A CONFRONTO***



*Francisco Goya. Maya vestida, 1801-1803*

## **All'interno**

- *Il riassunto di due revisioni sistematiche/metanalisi sull'efficacia di calcio antagonisti e ACE-inibitori rispetto a diuretici e  $\beta$ -bloccanti nel trattamento a lungo termine dell'ipertensione, recentemente pubblicate sulla rivista Lancet (dati di sintesi sugli esiti clinici – mortalità, infarto, scompenso e ictus).*
- *Il comunicato NIH (National Institutes of Health, Bethesda – USA) sull'interruzione anticipata di un braccio di uno studio di confronto delle principali classi di antipertensivi (studio ALLHAT) per i rischi connessi ad uno dei farmaci in esame (doxazosin).*
- *Una spiegazione sintetica sul significato degli indici statistici comunemente usati negli studi clinici (inserto allegato).*

### **Indice**

Metanalisi calcio antagonisti <i>Pahor M et al., Lancet 2000; 356: 1949-54</i>	2-4
Metanalisi farmaci antipertensivi <i>BPLTTC, Lancet 2000; 356: 1955-64</i>	5-7
Studio ALLHAT <i>JAMA 2000; 283:1967-75</i>	8
Comunicato stampa dell'NIH sull'interruzione prematura dello studio ALLHAT <a href="http://www.nhlbi.nih.gov/new/press/mar08-00.htm">www.nhlbi.nih.gov/new/ press/mar08-00.htm</a>	8

## *Quali sono gli esiti clinici dell'uso dei calcio-antagonisti rispetto agli altri farmaci anti-ipertensivi?*

*(Pahor M. et al., Lancet 2000;356:1949-54)*

Di seguito sono presentati i principali risultati della metanalisi di Pahor *et al*, dal titolo “*Esiti clinici associati all'uso di calcio-antagonisti rispetto all'uso di altre terapie anti-ipertensive di prima linea*” pubblicata su *Lancet* del 9 dicembre 2000. Questa metanalisi include i dati di **9 studi** per un totale di **27.743 pazienti**.

In base a questi dati, **l'uso di calcio-antagonisti, rispetto ad altri farmaci anti-ipertensivi**, determina un **aumento significativo del rischio di infarto** (nel confron-

to, la differenza è di un infarto per ogni 105 pazienti trattati in 4 anni e mezzo) e di **scompenso** (differenza: un episodio per ogni 146 trattati in 4,5 anni); viene inoltre riportata una diminuzione del rischio di ictus (questo dato NON è statisticamente significativo).

La mortalità totale è risultata simile nei pazienti che fanno uso di calcio antagonisti e di altri farmaci anti-ipertensivi.



*Francisco Goya. Maya desnuda, 1800*

# Esiti clinici associati all'uso di calcio-antagonisti rispetto all'uso di altre terapie antipertensive di prima linea: una metanalisi di studi controllati randomizzati. Pahor M. et al., Lancet 2000;356:1949-54

## Abstract (traduzione del testo originale)

**Contesto.** Diversi studi osservazionali e singoli studi randomizzati nell'ipertensione hanno suggerito che, rispetto all'uso di altri farmaci, l'uso di calcio-antagonisti potrebbe essere associato a un maggior rischio di eventi coronarici, nonostante un controllo della pressione paragonabile. L'obiettivo di questa metanalisi è di confrontare gli effetti di calcio-antagonisti rispetto agli altri farmaci antipertensivi su eventi cardiovascolari maggiori.

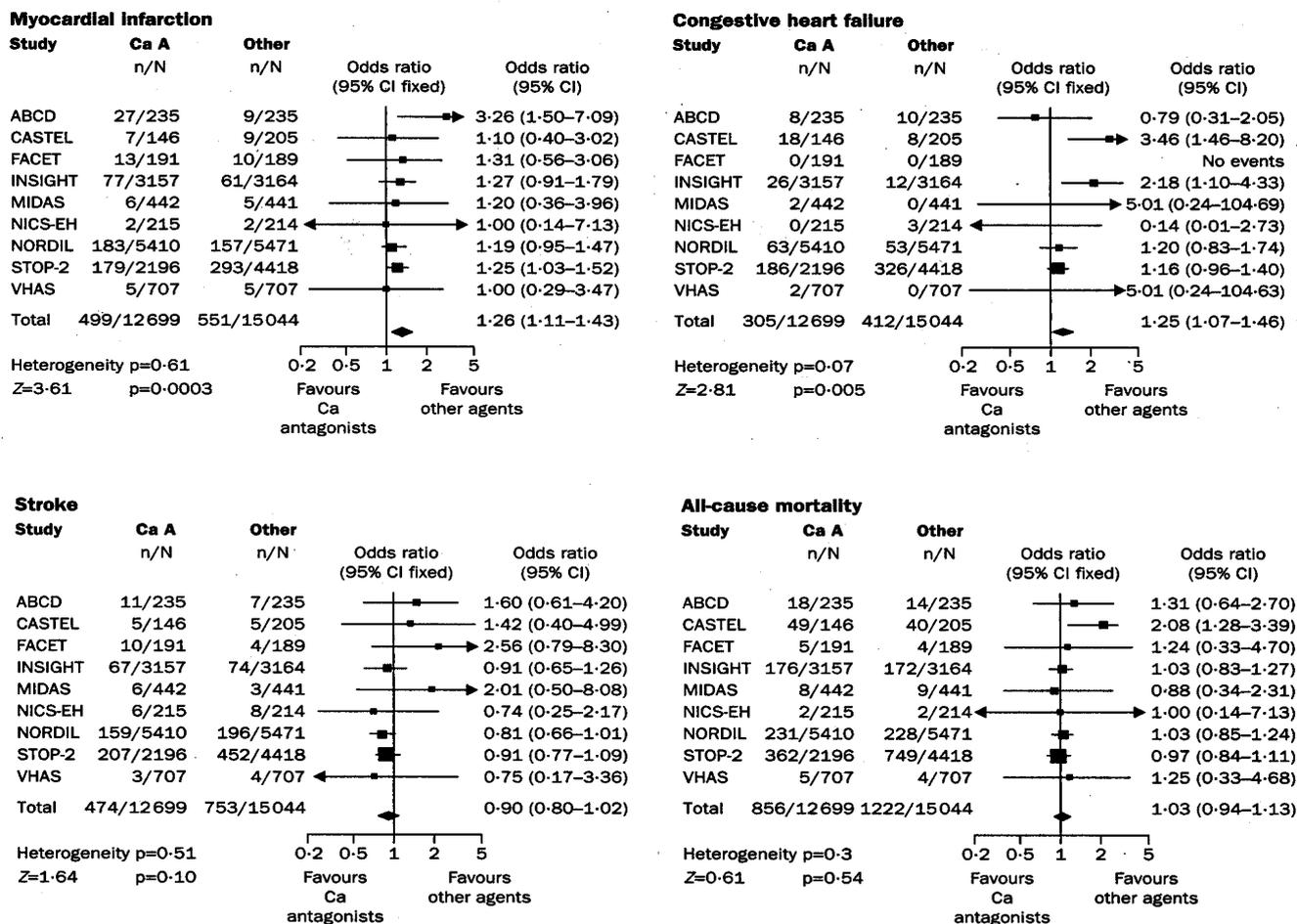
**Metodi.** Abbiamo effettuato una metanalisi di studi sull'ipertensione che valutavano eventi cardiovascolari e includevano almeno 100 pazienti, assegnati in modo randomizzato al trattamento con calcio-antagonisti - a lunga o a breve durata di azione - oppure ad altri farmaci antipertensivi e seguiti per almeno due anni.

**Risultati.** I nove studi eleggibili includevano 2-7.743 partecipanti. Il controllo della pressione sistolica e diastolica è stato simile per i calcio-antagonisti e gli altri farmaci. Rispetto ai pazienti

randomizzati a diuretici,  $\beta$  bloccanti, ACE inibitori o clonidina (per un totale di 15.044 pazienti) quelli assegnati a calcio-antagonisti (12.699 pazienti) avevano un rischio significativamente maggiore di infarto miocardico acuto (odds ratio = 1.26 [95% CI 1.11-1.43],  $p=0.0003$ ), scompenso cardiaco congestizio (1.25 [1.07-1.46],  $p=0.005$ ) ed eventi cardiovascolari maggiori (1.10 [1.02-1.18],  $p=0.018$ ). Le differenze tra i vari trattamenti potevano rientrare nel gioco della casualità per l'ictus (0.90 [0.80-1.02],  $p=0.10$ ) e la mortalità totale (1.03 [0.94-1.13],  $p=0.54$ ).

**Interpretazione** (grassetto aggiunto). La rilevante quantità di dati provenienti da studi controllati randomizzati suggerisce che **i calcio-antagonisti sono inferiori ad altri tipi di farmaci antipertensivi, come trattamenti di prima linea, nel ridurre i rischi di varie complicazioni maggiori dell'ipertensione. Sulla base di questi dati, i calcio-antagonisti a lunga durata d'azione non possono essere raccomandati come trattamenti di prima linea nell'ipertensione.**

Figure (originali)



## *Sintesi dei dati principali (uso dei calcio-antagonisti rispetto agli altri farmaci)*

*Pahor M. et al., Lancet 2000;356:1949-54*

Metanalisi di 9 studi: **27.743** pazienti

- ⇒ **I calcio antagonisti aumentano il rischio di infarto** rispetto agli altri farmaci. Dal punto di vista clinico, i dati indicano che si verificherebbe **un infarto in più per ogni 105 pazienti trattati per 4,5 anni con calcio-antagonisti rispetto a quanto si verificherebbe se fossero stati trattati con altri farmaci.**
- ⇒ **I calcio antagonisti aumentano il rischio di scompenso cardiaco** rispetto agli altri farmaci. Dal punto di vista cli-

nico, si verificherebbe **un episodio di scompenso in più per ogni 146 pazienti trattati per 4,5 anni con calcio-antagonisti rispetto a quanto si verificherebbe se fossero stati trattati con altri farmaci.**

- ⇒ Viene riportata una riduzione del rischio di *ictus* associata all'uso dei calcio antagonisti rispetto agli altri anti-pertensivi. *Tale riduzione NON risulta statisticamente significativa.*

Esiti clinici / eventi	Odds ratio (intervallo di confidenza 95%)	Numero di pazienti da trattare in 4,5 anni con il calcio-antagonista – piuttosto che con altro farmaco – per:	
		avere un evento (NNH)	evitare un evento (NNT)
<b>Infarto *</b>	◆ 1.26 (1.11-1.43)	<b>105</b>	---
<b>Scompenso cardiaco *</b>	◆ 1.25 (1.07-1.46)	<b>146</b>	---
<b>Ictus</b>	◇ 0.90 (0.80-1.02)	---	---
<b>Mortalità totale</b>	◇ 1.03 (0.94-1.13)	---	---

0.5 | 1 | 2  
Meglio i calcio-antagonisti      Nessuna differenza      Meglio gli altri farmaci

*\* i valori di NNH e NNT sono riportati solo se statisticamente significativi*

## Quali sono gli esiti clinici dell'uso dei calcio-antagonisti o degli ACE inibitori rispetto a diuretici e/o $\beta$ bloccanti nella terapia antipertensiva?

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000;356:1955-64

Di seguito sono presentati i principali risultati della metanalisi del Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, dal titolo "Effetti di ACE-inibitori, calcio antagonisti e altri farmaci antipertensivi" e pubblicata sul *Lancet* il 9 dicembre 2000.

In base ai dati provenienti dai **5 studi** che confrontano calcio-antagonisti *vs* diuretici o  $\beta$  bloccanti (per un totale di **23.454 pazienti**) **l'uso di calcio-antagonisti rispetto a diuretici e/o  $\beta$  bloccanti** determina un **aumento significativo del rischio di malattia coronarica** (nel confronto, la differenza è di un episodio per ogni 193 pazienti trattati in 5 anni), e una **diminuzione significativa del rischio di ictus**

(differenza: un episodio evitato ogni 171 trattati in 5 anni); viene inoltre riportato un aumento del rischio di *scompenso* (questo dato NON è statisticamente significativo).

Viceversa, i dati provenienti dai **3 studi** che confrontano ACE-inibitori *vs* diuretici o  $\beta$  bloccanti (per un totale di **16.161 pazienti**) non mostrano rilevanti differenze negli esiti clinici (le differenze NON sono statisticamente significative).

La mortalità totale è simile nei pazienti che fanno uso di calcio antagonisti, ACE-inibitori e di altri farmaci antipertensivi.



*... finalmente le principali classi di anti-ipertensivi confrontate sugli esiti clinici a lungo termine!*

# Effetti di ACE inibitori, calcio antagonisti e altri farmaci antipertensivi: risultati di revisioni prospettiche di studi randomizzati

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet 2000;356:1955-64

## Abstract (traduzione del testo originale)

**Contesto.** Questo programma di revisione di studi randomizzati è stato realizzato per analizzare gli effetti degli ACE inibitori, dei calcio antagonisti e di altri farmaci antipertensivi su mortalità e morbidità in diverse popolazioni di pazienti. Abbiamo effettuato revisioni separate, ciascuna delle quali confrontava: trattamenti farmacologici attivi rispetto al placebo; strategie antipertensive con maggiore o minore intensità di trattamento; regimi di trattamento basati su farmaci di diverse classi.

**Metodi.** Le ipotesi da valutare, gli studi da includere e gli esiti da studiare sono stati selezionati prima che i risultati relativi a ciascuno degli studi inclusi fossero noti. Per tali studi sono stati forniti dati sui singoli partecipanti o aggregati; tali dati sono stati combinati con tecniche statistiche standard.

**Risultati.** La revisione degli studi controllati contro placebo su ACE inibitori (quattro studi per un totale di 12.124 pazienti, la maggior parte dei quali con malattia coronarica) ha evidenziato riduzioni di ictus (30% [95% CI 15-43]), malattia coronarica (20% [11-28]) ed eventi cardiovascolari maggiori (21% [14-27]). La revisione degli studi controllati dei calcio antagonisti contro placebo (due studi per un totale di 5520 pazienti, la maggior parte dei quali ipertesi) ha evidenziato riduzioni di ictus (39% [15-56]) ed eventi

cardiovascolari maggiori (28% [13-41]). La revisione degli studi che hanno confrontato strategie antipertensive con maggiore o minore intensità di trattamento (tre studi per un totale di 20.408 pazienti ipertesi) ha evidenziato riduzioni di ictus (20% [2-35]), malattia coronarica (19% [2-33]) ed eventi cardiovascolari maggiori (15% [4-24]) per i pazienti con maggior intensità di trattamento. Nella revisione degli studi che hanno confrontato regimi di trattamento basati su farmaci di diverse classi (otto studi per un totale di 37.872 pazienti ipertesi) sono state osservate numerose differenze su specifici esiti clinici tra le terapie con calcio antagonisti e gli altri regimi terapeutici, ma ciascuna di queste differenze risulta al limite della significatività statistica.

**Interpretazione.** (grassetto aggiunto) La revisione di studi contro placebo indica che ACE inibitori e calcio-antagonisti sono certamente più efficaci del placebo. **Ci sono evidenze molto più deboli sulle differenze tra regimi di trattamento basati su farmaci di diverse classi e tra strategie antipertensive con maggiore o minore intensità di trattamento.** I dati provenienti dagli studi sui farmaci antipertensivi - attualmente in corso - aumenteranno sostanzialmente le evidenze disponibili su eventuali differenze che potrebbero esistere tra i diversi regimi terapeutici.

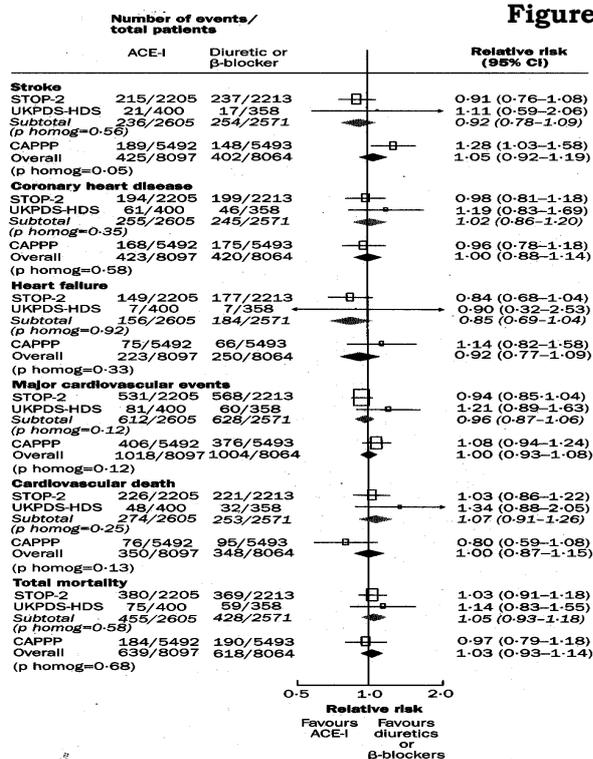


Figure 4: Comparisons of ACE-inhibitor-based therapy with diuretic-based or β-blocker-based therapy. ACE-I=ACE inhibitor, p homog=p-value from  $\chi^2$  test for homogeneity.

Figure (originali)

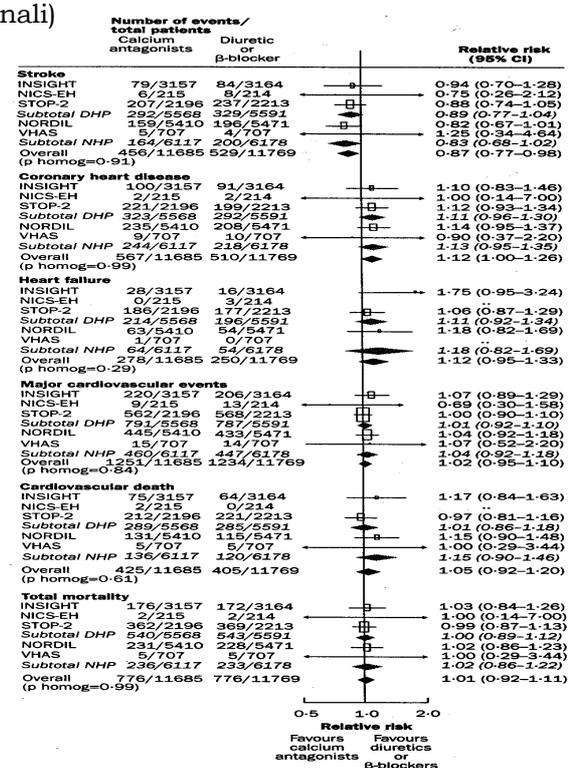


Figure 5: Comparisons of calcium-antagonist-based therapy with diuretic-based or β-blocker-based therapy. DHP=dihydropyridine, NHP=non-dihydropyridine, p homog=p-value from  $\chi^2$  test for homogeneity.

## Sintesi dei dati principali

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet 2000;356:1955-64

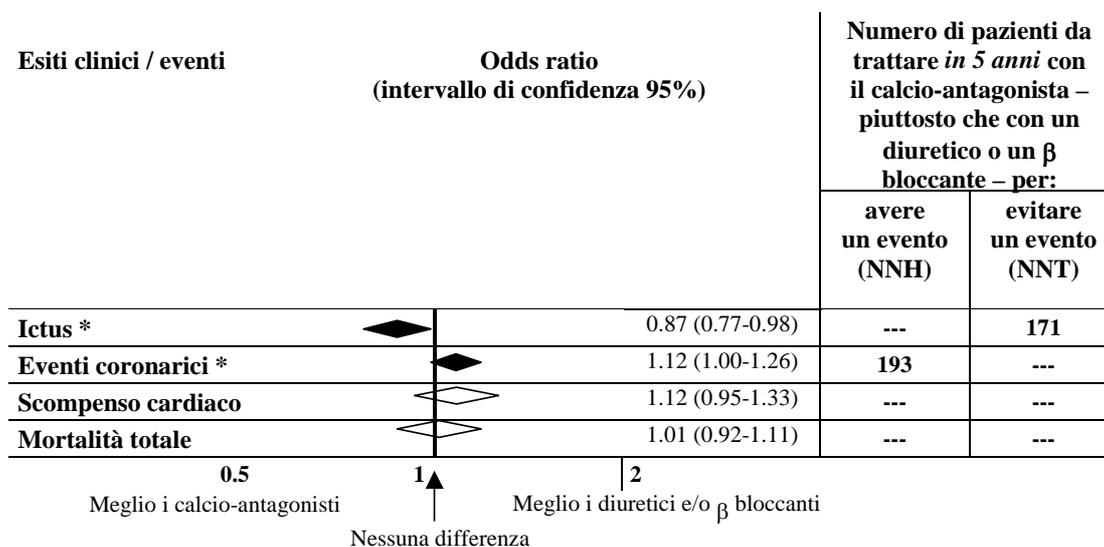
### Uso dei calcio-antagonisti rispetto a diuretici e/o $\beta$ -bloccanti (meta analisi di 5 studi: 23.454 pazienti)

⇒ **I calcio antagonisti diminuiscono il rischio di ictus** rispetto a diuretici e/o  $\beta$  bloccanti. Dal punto di vista clinico, si eviterebbe **un episodio di ictus ogni 171 pazienti trattati in 5 anni con calcio-antagonisti rispetto a diuretici e/o  $\beta$  bloccanti.**

⇒ **I calcio antagonisti aumentano il rischio di malattia coronarica** rispetto a diuretici e/o

**$\beta$  bloccanti.** Dal punto di vista clinico, si verificherebbe **un evento coronarico in più ogni 193 pazienti trattati con calcio-antagonisti rispetto a diuretici e/o  $\beta$  bloccanti.**

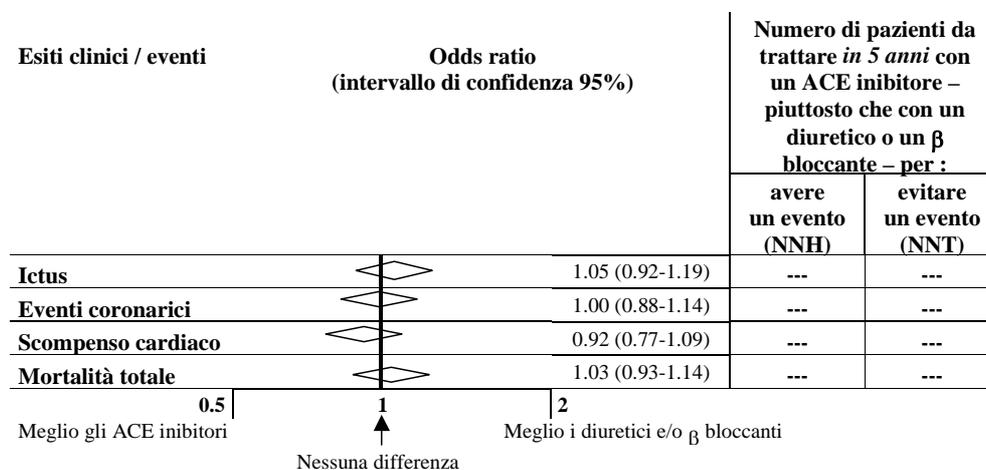
⇒ Viene riportato un aumento (statisticamente NON significativo) del rischio di scompenso cardiaco associato all'uso dei calcio-antagonisti rispetto a diuretici e/o  $\beta$  bloccanti.



\* i valori di NNH e NNT sono riportati solo se statisticamente significativi

### Uso degli ACE inibitori rispetto a diuretici e $\beta$ bloccanti (meta analisi di 3 studi: 16.161 pazienti)

Non si evidenziano differenze statisticamente significative tra ACE inibitori e diuretici/ $\beta$  bloccanti per quanto riguarda ictus, eventi coronarici, scompenso e mortalità totale.



\* i valori di NNH e NNT sono riportati solo se statisticamente significativi

*Comunicato stampa dei National Institutes of Health statunitensi (NIH)*  
**STUDIO ALLHAT**

VALUTAZIONE DI EFFICACIA DI UN ANTIPERTENSIVO DI RECENTE COMMERCIALIZZAZIONE  
 (α BLOCCANTE) RISPETTO A UN DIURETICO

*National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) interrompe studio clinico  
 (traduzione testo originale)*

Il National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) americano ha interrotto - prima del termine - un braccio di un ampio studio sull'ipertensione perché è stato rilevato che uno dei farmaci studiati, un inibitore dei recettori alfa-adrenergici, è meno efficace rispetto a un diuretico tradizionale nel ridurre alcune forme di malattia cardiovascolare.

Lo studio denominato ALLHAT – Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (trattamento antipertensivo e ipolipemizzante per prevenire attacchi cardiaci) – tuttora in corso per gli altri gruppi di farmaci, confronta farmaci antipertensivi di nuova generazione con farmaci più convenzionali e meno costosi. Un'altra parte dello studio valuta comparativamente alcuni farmaci ipocolesterolemizzanti.

Il NHLBI ha agito dopo una revisione indipendente dei dati da parte di un comitato consultivo (steering committee). In seguito a questa decisione, i pazienti coinvolti nello studio sono stati prontamente informati. **Ai pazienti in trattamento con l'inibitore dei recettori alfa-adrenergici è stato offerto un trattamento**

**alternativo, dopo consultazione con un medico responsabile dello studio o con il loro medico personale.**

**L'inibitore dei recettori alfa-adrenergici è il doxazosin; il diuretico usato come confronto è il clortalidone.** Nei trattati con doxazosin è stato evidenziato un tasso di eventi cardiovascolari superiore del 25 per cento e una probabilità doppia di ricovero per scompenso cardiaco, rispetto agli utilizzatori di clortalidone. L'efficacia dei farmaci nel prevenire attacchi cardiaci e nel ridurre il rischio totale di morte è risultata paragonabile.

**... in base a questi risultati, il NHLBI raccomanda che i pazienti ipertesi in trattamento con inibitori dei recettori alfa-adrenergici consultino il loro medico per una possibile alternativa terapeutica. Nel caso un paziente abbia appena cominciato un trattamento antipertensivo, un inibitore dei recettori alfa-adrenergici potrebbe non essere, inizialmente, la scelta terapeutica migliore.**

ESITI CLINICI	% eventi in 4 anni		Rischio Relativo (95% CI) doxazosin vs clortalidone	Pazienti da trattare in 4 anni con doxazosin per avere un evento in più rispetto al clortalidone (NNH)
	Clortalidone (15.268 pz)	Doxazosin (9067 pz)		
Infarto del miocardio	6.3	6.3	1.03 (0.90-1.17)	-
Mortalità totale	9.1	9.6	1.03 (0.90-1.15)	-
Infarto + rivascolarizzazione coronarica + angina con ricovero*	12.0	13.1	1.10 (1.00-1.12)	91
Ictus *	3.6	4.2	1.19 (1.01-1.40)	167
<b>Scompenso cardiaco*</b>	<b>4.5</b>	<b>8.1</b>	<b>2.04 (1.79-2.32)</b>	<b>28</b>
Rivascolarizzazione coronarica*	5.2	6.2	1.15 (1.00-1.32)	100
Angina*	10.2	11.5	1.16 (1.05-1.27)	77
Vasculopatia arteriosa periferica	2.9	2.9	1.07 (0.88-1.30)	-

\* i valori dell' NNH sono riportati solo se statisticamente significativi

### RISCHIO RELATIVO, ODDS RATIO E INTERVALLI DI CONFIDENZA

I risultati di uno studio clinico controllato o di una metanalisi sono spesso espressi sotto forma di “rischio relativo” o di “odds ratio”. Un esempio: si vuole valutare l'efficacia del farmaco antipertensivo A nel prevenire l'insorgenza di scompenso cardiaco, rispetto a un farmaco di controllo B. La tabella di seguito indica il numero di eventi in ciascuno dei due gruppi.

Esempio ipotetico di confronto tra 2 farmaci in prevenzione cardiovascolare

	Totale pazienti	N° pz con diagnosi di scompenso	N° di pz senza diagnosi di scompenso	% (rischio) di insorgenza dell'evento	Rischio relativo	Odds ratio	Riduzione assoluta del rischio	Riduzione relativa del rischio	NNT
Farmaco A	100	2	98	2%	0,66	0,65	1%	33%	100
Farmaco B	100	3	97	3%					

⇒ Il **rischio relativo** esprime il rapporto tra la percentuale di eventi nel gruppo trattato e la percentuale di eventi nel gruppo di controllo. Nell'esempio in questione sarà:  $(2/100)/(3/100) = 0,02/0,03 = 0,66$ . Significa che i pazienti che assumono il farmaco A hanno un rischio di insorgenza di scompenso di 0,66 volte (ossia, di due terzi) *relativamente* ai pazienti che assumono il farmaco B. **Un rischio relativo minore di 1 indica che il farmaco A è più efficace del farmaco B.**

⇒ L'**odds ratio** (termine praticamente intraducibile in italiano) **esprime, come il rischio relativo, l'efficacia o il rischio di un trattamento rispetto a un altro.** Per semplicità si può dire che odds ratio e rischio relativo sono molto simili dal punto di vista concettuale (spesso anche dal punto di vista quantitativo). L'odds ratio viene a volte preferito perché si presta meglio a determinate elaborazioni quantitative. L'odds di un trattamento è il rapporto tra il numero di pazienti che hanno l'esito e il numero di pazienti che

non hanno l'esito (nel caso del farmaco A: 2/98; nel caso del farmaco B: 3/97). L'odds ratio è il rapporto tra i due odds:  $(2/98)/(3/97) = 0,65$ .

⇒ Essendo gli studi clinici effettuati su *campioni* di pazienti (rappresentativi della popolazione di pazienti con quel determinato problema clinico) al risultato di uno studio è associato un **intervallo di confidenza**, in genere accompagnato dalla notazione “95%”: esso **indica approssimativamente la probabilità che il valore “vero” del parametro in esame (riferito alla popolazione totale) cada al suo interno.**

Un esempio: se al rischio relativo = 0,66 fosse associato un intervallo di confidenza 0,4 - 0,8, significherebbe che il valore “vero” (non campionario) del rischio relativo è, con buona probabilità, inferiore a 1 e che il trattamento è superiore al controllo (presenta un rischio minore). Se l'intervallo di confidenza comprendesse invece il valore 1 - che indica NON differenza (per es.: 0,2-1,1) - la differenza tra i due gruppi non sarebbe “significativa” dal punto di vista statistico.

### GLI INDICI STATISTICI DA PREFERIRE ...

#### RIDUZIONE ASSOLUTA DEL RISCHIO (Absolute Risk Reduction - ARR)

La riduzione assoluta del rischio indica la differenza nel numero di eventi avversi tra i gruppi a confronto (per ogni 100 pazienti). Nell'esempio precedente, su 100 pazienti vi sono 2 eventi avversi nel gruppo A (trattamento) e 3 nel gruppo B (controllo). Assumendo il farmaco A rispetto al farmaco B, si ha una riduzione assoluta del rischio di un paziente ogni 100 trattati (1%).

#### NNT-NNH (Number Needed to Treat - Harm numero di persone da trattare)

L'NNT (Number Needed to Treat) indica il numero di persone che bisogna trattare per avere un esito favorevole in più (o un esito negativo in meno). Analogamente, l'NNH (Number Needed to Harm) indica il numero di persone da trattare per avere un evento sfavorevole. Nell'esempio precedente, trattando il paziente con farmaco A si ha un esito negativo in meno ogni 100 pazienti trattati (2 vs 3) e l'NNT sarà dunque 100.

### ... E DA EVITARE

#### RIDUZIONE RELATIVA DEL RISCHIO (Relative Risk Reduction - RRR)

La riduzione relativa del rischio indica di quanto si riduce il rischio di base in termini relativi (ad esempio: della metà, di un terzo, ecc.). Nell'esempio precedente - assumendo come rischio di base il rischio del gruppo B (3%) - c'è un 1% di riduzione su un 3% di rischio di base: ovvero una riduzione relativa del rischio di un terzo (33%).

## Perché preferire misure di associazione "assolute" a quelle "relative"

**Bisogna sottolineare la diversa affidabilità tra riduzione assoluta e riduzione relativa del rischio: nell'esempio dato, a una riduzione assoluta (reale) dell'1% corrisponde una riduzione relativa del 33%! (vedi tabella pagina precedente).**

La seguente tabella presenta i risultati del celeberrimo studio effettuato su 22.000 medici americani (Physicians' Health Study, NEJM '89) sull'efficacia dell'aspirina 325 mg a giorni alterni in prevenzione primaria cardiovascolare. Lo studio fu prematuramente interrotto per una chiara differenza tra i due gruppi evidenziando una riduzione nell'incidenza di

Efficacia dell'aspirina in prevenzione primaria cardiovascolare

Physicians' Health Study (5 anni) NEJM 1989;321:129-35	Aspirina 325 mg a giorni alterni 11.037 pz	Gruppo placebo 11.034 pz
Numero di infarti (esito clinico)	139	239
Rischio relativo		0,56
Riduzione relativa del rischio		44%
Riduzione assoluta del rischio/anno (come riportato nell'abstract del lavoro)		0,18%
Riduzione assoluta del rischio in 5 anni		0,90%
Numero di persone da trattare (NNT) in un anno per ottenere un esito favorevole		556
Numero di persone da trattare (NNT) in 5 anni per ottenere un esito favorevole		111

infarto miocardico acuto nel gruppo trattato con aspirina.

I giornali di tutto il mondo e molte riviste scientifiche presentarono l'aspirina a bassa dose come un farmaco in grado

di dimezzare il rischio di IMA (riduzione relativa del rischio del 44%) senza evidenziare

che la riduzione assoluta del rischio era appena dello 0,18% all'anno (1,8 per mille o, come indicato nell'abstract dello studio, 185 per 100.000 trattati all'anno) e che occorre trattare con aspirina 556 persone per un anno (o 111 persone per 5 anni) per evitare un infarto.

Questo è un esempio reale di quanto possa risultare fuorviante il "messaggio" dato dalla riduzione relativa del rischio rispetto alla riduzione assoluta o al NNT.

**I depliant illustrativi mostrano generalmente i risultati come riduzione relativa piuttosto che come riduzione assoluta del rischio, perché quasi sempre la riduzione relativa amplifica l'effetto reale di un trattamento.**

## COS'È UNA METANALISI

La **metanalisi** è una tecnica statistica che permette di combinare i dati di più studi effettuati per rispondere a uno stesso quesito clinico. Viene utilizzata quando esiste incertezza nella valutazione di efficacia di un trattamento perché i risultati dei singoli studi non sono univoci, oppure per aumentare la precisione della stima dell'effetto. La combinazione dei dati diminuisce naturalmente l'incertezza dei risultati, che sono espressi con le stesse misure di associazione utilizzate per i singoli studi (rischio relativo, odds ratio, ecc).

La figura mostra i risultati di una serie di studi che confrontano calcio-antagonisti e altri antipertensivi rispetto all'insorgenza di eventi cardiovascolari maggiori (infarto, ictus, scompenso, ecc). I risultati sono espressi come odds ratio. **Graficamente, la linea verticale indica l'asse di NON differenza fra i trattamenti a confronto (odds ratio = 1). I quadratini rappresentano la stima dell'effetto e la loro grandezza è proporzionale al numero di pazienti nello studio. La linea orizzontale che attraversa il quadratino rappresenta l'intervallo di confidenza.**

Il "diamantino" in fondo rappresenta il risultato della metanalisi (l'intervallo di confidenza è come

si vede molto più ristretto rispetto ai singoli studi, indicando un minore grado di incertezza).

**Figura:** eventi cardiovascolari maggiori nel confronto tra calcio-antagonisti e altri farmaci (Pahor M. et al., Lancet 2000; 356: 1949-54)

