

## BENEFICI E RISCHI DELLE STATINE

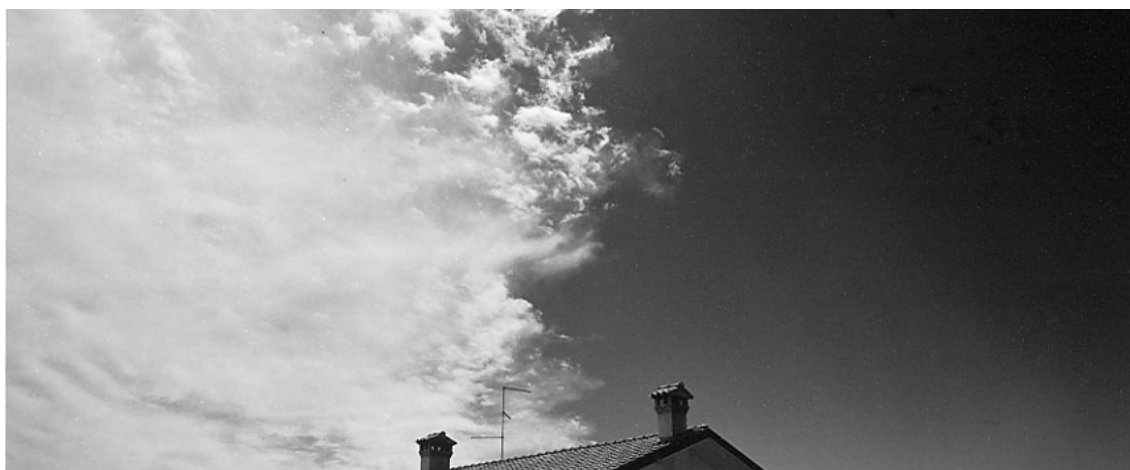
### **Le carte del rischio cardiovascolare prodotte in altri paesi sono valide per l'Italia?**

Le carte del rischio coronarico – la più famosa delle quali è certamente quella di **Framingham** – consentono di stimare il rischio cardio-vascolare di un individuo proiettato nel tempo (solitamente il decennio successivo) in base alle sue caratteristiche individuali e non alla sola colesterolemia.

Per la prevenzione primaria la nota CUF n. 13 utilizza attualmente la carta del rischio di Framingham, fatta propria dalla task force europea sulla prevenzione del rischio coronarico. Vari studi<sup>1-3</sup> suggeriscono tuttavia che questa carta del rischio, applicata alla popolazione italiana, porterebbe a sovrastimare il numero di soggetti a rischio perché

costruita su una popolazione nord americana con un rischio di base superiore. **Il peso eziologico dei fattori di rischio risulta diverso nei diversi contesti geografici, culturali e forse genetici. Un italiano con 240 mg/dl di colesterolo totale ha una minore probabilità di sviluppare un infarto rispetto a un soggetto statunitense o nord-europeo con identici livelli di colesterolo.** Per tale ragione la CUF si è dichiarata pronta ad adottare la carta del rischio italiana, che sarà disponibile entro l'estate 2002.

Per la prevenzione secondaria invece, già attualmente la nota 13 utilizza una carta del rischio elaborata su dati relativi ad uno studio italiano (GISSI prevenzione)<sup>4</sup>.



Francesco Nonino, ATMOSFERE 1994

### **Nelle pagine successive ...**

	pagina
I benefici delle statine ...	2-3
... e i rischi	4
Tirando le somme ... (valutazione complessiva di benefici e rischi)	5
Cosa insegna il caso LIPOBAY® ?	5
Come sono prescritte le statine nella Provincia di Modena ?	6
Indici statistici (buoni e cattivi) per esprimere benefici e rischi	inserto

## Benefici clinici delle statine in prevenzione primaria e secondaria gli studi di efficacia disponibili

Studi randomizzati che hanno valutato gli esiti clinici a lungo termine delle statine in prevenzione primaria (due studi) e secondaria (tre studi).

Studio (rivista e anno)	Trattamento	Dose in mg	N° paz	Sesso paz (% maschi)	Età media (range)	Casistica studiata	Colest medio (mg/dl)	Durata studio (anni)	Area geogr.
<b>PREVENZIONE SECONDARIA</b> (pazienti che hanno sofferto di un evento cardiovascolare)									
4S (Lancet, 1994) <sup>5</sup>	Simvastatina vs placebo	20 (63%) 40 (37%)	4444	81 %	58 (35-70)	IMA 79% Angina stabile 21% Colesterolo 210-305	260	5,4	Paesi scandinavi
CARE (NEJM, 1996) <sup>6</sup>	Pravastatina vs placebo	40	4159	86%	59 (21-75)	IMA 100% Colesterolo < 240 LDL 115-174	209	5,0	Stati Uniti Canada
LIPID (NEJM, 1998) <sup>7</sup>	Pravastatina vs placebo	40	9014	83%	62 (31-75)	IMA 64% Angina stabile 36% Colesterolo 155-271	218	6,1	Australia N.Zelanda
<b>PREVENZIONE PRIMARIA</b> (pazienti non affetti da cardiopatia ischemica)									
WOSCOPS (NEJM, 1995) <sup>8</sup>	Pravastatina vs placebo	40	6565	100%	55 (45-64)	Colesterolo > 252 LDL > 155	272	4,9	Scozia
AFCAPS (JAMA, 1998) <sup>9</sup>	Lovastatina vs placebo	20 (50%) 40 (50%)	6605	85%	58 (45-73)	Colesterolo 180-264 LDL 130-190 HDL < 35 maschi HDL < 45 femmine Trigliceridi < 400	221	5,2	Stati Uniti (Texas)

Non esistono studi che abbiano valutato gli esiti clinici a lungo termine di atorvastatina, fluvastatina e cerivastatina

### Perché questi studi hanno confrontato l'uso delle statine con il placebo?

- Quando sono stati effettuati gli studi clinici sopra citati, la terapia con statine non era ancora di riconosciuta efficacia – in termini di eventi evitati - nella prevenzione primaria e secondaria del rischio cardiovascolare.
- Il “principio di incertezza” è alla base degli studi clinici randomizzati: si assegna in modo casuale un trattamento o l'altro quando non si sa quale sia l'alternativa preferibile.
- Oggi non sarebbe etico effettuare nuovi studi randomizzati che confrontino l'uso di statine con placebo su end-point clinici, in quanto le statine (in particolare quelle per cui esistono dati di efficacia clinica a lungo termine) rappresentano il trattamento di riferimento in prevenzione primaria e secondaria.
- Gli studi che hanno messo a confronto le varie statine tra loro sono stati finora effettuati valutando solo i livelli di colesterolo (end-point surrogato) e non l'efficacia clinica (end-point primario). Inoltre non sono adeguatamente definite le dosi equivalenti tra le diverse statine.

## Benefici clinici delle statine in prevenzione primaria e secondaria risultati degli studi

**Efficacia delle statine sui principali esiti clinici**, espressi come riduzione relativa (RRR – Relative Risk Reduction) e assoluta (ARR – Absolute Risk Reduction) del rischio e numero di pazienti da trattare per evitare un evento (NNT – Number Needed to Treat) . Per la spiegazione dettagliata degli indici statistici si rimanda all’insero allegato

Studio	Esito clinico	Riduzione relativa del rischio (RRR)	Riduzione assoluta del rischio (ARR)	Numero di pazienti da trattare in circa 5 anni per evitare un evento (NNT)
<b>PREVENZIONE SECONDARIA</b> (pazienti che hanno sofferto di un evento cardiovascolare)				
4S (Lancet, 1994) <sup>5</sup>	IMA *	ND	1,4%	72
	Mortalità coronarica	42%	3,5%	29
	Mortalità totale	30%	3,3%	31
CARE (NEJM, 1996) <sup>6</sup>	IMA *	25%	2,5%	40
	Mortalità coronarica	NS	NS	NS
	Mortalità totale	ND	ND	ND
LIPID (NEJM, 1998) <sup>7</sup>	IMA *	29%	2,9%	35
	Mortalità coronarica	24%	1,9%	53
	Mortalità totale	22%	3,1%	33
<b>PREVENZIONE PRIMARIA</b> (pazienti non affetti da cardiopatia ischemica)				
WOSCOPS (NEJM, 1995) <sup>8</sup>	IMA *	31%	2,4%	42
	Mortalità coronarica	NS	NS	NS
	Mortalità totale	22%	0,9%	112
AFCAPS (JAMA, 1998) <sup>9</sup>	IMA *	40%	2,3%	44
	Mortalità coronarica	NS	NS	NS
	Mortalità totale	ND	ND	ND
Metanalisi Pignone <i>et al</i> <sup>10</sup> (BMJ, 2000)	Eventi coronarici	35%	1,8%	58
	Mortalità coronarica	35%	0,5%	198
	Mortalità totale	NS	NS	NS

NS = statisticamente non significativo; ND = non disponibile; \* = infarti miocardici fatali e non fatali

### Riassumendo ...

- Tra le statine commercializzate in Italia, la pravastatina e la simvastatina sono le uniche per le quali esistono studi di efficacia clinica a lungo termine.
- Non vi sono dati sull'efficacia di questi farmaci in pazienti che iniziano il trattamento in età avanzata (>75 anni).
- La riduzione relativa del rischio (RRR), solitamente utilizzata nei depliant informativi sui farmaci, è fuorviante per esprimere la reale entità del beneficio clinico (vedi appendice sugli indici statistici).
- **In prevenzione primaria**, bisogna **trattare** mediamente **50-200 pazienti** in modo continuato (5 anni o più) **per evitare un evento** (vedi tabella in alto – colonna NNT).
- **In prevenzione secondaria**, bisogna **trattare** mediamente **30-70 pazienti** in modo continuato (5 anni o più) **per evitare un evento** (vedi tabella in alto – colonna NNT).

## Rischi delle statine

- Per tutte le statine sono stati descritti potenziali effetti indesiderati a livello epatico – con aumento delle transaminasi in circa il 5-10% dei trattati - e a livello muscolare quali mialgie (nel 5-15% dei trattati), debolezza muscolare fino alla miopatia (nello 0,7-5,4 per mille trattati) e alla rara, ma temibile, rhabdomiolisi (incidenza di circa 1 caso ogni 100.000 trattati per anno)<sup>11</sup>.
- La rhabdomiolisi consiste nella progressiva distruzione delle fibre muscolari striate. La mioglobina, liberata dai muscoli danneggiati, è nefrotossica. Pertanto i pazienti che hanno subito un grave danno muscolare possono andare incontro a insufficienza renale acuta, che si verifica in circa un terzo dei casi ed è frequentemente associata a gravi squilibri elettrolitici, molto più marcati che in altri tipi di insufficienza renale acuta. La rhabdomiolisi si manifesta abitualmente con dolori muscolari acuti, crampi, edema muscolare, nausea, vomito e urine scure. La miopatia grave e la rhabdomiolisi sono caratterizzate da livelli sierici di CPK elevati (oltre 10 volte la norma)<sup>12</sup>.
- **Gli effetti indesiderati da statine sono dose-dipendenti e sono generalmente reversibili con la sospensione del trattamento.**
- Il ritiro dal commercio della cerivastatina è avvenuto per la maggiore frequenza di decessi per rhabdomiolisi rispetto alle altre statine. Questi casi erano in genere associati all'assunzione di dosaggi elevati (0,8 mg – non in commercio in Italia) e all'uso contemporaneo di fibrati.
- Le statine sono metabolizzate prevalentemente a livello epatico attraverso i citocromi P<sub>450</sub>. **L'assunzione contemporanea di composti che inibiscono questi isoenzimi come i macrolidi (eritromicina, claritromicina, azitromicina), gli antifungini azolici (itraconazolo, ketoconazolo, miconazolo, fluconazolo), la ciclosporina, gli inibitori delle proteasi, il nefazodone, il succo di pompelmo, può causare un aumento della concentrazione sierica delle statine e quindi della loro tossicità<sup>13-15</sup>.** Anche i fibrati (come il gemfibrozil) interagiscono con le statine; il meccanismo molecolare di questa interazione non è completamente chiarito, tuttavia prove sperimentali<sup>16</sup> e segnalazioni spontanee evidenziano l'aumento del rischio di eventi avversi.
- **La probabilità di un evento avverso dovuto ad interazioni farmacologiche aumenta con l'uso prolungato delle associazioni;** è particolarmente rilevante nel corso di trattamenti cronici, come è il caso dell'associazione statine-fibrati, ed è meno rilevante quando il trattamento viene assunto per un breve periodo (associazione di statine ed antibiotici). **L'incidenza di miopatia indotta dall'associazione statine-fibrati è approssimativamente dello 1,2 per mille<sup>16</sup> e può essere più frequente in pazienti con fattori predisponenti (età avanzata, malattia epatica o renale, diabete mellito, ipotiroidismo, etc).**
- Nel caso di trattamento con statine, è consigliabile eseguire:
  - un controllo della funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento
  - un controllo periodico (ogni 3-6 mesi) delle transaminasi per il primo anno di trattamento, quando viene aumentata la dose o iniziata una terapia di associazione potenzialmente a rischio.Il caso di aumento costante delle transaminasi (almeno 3 volte il valore basale) o delle CPK (almeno 10 volte il valore basale) il sospetto di miopatia dovrebbe essere considerato.

### Bibliografia

- 1 Menotti A, Lanti M, Puddu, Kromhout D. Coronary heart disease incidence in northern and southern European populations: a reanalysis of the Seven Countries Study for a European coronary risk chart. *Heart* 2000;84:238-44
- 2 Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000;21:365-70
- 3 Giampaoli S, Panico S, Palmieri L, Magrini N, Ferrario M, Pede S e Vanuzzo D. L'identificazione degli individui ad elevato rischio coronarico nella popolazione italiana: Indicazioni dall'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. *Italian Heart Journal* 2001 (in corso di stampa)
- 4 Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*. 1999 ;354:447-55.
- 5 The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Study (4S). *Lancet* 199-4;344:1383-9
- 6 The CARE Study Group. The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels. *NEJM* 1996; 335:1001-9
- 7 The LIPID Study Group. Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels. *NEJM* 1998; 339: 1349-57.
- 8 The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *NEJM* 1995;333:1301-7
- 9 The AFCAPS/TexCAPS Study Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 199-8;279:1615-22.
- 10 Pignone M., Phillips C, Mulrow C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2000;321:983-6
- 11 *British National Formulary* 2000;39:123
- 12 Collinson HL, Wheeler DC. Rhabdomiolisi indotta da farmaci. *Adverse Drug Reaction Bulletin* 1999;129:515-8
- 13 Statine – cosa fare? *Drug & Therapeutics Bulletin* 2001;10:17-20
- 14 Scelta dei farmaci liporegolatori. *The Medical Letter* 2001;14:55-60
- 15 Igel M, Sudhop T, von Bergmann K. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A-reductase inhibitors (statins). *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:357-6
- 16 Shek A, Ferril MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001;35:908-17
- 17 Schectman G, Hiatt J. Dose-response characteristics of cholesterol lowering drug therapies: implications for treatment. *Ann Intern Med* 1996;125:990-1000
- 18 Jacobson TA. "The lower the better" in hypercholesterolemia therapy: a reliable clinical guideline? *Ann Intern Med* 2000;133:549-54
- 19 Abookire SA, Karson AS, Fiskio J, Bates DW. Use and monitoring of "statin" lipid lowering drugs compared with guidelines. *Arch Intern Med* 2001;161:53-8
- 20 Hulley SB, Grady D, Browner WS. Statins: underused by those who would benefit. *BMJ* 2000;321:971-2

## Conclusioni

### valutazione comparata di benefici e rischi

- **Le statine, se usate secondo le indicazioni, presentano un rapporto benefici/rischi favorevole, soprattutto in pazienti a elevato rischio cardiovascolare.** Si evita in 5 anni un evento cardiovascolare maggiore per ogni 30-70 pazienti affetti da cardiopatia ischemica e per ogni 50-200 pazienti in prevenzione primaria. Di contro, l'incidenza di miopatia varia tra 0,7 e 5,4 per mille casi trattati e quella di rhabdomiolisi è di circa un caso per 100.000 trattati per anno.
- **Per ogni statina il rischio di eventi avversi aumenta con l'aumentare delle dosi. Una riduzione della colesterolemia del 20-30% (sufficiente nella maggior parte dei casi) si ottiene normalmente con dosi basse di statine.** Diversi studi dimostrano che ad una ulteriore riduzione della colesterolemia (attraverso un trattamento più aggressivo) non si accompagna una riduzione *proporzionale* del rischio cardiovascolare<sup>17,18</sup>. Va pertanto valutata – caso per caso – l'opportunità di aumentare le dosi, considerando l'aumento dei rischi rispetto a un aumento relativamente limitato dei benefici.
- Nelle ipercolesterolemie familiari può essere ragionevole prendere in considerazione un aumento della posologia di questi farmaci. Questi casi, peraltro rari, devono essere seguiti più intensivamente (monitoraggio frequente delle transaminasi epatiche e delle creatin-chinasi) in modo da evidenziare precocemente eventuali reazioni avverse.
- **Il rischio di eventi avversi gravi aumenta con l'utilizzo contemporaneo di determinati farmaci. In particolare, l'associazione con i fibrati dovrebbe essere limitata a casi molto selezionati (iperlipidemia mista grave).**
- Il beneficio che può essere attribuito alle statine potrebbe essere vanificato del tutto o in parte da un uso irregolare e non controllato. Come alcuni dati di prescrizione della provincia di Modena indicano (vedi pag. 6), le statine non vengono prescritte con quella continuità che può essa sola garantire di poter ottenere i benefici che gli studi hanno dimostrato.

#### Cosa insegna il caso LIPOBAY® ?

- La cerivastatina è un analogo di altri farmaci della stessa classe già disponibili. Questo tipo di farmaco viene definito anche “me-too drug” (letteralmente: “farmaco ci sono anch'io”, vale a dire un *farmaco copia*). La registrazione di questi farmaci avviene sulla base di studi di *non inferiorità* rispetto ai capostipiti e sulla base di esiti secondari quale, ad esempio, la riduzione della colesterolemia.
- Per quanto riguarda la sicurezza, **gli effetti indesiderati rari** (incidenza minore di un caso per mille trattati) **di un farmaco possono non essere conosciuti al momento della sua commercializzazione**, dato che negli studi pre-registrazione i pazienti trattati sono poche migliaia (2-5 mila). **Per questo motivo, ai “farmaci copia” andrebbero sempre preferiti i farmaci più collaudati e con evidenze di efficacia clinica a lungo termine.**
- Il caso LIPOBAY® suggerisce inoltre che l'efficacia e la sicurezza di un farmaco non si misurano in base alle quantità assolute necessarie per produrre un effetto terapeutico, come alcune pubblicità suggeriscono: **la Cerivastatina, assunta in decimi di milligrammo (0,1-0,8 mg), ha rivelato un profilo beneficio-rischio decisamente sfavorevole rispetto alle altre statine - di cui invece si assumono alcune decine di milligrammi (10-80 mg) - rivelandosi un farmaco più “potente” ma meno sicuro.**

## Analisi delle prescrizioni di statine nella Provincia di Modena nel periodo 2000-2001

*Numero (e percentuale) di pazienti che hanno assunto statine in provincia di Modena nel 2000 e nel primo semestre 2001*

Principio attivo	Periodo	
	2000	gen-giu 2001
Simvastatina	10.737 (40%)	9.185 (38%)
Atorvastatina	9.076 (34%)	7.824 (32%)
Pravastatina	3.859 (14%)	3.777 (16%)
Cerivastatina	2.724 (10%)	3.085 (13%)
Fluvastatina	384 (1%)	215 (1%)
<b>Totale</b>	<b>26.780 (100%)</b>	<b>24.086 (100%)</b>

Le statine maggiormente prescritte in Provincia di Modena nel periodo considerato sono state la simvastatina e la atorvastatina. Per quest'ultima non esistono studi di efficacia clinica a lungo termine. Lo stesso vale per la cerivastatina, che ha costituito il 10% delle prescrizioni di statine nel 20-

### Le statine sono usate in modo continuativo?

Abbiamo provato a rispondere a questa domanda analizzando i dati di prescrizione di un gruppo di pazienti "cronici", identificati come coloro che hanno assunto statine durante il 2000, che assumevano questi farmaci anche nel 1999 e che hanno continuato ad assumerli nel 2001.

Nella tabella successiva questo campione di pazienti viene classificato per n° giorni di terapia/anno e fasce di età. Per ciascun sottogruppo viene descritto il numero (e la percentuale) di pazienti.

Dosi giornaliere per anno *	Individui trattati per fasce di età (%)					Totale
	0-30	31-44	45-64	65-74	Oltre 74	
<i>Fino a 90</i>	19 (0,2)	78 (0,7)	668 (6,1)	672 (6,1)	279 (2,5)	1.745 (15,8)
<i>91-180</i>	17 (0,2)	121 (1,1)	1.498 (13,6)	1.481 (13,5)	655 (5,9)	3.794 (34,5)
<i>181-270</i>	3 (0,1)	66 (0,6)	826 (7,5)	786 (7,1)	291 (2,6)	1.982 (18,0)
<i>Oltre 270</i>	12 (0,1)	129 (1,2)	1.598 (14,5)	1.297 (11,8)	442 (4,0)	3.489 (31,7)
<b>Totale</b>	<b>51 (0,6)</b>	<b>394 (3,6)</b>	<b>4.590 (41,7)</b>	<b>4.236 (38,5)</b>	<b>1.667 (15,1)</b>	<b>11.010 (100,0)</b>

\* Calcolate sulla base delle confezioni più prescritte in Italia nel 2000: simvastatina = 20 mg; pravastatina = 20 mg atorvastatina = 10 mg; fluvastatina = 40 mg; cerivastatina = 0,2 mg

### Messaggi principali

- Nel 2000, in provincia di Modena, le statine sono state prescritte a circa 2-7.000 pazienti. Soltanto a 11.000 di questi le statine sono state prescritte anche negli ultimi 6 mesi del 1999 e nei primi 6 mesi del 2001.
- **Tra gli 11.000 pazienti cui sono state prescritte statine nel periodo 1-999-2001, il 15,8 % ha ricevuto - nell'anno 2000 - meno di 90 dosi giornaliere e il 34,5% ne ha ricevute tra 90 e 180.**
- **Questi dati suggeriscono, nel complesso, un possibile uso discontinuo di questi farmaci. Analogamente, diversi studi internazionali descrivono una potenziale inappropriata nell'uso di statine, sia in termini di sovra che di sotto-utilizzo.<sup>19,20</sup>**
- L'uso discontinuo delle statine è inappropriato, essendo i benefici clinici di questi farmaci dimostrati solo per un loro uso continuato.



Modena, Duomo

## A PROPOSITO DI NUMERI ... alcuni esempi e avvertenze

### 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)

