

ASA e Prevenzione primaria nelle donne: commenti sul lavoro di Ridker et al (*NEJM* 2005:352)

Associazione EQM: Evidenza, Qualità e Metodo in Medicina generale

Alessandro Battaglia; Lia Battaglia; Fausto Bodini; Stefano Berardi; Anna Longobardi; Isabella Fracasso; Giuditta Motta; Giulio Rigon; Maddalena Sarti; Alberto Vaona

NB: gli autori hanno pubblicato un commento più esteso dell' articolo di Ridker sul sito <http://www.farmacovigilanza.org> dell' Università di Messina ; tale materiale sarà pubblicato in forma cartacea sul prossimo numero della rivista SIMG. Un ulteriore commento degli Autori al lavoro di Ridker è stato appena pubblicato sul British Medical Journal <http://bmj.bmjournals.com/cgi/eletters/331/7510/0-f>

Ridker et al (*NEJM* 2005:352) hanno recentemente confrontato in un trial randomizzato e controllato la somministrazione di aspirina (100 mg a giorni alterni) versus placebo in una casistica di 39.876 donne (61% delle pazienti 'eleggibili'). Gli outcome sono stati rilevati in un follow-up di 10,1 anni molto ben condotto; la raccolta e la validazione degli eventi e il controllo delle perdite al follow-up sono stati particolarmente accurati. L'outcome primario era un end-point composito (mortalità cardiovascolare + infarto non fatale + stroke non fatale). Gli outcome secondari erano: stroke fatale o non fatale, ischemico o emorragico; infarto miocardico fatale o non fatale; morte cardiovascolare; TIA; rivascolarizzazione coronarica; mortalità generale. Il sample size è stata tarato su una potenza statistica dell'86% per rilevare differenze tra i due bracci del 25% nella frequenza dell'outcome primario. In base all' analisi 'Intention To Treat' gli autori non hanno riscontrato significatività statistica tra i due bracci nell'incidenza dell'outcome primario (RR 0.91 P=0.13). E' emersa invece significatività statistica per questi outcome secondari: stroke (RR 0.83 P 0.04); stroke ischemico (RR 0.76 P 0.009); stroke non fatale (RR 0.81 P 0.02), TIA (RR 0.78 P 0.01). Il lavoro è stato integrato con una analisi di 31 sottogruppi . In questa è emerso un effetto paradossalmente dannoso dell'aspirina nel sottogruppo dei fumatori (in cui il rischio di eventi CVD si è dimostrato del 30% più alto rispetto ai controlli e il rischio di infarto miocardico addirittura del 50%). Nella stessa analisi l'aspirina ha dimostrato vantaggi con piena significatività statistica in 22 degli altri 122 confronti (18%) cioè in quasi un confronto su 5 ; in un sottogruppo di donne con età superiore o uguale a 65 anni l'ASA è risultato efficace nel prevenire l'outcome primario, lo stroke ischemico e l'infarto miocardico.

Gli autori concludono affermando che la somministrazione di ASA 100 mg a giorni alterni 'abbassa il rischio di stroke senza esercitare influenza sul rischio di infarto miocardico o di morte cardiovascolare' e che 'in un sottogruppo di donne con età superiore o uguale a 65 anni l'ASA è risultato efficace nel prevenire l'outcome primario, lo stroke ischemico e l'infarto miocardico'.

Non siamo d' accordo con queste conclusioni

Obiettiamo innanzi tutto che confronti tra i due bracci condotti su gruppi di pazienti caratterizzati da numerosità campionarie non tarate sull' ipotesi che lo studio si propone di verificare portano frequentemente a risultati casuali (random error). La distribuzione perfettamente gaussiana delle differenze in termini di mortalità riscontrate tra i due bracci dei 146 sottogruppi dello studio BATH fornisce una impressionante dimostrazione di ciò (*Circulation* 1988; 67:198, figura 1).

Un errore random ha una direzione imprevedibile perchè dovuto solo alla casualità del campionamento, e configura una situazione ben diversa da un bias. Un bias infatti non è un errore dovuto al caso ma un errore imputabile ad una scarsa qualità nella conduzione della ricerca e a parità di altre condizioni porta a distorsioni dei risultati rivolte sempre nella stessa direzione.

Le analisi che prevedono molti confronti entro lo stesso campione sono gravate con alta probabilità da errore random; esistono tecniche statistiche rivolte ad attenuare l' impatto di questi fenomeni, e sono state puntualmente applicate anche nel lavoro di Ridker ma la sostanza del problema non cambia: troppi confronti espongono a probabilità di risultati casuali.

Uno studio metodologicamente ben condotto come quello di Ridker espone poco al rischio di bias, ma gli autori hanno enfatizzato troppo i risultati emersi dalle analisi dei sottogruppi e dalle analisi degli outcome secondari, che sotto un profilo rigorosamente metodologico dovrebbero costituire solo un plus valore rispetto all' analisi dell'outcome primario e, a rigore, dovrebbero essere impiegate principalmente per suggerire ipotesi di lavoro.

E' da fare un' altra importante considerazione: se la numerosità campionaria non è sufficiente è grande il rischio di imprecisione delle stime , è grande l' ampiezza dei rispettivi intervalli di confidenza ed è grande il rischio di considerare erroneamente 'non dimostrata' una differenza tra i due bracci effettivamente esistente (errore beta).

Ciò avviene frequentemente nelle analisi di outcome secondari (non è su di essi che è stato tarato il sample size!) e ovviamente nelle analisi dei sottogruppi.

Pertanto molti confronti aspirina-placebo con risultati 'non significativi' nell' analisi dei sottogruppi o in analisi riguardanti outcome secondari possono essere stati gravati da errore beta per inadeguata potenza statistica.

E' inoltre da notare che gli autori hanno valorizzato in modo arbitrario solo uno tra i risultati 'significativi' della loro analisi per sottogruppi: l'efficacia del trattamento nelle donne più anziane . Hanno invece attribuito -sempre arbitrariamente- all' effetto del caso un risultato a sostegno di una potenziale pericolosità del trattamento (l'aumentata incidenza dell'outcome primario nelle donne fumatrici) ignorando risultati 'significativi' o 'borderline' riscontrati in altri sottogruppi quando difficilmente spiegabili in base a un ragionamento clinico.

La numerosità campionaria dello studio di Ridker è stata tarata su una potenza statistica dell' 86% per rilevare differenze tra i due bracci del 25% nella frequenza dell'outcome primario: gli autori avrebbero pertanto dovuto limitare le proprie conclusioni ai risultati emersi dal confronto tra i due bracci per l' outcome primario (=nessun differenza significativa).

Dichiarando invece che la somministrazione di ASA 100 mg a giorni alterni 'abbassa il rischio di stroke senza esercitare influenza sul rischio di infarto miocardio o di morte cardiovascolare' e che 'in un sottogruppo di donne con età superiore o uguale a 65 anni l'ASA è risultato efficace nel prevenire l'outcome primario, lo stroke ischemico e l'infarto miocardio' gli autori hanno enfatizzato in modo eccessivo risultati emersi dall' analisi dei sottogruppi e dall' analisi di outcome secondari.

Per finire alcune considerazioni sulla validità esterna (trasferibilità dei risultati) della ricerca di Ridker: il campione esaminato non è rappresentativo delle femmine della popolazione generale in quanto composto da donne

- § ben informate sulle procedure di medicina preventiva (health professionals)
- § di mezza età (età media 54.6 anni)
- § motivate : le donne elette sono state selezionate entro una sottopopolazione rappresentata da un quarto delle donne contattate per la ricerca, con ogni probabilità quelle più motivate
- § in buone condizioni di salute e contrassegnate da una scarsa prevalenza di fattori di rischio vascolare: l' 84.5%% era caratterizzato da un rischio vascolare inferiore al 10% in dieci anni
- § particolarmente compliant : sono quelle che hanno risposto all'iniziativa e non sono state escluse, appunto per buonacompliance, nella fase di Run-In

Alla luce delle evidenze presentate in questo RCT non esistono pertanto motivi - a nostro parere- per suggerire la somministrazione di ASA in prevenzione primaria alla posologia di 100 mg a giorni alterni a donne di mezza età caratterizzate da bassi livelli di rischio cardiovascolare

Figura 1
Analisi dei risultati in 144 sottogruppi esaminati
nello studi BATH

Circulation 19883 67:198

