



## Non tutto ciò che luccica è oro

Data 04 aprile 2014  
Categoria scienze\_varie

Comuni trabocchetti nell'interpretazione degli studi clinici: esempi da studi su ezetimibe.

Ai tempi di Semmelweis le cose apparivano molto chiare: questo illustre medico intuì che la febbre puerperale, che nel suo ospedale colpiva molte donne dopo il parto, poteva essere provocata dagli stessi medici e dagli studenti di medicina che visitavano le pazienti dopo aver fatto pratica di dissezione dei cadaveri. Per verificare questa ipotesi Semmelweis ordinò che chiunque dovesse visitare le puerpere si lavasse bene le mani con una soluzione disinfettante di cloruro di calcio. Questa nuova prassi portò ad una drastica riduzione dei decessi da febbre puerperale. Non c'era bisogno in questo caso di approfondite conoscenze biostatistiche: la differenza tra lavarsi o non lavarsi era abissale, sia in termini di frequenza che di rilevanza dell'outcome.

Le cose sono, nel tempo, cambiate, da un lato per la dominanza della cultura medico scientifica anglosassone che ha come fondamento etico la necessità di fornire evidenze; dall'altro per le stesse esigenze dei produttori di presidi farmaceutici, che hanno reso necessario analizzare differenze tra i due bracci sempre più piccole. I clinici per molto tempo sono stati invece abituati ad analizzare differenze piuttosto grandi e spesso non è comune tra i ricercatori clinici, che il più delle volte non hanno ricevuto una specifica formazione nel corso dei loro studi, un bagaglio formativo adeguato ad affrontare con senso critico le insidie interpretative dei risultati della ricerca.

Le differenze da analizzare tra i bracci a confronto sono divenute sempre più marginali quando nella metodologia degli studi clinici si è affermata per motivi etici l'esigenza di assicurare al gruppo di controllo un trattamento comunque efficace. In queste circostanze l'intervento oggetto di studio deve essere confrontato con una terapia attiva in grado comunque di fornire benefici. È evidente così che le differenze da studiare tra braccio di intervento e braccio di controllo diventano sempre più piccole e per ragioni statistiche ciò implica dover utilizzare nelle ricerche dimensioni campionarie sempre più grandi.

Il tipo di risposte che oggi vengono richieste all'organizzazione di uno studio riguardano non solo end-point surrogati (quali ad esempio la variazione di un parametro bioumorale) ma anche eventi clinicamente rilevanti come ictus, infarti e mortalità specifica o generale. Studi del genere (ossia con eventi clinici come endpoint) necessitano di ampie casistiche, che devono essere analizzate per anni in quanto, oltre alla necessità di dimostrare piccole differenze tra i bracci a confronto, la frequenza degli eventi è di per sé piuttosto scarsa. In molti casi la bassa frequenza degli endpoint maggiori richiederebbe l'organizzazione di dimensioni campionarie enormi. Costruendo un endpoint complesso (endpoint composto) viene così artificialmente aumentata sia la frequenza dell'evento che il suo rischio basale e la dimensione campionaria viene ridotta in questo modo a limiti accettabili: ma allo stesso tempo con questi artifici si paga lo scotto di ulteriori problemi interpretativi.

Tali esigenze hanno stimolato la messa a punto di analisi biostatistiche sempre più sofisticate che per poter essere applicate ed interpretate in modo corretto necessitano tuttavia conoscenze adeguate.

Nel presente articolo verranno analizzati alcuni trabocchetti da evitare nell'interpretazione dei risultati dei trial.

### Endpoint primario

Quando si progetta uno studio è necessario stimare in via preliminare la frequenza dell'evento studiato sia nel gruppo di controllo che in quello di intervento ed è assolutamente necessario definire a priori quale è l'obiettivo primario che si vuole affrontare. La dimensione campionaria è infatti tarata solo sui risultati che ci si aspetta di ottenere per l'endpoint primario. È possibile definire anche obiettivi secondari (che devono essere definiti sempre pre-definiti). Tuttavia non è su questi endpoint che è stato tarato il campione e l'interpretazione della significatività statistica dei loro risultati deve essere rivista alla luce di importanti questioni di metodo che verranno di seguito affrontate.

Enfatizzare la "significatività statistica" di un endpoint secondario anche quando questa non esiste e' abbastanza facile: basta citare in modo acritico il mitico cut off " $p < 0.05$ ". Questo cut off esprime in realtà la massima quantità accettata di errore alfa nei calcoli delle dimensioni campionarie, sempre tarate sui risultati attesi per un solo endpoint: l'endpoint primario. Dire  $p < 0,05$  significa che il rischio di definire erroneamente "reale" un risultato in realtà dovuto al caso deve essere inferiore a 1 probabilità su 20: ma molte persone scommettono sui cavalli con questi margini di rischio!

Un recente articolo sull'efficacia dell'ezetimibe si presta in modo ottimale per chiarire come esempio emblematico i rischi associati all'interpretazione di analisi secondarie e, soprattutto, delle analisi post hoc. non sono esenti da distorsioni interpretative legate a questi importanti aspetti di metodo.

### Itarget

Da anni, per esempio, si propongono ai medici "soglie" ben definite di LDL-colesterolo come assoluta priorità da



perseguire in prevenzione cardiovascolare. In realtà nessun trial ha mai specificamente testato se una determinata soglia di LDL-CL possa offrire vantaggi rispetto ad un'altra nel ridurre il rischio di end-point maggiori, intendendo per tali non tanto i risultati sulle frazioni lipidiche quanto piuttosto gli esiti realmente importanti per la salute del paziente quali: morte da ogni causa, morte coronarica, morte cardiovascolare, infarto, ictus. Il dogma dei target di colesterolemia LDL si basa infatti sui risultati di quattro RCT in cui sono stati randomizzati farmaci (non soglie) ed è quindi fondato su un'interpretazione distorta (perché post hoc e 'osservazionale') dei risultati di studi sperimentali. Questa posizione, sostenuta anche dall'AIFA desta ancor più perplessità quando si consideri che i livelli di LDL-CL suggeriti per gran parte dei pazienti diabetici e per tutti i pazienti in prevenzione secondaria (vale a dire il target di 70 mg/dl di LDL-CL) sono stati ottenuti molto raramente nei pazienti arruolati nelle ricerche su queste categorie di rischio e danno luogo a risultati contraddittori. Questi 'target' sono ancor più difficili da raggiungere nei pazienti del mondo reale: una recente esperienza di audit territoriale ha infatti dimostrato in Veneto che solo il 15% dei pazienti in prevenzione secondaria trattati con statine ha ottenuto livelli di colesterolemia LDL inferiori a 70 mg/dl. Nello studio 4S la mortalità e la morbilità dei coronaropatici sono state ridotte in presenza di livelli di colesterolo LDL ben più alti (=122 mg/dl) rispetto a quelli raccomandati dai follower del dogma "lower is better" per le stesse categorie di rischio. Questo vale per la maggior parte degli studi che hanno dimostrato efficacia delle statine in pazienti in prevenzione secondaria e nei diabetici "candidati" alla soglia 70 mg/dl di LDL-CL dalla nota 13. Non appare pertanto giustificato affermare che "ridurre i livelli di colesterolo totale e LDL sia uno degli interventi di maggiore efficacia in prevenzione cardiovascolare". I pazienti candidati a questi trattamenti dovrebbero essere assegnati non tanto a farmaci "efficaci nel portare a target il colesterolo" quanto piuttosto a farmaci di provata efficacia nel ridurre il rischio di esiti cardiovascolari fatali e non fatali in quanto già sperimentati su questi end-point in studi ben disegnati i cui risultati siano stati correttamente interpretati. Farmaci ipocolesterolemizzanti diversi dalle statine (quali, ad esempio, ezetimibe o fibrati) non hanno mai provato di poter ridurre il rischio di morte cardiovascolare, coronarica o da ogni causa, come sarebbe lecito attendersi se i vantaggi fossero vincolati al puro abbattimento della frazione LDL. La natura log-lineare del rapporto tra colesterolemia LDL ed eventi, cavallo di battaglia dei sostenitori della teoria "lower is better", è stata tra l'altro e più volte rimessa in discussione ed appare ormai accertato che solo meta' dell'efficacia delle statine viene "spiegata" dalle variazioni della colesterolemia LDL. Di fatto l'ultima nota 13, definendo ad 'altissimo rischio' la maggior parte dei diabetici, i pazienti in prevenzione secondaria ed i pazienti affetti da insufficienza renale grave, candida al raggiungimento della soglia di LDL 70 mg/dl circa il 7% della popolazione generale. Dato che questo livello di colesterolemia è assai difficile da raggiungere utilizzando le statine "meno potenti" e dato che la rosuvastatina è stata esclusa come seconda scelta dalle decisioni AIFA nelle condizioni definite "ad altissimo rischio", di fatto la nota 13 può, in teoria, incoraggiare la prescrizione di ezetimibe/simvastatina ad una larga fascia della popolazione generale. Pertanto occorrono evidenze molto solide per sostenere tali raccomandazioni. Purtroppo sull'effetto netto dell'ezetimibe nei confronti di endpoint cardiovascolari maggiori non sono disponibili evidenze perché nei due unici trial in cui il farmaco è stato in tal senso sperimentato (SEAS e SHARP) l'ezetimibe è stato sempre utilizzato in associazione a statine ed utilizzando placebo come comparator.

## Le Analisi post-hoc

L'interpretazione dei risultati dello studio SEAS e dell'analisi post hoc condotta dagli stessi autori, citata dal lavoro sull'ezetimibe prima menzionato, rappresenta un esempio di come i risultati reali di un trial possano essere interpretati in modo ambiguo attraverso analisi formulate ex post (ossia ispirate dai risultati iniziali della ricerca). Il campione dello studio SEAS era stato tarato per dimostrare se l'associazione ezetimibe-simvastatina fosse in grado, rispetto al placebo, di ridurre l'incidenza di un end-point composito cardiovascolare (morte cardiovascolare o sostituzione aortica o scompenso cardiaco o infarto non fatale o by pass coronarico o interventi percutanei coronarici o stroke non emorragico o angina instabile ospedalizzata). Lo studio SEAS non ha potuto dimostrare in quella categoria di pazienti (tutti affetti da stenosi aortica) effetti superiori al placebo per questo end-point (HR=0.96, p=0.59). Questo risultato rappresenta l'unica risposta certa al quesito per cui SEAS era stato organizzato, in quanto pertinente ai risultati primari. Nell'articolo citato e nell'analisi post hoc eseguita dagli stessi autori SEAS, è stata invece valorizzata la significatività statistica rilevata per un end-point secondario ("ischemic events HR=0.78 p=0.02"), che rappresenta un sotto-componente composito dell'endpoint primario costituito, a propria volta, da diversi singoli sottocomponenti del medesimo endpoint.

Anche se il cut-off di p necessario a definire "significativo" un risultato corrisponde convenzionalmente al "mitico" valore 0.05 non si ribadirà mai abbastanza che questo vale solo per i risultati su cui è stato costruito il campione, vale a dire quelli che riguardano l'end-point primario della ricerca.

I calcoli necessari alla definizione della numerosità campionaria programmano infatti una probabilità di errore nel definire incongruamente "reali" risultati in realtà dovuti al caso non superiore a 1/20. Questo errore programmato si chiama errore alfa (1/20=0.05) e viene inserito - vedi sopra - nelle formule destinate alla programmazione del "sample size".

Pertanto la probabilità di errore programmata "ex ante" viene tutta "spesa" sui risultati "primari" e non riguarda i risultati "secondari" perché non è su di questi che è stato costruito il campione.

Quando si interpreta la significatività statistica per i risultati di endpoint secondari occorre quindi abbandonare il consueto valore di cut off e fissare valori inferiori a quelli abituali.

Se si ignora questa correzione, in presenza di analisi multiple si incorre sistematicamente in un eccesso di errore di tipo I (= rischio di definire 'reali' risultati in realtà dovuti al caso). L'abbassamento del cut off di p per dichiarare la "significatività" deve essere proporzionale non solo al numero di analisi eseguite, ma anche al grado di interdipendenza tra i singoli endpoint, a sua volta legato alla misura in cui gli stessi pazienti possono aver contribuito a più di un



endpoint.

Quando il valore di P viene utilizzato per interpretare i risultati di più di un'analisi il problema di fondo è rappresentato dal fatto che non è su queste analisi che è stata programmata la dimensione campionaria. In presenza di analisi multiple l'errore alfa programmato per l'endpoint primario ( $=0.05$ ) deve essere "spalmato" su tutte le analisi da interpretare. Il cut off per la significatività statistica potrebbe essere mantenuto ai livelli usuali ( $=0.05$ ) solo se tutti i pazienti avessero subito tutti gli endpoint. Se invece, come è ovvio, non è così, più aumenta il grado di indipendenza tra una analisi e l'altra più il cut off di P necessario a dimostrare "significatività statistica" deve essere abbassato.

Da ciò deriva che il cut off necessario a definire "significativo" un risultato non primario deve essere sempre abbassato sotto il livello 0.05.

Esistono vari metodi per ottenere questi aggiustamenti, e uno dei più usati è il metodo di Benjamini e Yekutieli, che rappresenta un buon bilanciamento tra i pro e i contro di tutte le altre tecniche utilizzate.

Come si osserva nei grafici allegati (vedi figura 1, 2, 3), in nessun caso il risultato dello studio SEAS, S dopo correzione del cut off di p per confronti multipli, può essere ancora considerato "significativo", e ciò è facilmente dimostrabile per tutti gli scenari definiti dalle varie combinazioni dei singoli endpoint SEAS (figure 1 2 3).

Le interpretazioni dei risultati dello studio SEAS fornite nella letteratura citata coincidono pertanto con la splendida metafora di Freemantle "should we lock the crazy aunt in the attic?": la soluzione più facile - in presenza di mancata significatività per l'endpoint primario come quello osservato nello studio SEAS - è infatti rinchiuderlo in soffitta come un parente scomodo, enfatizzando al suo posto i risultati secondari ancora di più se "trovati ex post".

In un aneddoto scientifico si legge come un giovane ricercatore - deluso dai risultati non significativi ottenuti da una propria ricerca - si sia rivolto sconsolato al proprio senior (un certo dott. Allen) che per nulla preoccupato invitava il giovane a fare un "spedizione di pesca" finalizzata a cercare significatività statistica in qualche analisi ex post per pubblicare poi le conclusioni solo sui risultati risultati "significativi". Tali analisi sono definite "data driven" ossia condizionate dai primi risultati della sperimentazione.

L'analisi ex post degli autori SEAS è un'analisi non-primaria, organizzata per tentare di giustificare un risultato secondario a propria volta misinterpretato su una significatività statistica non reale: in questo senso, pertanto, rappresenta una posizione particolarmente "bizzarra".

Un esempio affine - è fornito dal memorabile studio sui segni zodiacali pubblicato dai ricercatori ISIS-2 proprio per dimostrare le insidie legate ad una scorretta interpretazione dei risultati non primari, che in questo caso erano rappresentati da un'analisi per sottogruppi. Il trial era stato organizzato per dimostrare l'efficacia dell'aspirina nella prevenzione degli attacchi ischemici cardiaci fatali. Mentre nella casistica in toto l'aspirina si era dimostrata efficace, stratificando i pazienti in base al rispettivo segno zodiacale la molecola si rivelava non efficace o addirittura dannosa nei soggetti nati sotto il segno dei Gemelli o della Bilancia. La maggior parte degli scienziati non astrologi ha interpretato i risultati di questa goliardica analisi post-hoc come dovuti all'effetto del caso. Attribuire importanza clinica ad un risultato fortemente influenzato dall'effetto del caso non è un problema solo accademico perché può teoricamente condizionare suggerimenti operativi incauti o sbagliati.

## Outcomecompositi

L'ezetimibe è un farmaco molto studiato nei suoi effetti ipocolesterolemizzanti, ma poco valutato nei suoi effetti su end-point clinici maggiori. Le uniche esperienze finora condotte in tal senso sono rappresentate dal già citato studio SEAS e dallo studio SHARP. In quest'ultimo trial sono stati reclutati circa novemila nefropatici, circa un terzo dei quali era in dialisi. L'outcome **primario** SHARP, rappresentato da un **indicecomposito** comprendente infarto non fatale, morte coronarica, stroke non emorragico e rivascolarizzazioni, si è significativamente ridotto del 17% ( $p=0.0021$ ). Questo risultato è stato però totalmente condizionato dai risultati ottenuti sugli end-point "rivascolarizzazioni", unici sottocomponenti dell'endpoint primario per cui è ancora lecito dichiarare "significatività statistica". Infatti, contrariamente a quanto affermato da Uguccioni in merito alla "significatività" di due sottoendpoint dell'analisi primaria (stroke non emorragico  $p=0.01$  e rivascolarizzazioni da ogni causa  $p=0.0036$ ), dopo correzione del cut off di significatività per confronti multipli (abbassato a 0.0051) solo i risultati sulle rivascolarizzazioni coronariche ( $p=0.0027$ ) e sulle rivascolarizzazioni da ogni causa ( $p=0.0036$ ) presentano valori di P al di sotto di questo limite (Figura 4).

La "coerenza biologica" di questi risultati appare problematica: perché l'associazione ezetimibe/simvastatina nello studio SHARP non si è dimostrata superiore al placebo nel ridurre il rischio di infarto ( $p=0.12$ ) o di morte coronarica ( $p=0.95$ ) ma allo stesso tempo ha dimostrato efficacia sulle rivascolarizzazioni coronariche ( $p=0.0027$ ), un end-point condizionato da pattern patogenetici comuni all'infarto e alla morte coronarica?

## Performancebias

L'associazione ezetimibe/simvastatina, confrontata con il placebo, non ha dimostrato riduzioni significative a carico della mortalità generale, coronarica e cardiovascolare. Ciò è tanto più rilevante se si considera che i soggetti nefropatici incorrono frequentemente in complicanze cardiovascolari e sono caratterizzati da un'alta mortalità di base (per il follow up di 4.9 anni analizzato nello SHARP nel braccio assegnato a placebo si è registrata una mortalità del 24,1%). La mancanza di un effetto statisticamente significativo sulla mortalità generale nello SHARP era accompagnato da un decremento non significativo del 7% della mortalità vascolare e da un aumento parimenti non significativo del 9% della mortalità non cardiovascolare.

Queste "incongruenze" possono essere attribuibili alla perdita di cecità che frequentemente connota le sperimentazioni farmaco ipocolesterolemizzante / placebo, dove l'appartenenza al braccio di controllo viene smascherata dal mancato abbattimento della colesterolemia LDL. Alcuni autori suggeriscono che in queste circostanze il ricercatore tenda a



prestare maggior attenzione ai pazienti assegnati al braccio di controllo, che sarebbero in tal modo più soggetti ad accertamenti diagnostici, coronarografie comprese. Dato che una probabilità maggiore di coronarografia si associa ad una probabilità maggiore di rivascolarizzazione, la differenza tra braccio di intervento e braccio di controllo potrebbe essere sostenuta non tanto da un abbattimento delle rivascolarizzazioni nel braccio di intervento quanto piuttosto da un aumento nel braccio di controllo. Questo tipo di 'performance bias' è comune nelle condizioni in cui si utilizzano come endpoint (al posto di eventi naturali quali infarti o ictus) eventi 'physician driven' quali le rivascolarizzazioni, fortemente condizionati dalle decisioni soggettive dei curanti. È stato anche dimostrato che l'uso di questi endpoint si associa ad un odds maggiore di risultati significativi ed è probabilmente per questo che vengono spesso utilizzati nei trial.

## Eterogeneità

Esempio di un ulteriore trabocchetto in cui è possibile cadere è costituito dall'affermazione che "pur senza significative eterogeneità tra i due gruppi" i benefici maggiori in termini di eventi aterosclerotici sono stati ottenuti nello studio SHARP nei pazienti che al momento dell'arruolamento non erano ancora in dialisi nell'articolo citato. Le differenze rilevate negli strati dei pazienti dializzati e rispettivamente non dializzati hanno offerto all'autore uno spunto per raccomandare di avviare il trattamento con l'associazione Ezetimibe/Simvastatina il più precocemente possibile, vale a dire nei pazienti nefropatici con compromissione renale non ancora avanzata. Questa posizione rappresenta infatti un'interpretazione del trial non supportata dal risultato del test statistico di eterogeneità ( $p=0.25$ ).

Occorre ricordare che l'"effetto sottogruppo" —qui: la significatività della differenza tra essere in dialisi o "non essere in dialisi" — deve essere confermato in modo formale da test che confrontino le differenze rilevate tra i diversi strati che qualificano un presunto 'modificatore di effetto' (qui: lo status del paziente sì/no nei confronti della procedura dialitica). Questi test sono basati su analisi di regressione, su analisi della varianza o su analisi di eterogeneità: nello studio SHARP è stata utilizzata quest'ultima tecnica, dove viene testata l'ipotesi nulla "le differenze tra i pazienti in dialisi e non in dialisi sono solo dovute solo al caso".

Che non esista alcuna differenza reale tra i due gruppi è infatti dimostrato dal valore della  $P$  ( $=0.25$ ) che indica che la differenza rilevata tra pazienti dializzati e pazienti non dializzati ha una probabilità pari al 25% di essere spiegata solo dal caso.

## Conclusioni

Studi sperimentali, pur ben organizzati e condotti, possono offrire risultati in grado di dimostrare tutto e il contrario di tutto: a seconda delle modalità con cui i risultati stessi sono interpretati. Le analisi secondarie rappresentano un importante elemento di criticità nella qualità dei messaggi da convertire in raccomandazioni di buona pratica clinica. Già nel 1966 Friedman & coll in un memorabile saggio sottolineava quanto fosse opportuno -dopo aver calcolato le dimensioni campionarie sui risultati attesi per un solo endpoint- essere molto cauti nella interpretazione della significatività statistica delle analisi non utilizzate nel calcolo del campione. Tuttavia, come sottolinea Moye' in un altrettanto celebre articolo, la frequenza con cui i ricercatori violano questo fondamentale principio suggerisce che i cauti consigli di Friedman non siano stati mai molto apprezzati.

E' dunque importante, specie nelle raccomandazioni terapeutiche riguardanti ampi strati della popolazione, fare riferimento a studi che abbiano obiettivi primari predefiniti costituiti da eventi clinicamente rilevanti poco suscettibili a distorsioni di conduzione.

Il trial IMPROVE-IT attualmente in fieri rappresenta una grande sperimentazione su pazienti affetti da sindrome coronarica acuta, su cui l'associazione ezetimibe/simvastatina viene confrontata con la simvastatina usata da sola. Solo i risultati di tale studio (i cui risultati ad interim non sono stati ancora resi pubblici e che verrà completata entro l'anno in corso), forniranno attendibili prove sull'efficacia netta dell'ezetimibe sugli endpoint maggiori (almeno per la speciale categoria di pazienti ad altissimo rischio rappresentata dai pazienti con Sindrome coronarica acuta).

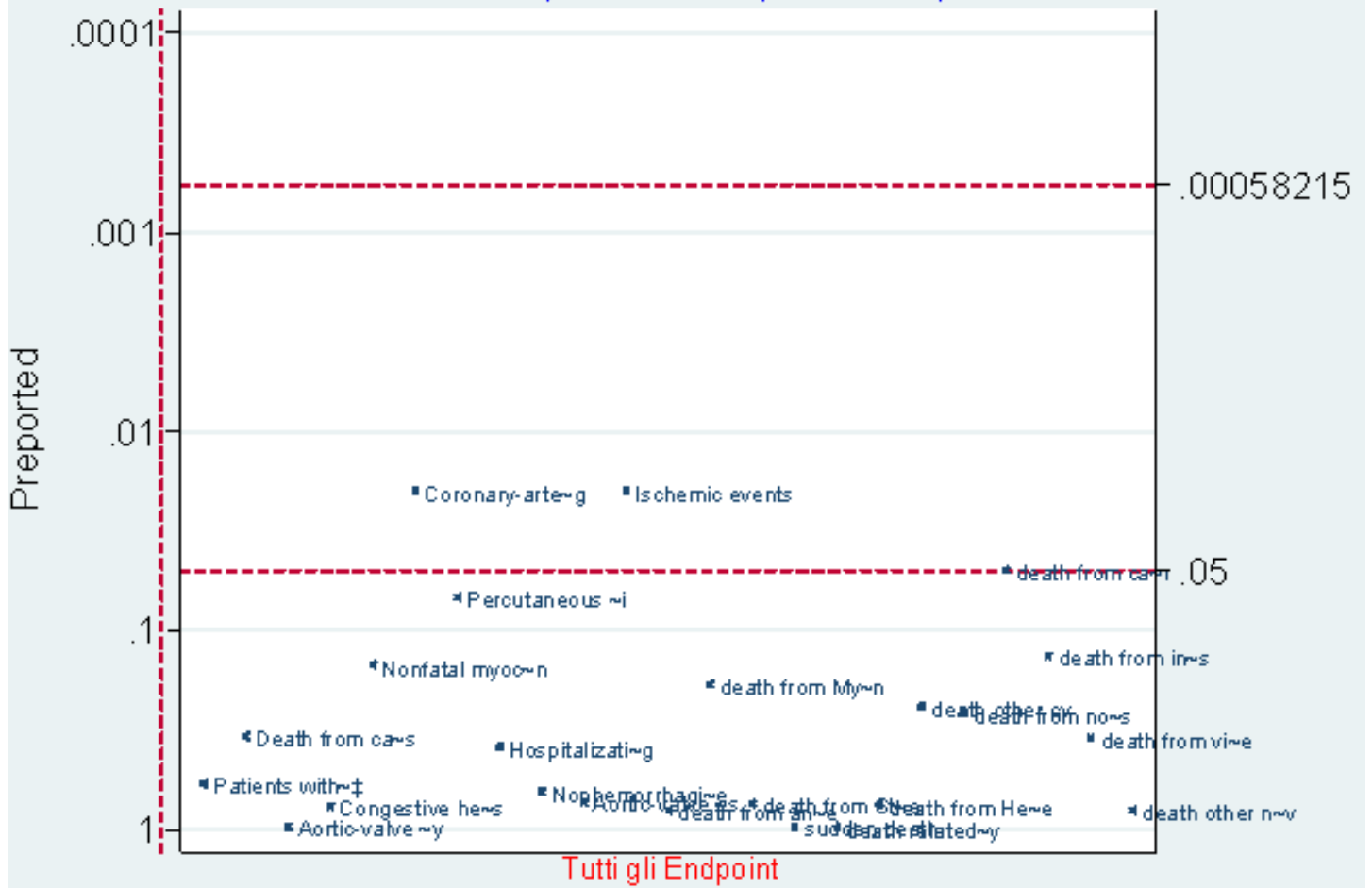
**Alessandro Battaglia e Luca Puccetti**

**Figura1**



# Studio SEAS

correzione di Benjamini del cut off di P per confronti multipli





Il grafico identifica ( linea rossa tratteggiata in alto) il cut off dei valori di P aggiustato per confronti multipli calcolato per uno scenario in cui **si considerino assieme tutti gli endpoint dello studio SEAS** : per essere dichiarati 'significativi' i risultati devono presentare al test statistico nominale valori di P inferiori al cut off identificato (dovrebbero quindi essere situati al di sopra della linea tratteggiata)

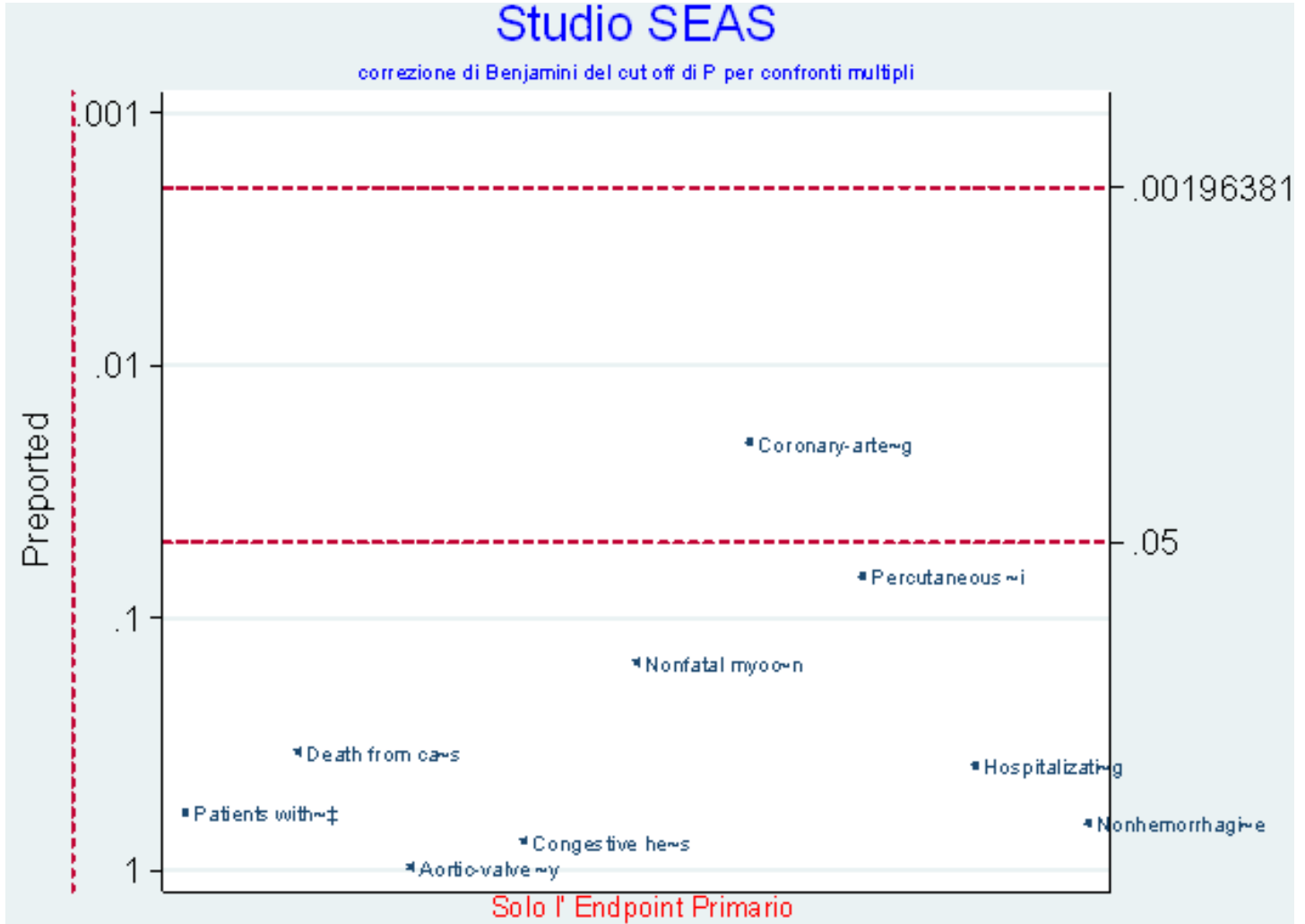
Figura2





Il grafico identifica ( linea rossa tratteggiata in alto) il cut off dei valori di P aggiustato per confronti multipli calcolato per uno scenario in cui si considerino assieme **solo gli end-point compositi dello studio SEAS** : per essere dichiarati 'significativi' i risultati devono presentare al test statistico nominale valori di P inferiori al cut off identificato (dovrebbero quindi essere situati al di sopra della linea tratteggiata )

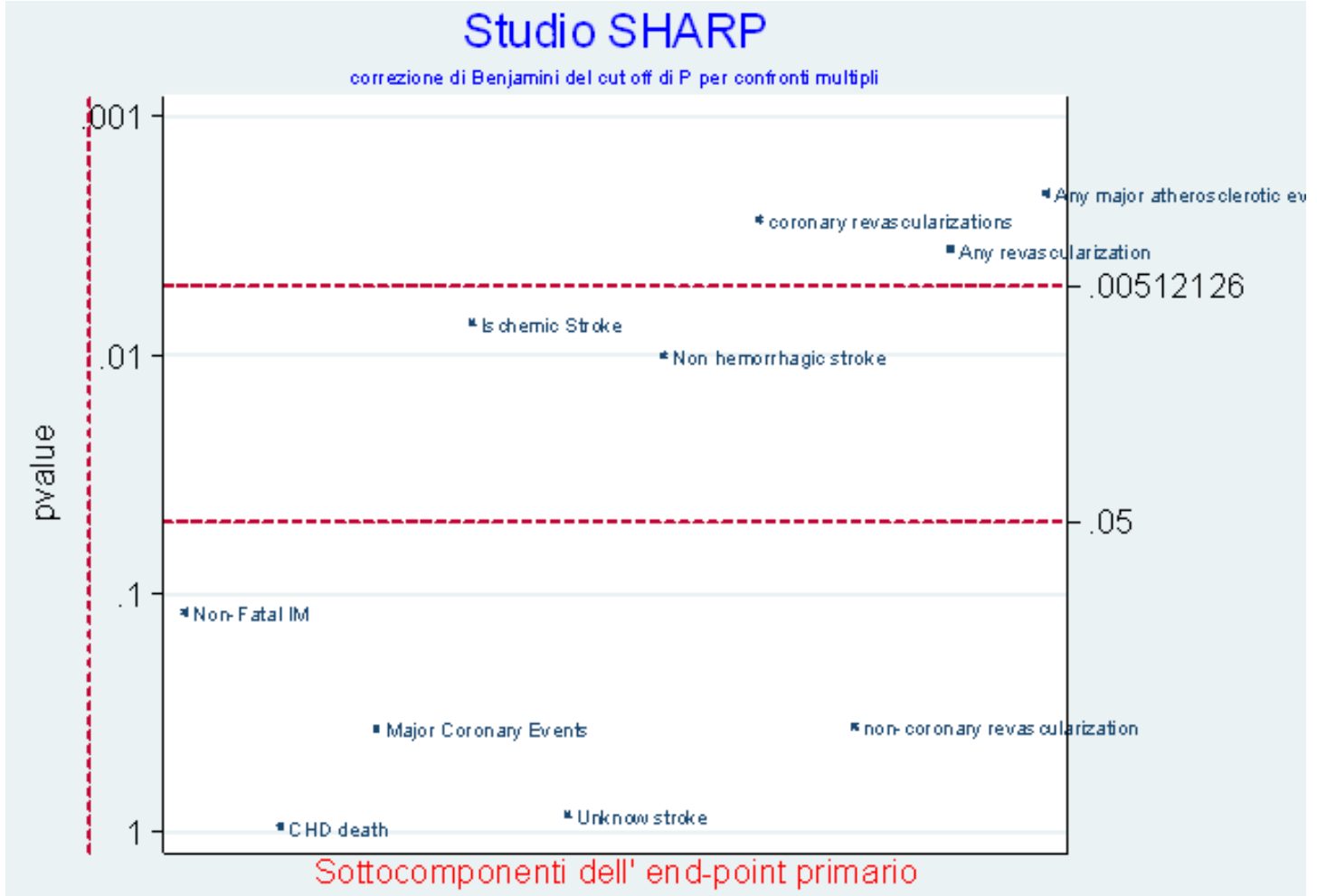
Figura3





Il grafico identifica ( linea rossa tratteggiata in alto) il cut off dei valori di P aggiustato per confronti multipli calcolato per uno scenario in cui si considerino assieme **solo i sottocomponenti dell' end-point primario dello studio SEAS** : per essere dichiarati 'significativi' i risultati devono presentare al test statistico nominale valori di P inferiori al cut off identificato (dovrebbero quindi essere situati al di sopra della linea tratteggiata)

Figura4







Il grafico identifica ( linea rossa tratteggiata in alto) il cut off dei valori di P aggiustato per confronti multipli calcolato per uno scenario in cui si considerino assieme **tutti i sottocomponenti dell' end-point primario dello studio SHARP** : per essere dichiarati 'significativi' i risultati devono presentare al test statistico nominale valori di P inferiori al cut off identificato (dovrebbero quindi essere situati al di sopra della linea tratteggiata ).

## Referenzbibliografiche

ACC/HAH Prevention Guidelines 2013

<http://www.pillole.org/public/aspnuke/newsall.asp?id=5952>

Atlanta2013

Atlanta Clinical& Translational Science Institute

Ethical Dilemmas in Scientific Research and Professional Integrity

[http://www.actsi.org/areas/ethics\\_reg/ethics/documents/Data%20Torturing.pdf](http://www.actsi.org/areas/ethics_reg/ethics/documents/Data%20Torturing.pdf)

accesso 9 marzo 2014

ATP III REV 2004

Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)

ATP III Update 2004: Implications of Recent Clinical Trials for the ATP III Guidelines

<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/>

AURORA.

Bastarolo D et al 2005

Indagine per la valutazione del profilo di rischio cardiovascolare nella popolazione di soggetti assistibili afferenti a MMG nell'area della ASL 20 – Verona

Ital Heart J Suppl 2005; 6(6) 382-387

Battaglia A 2012

I limiti metodologici della metanalisi CTT 2012

Dialogo sui Farmaci n. 4-2012

Battaglia A 2012

Statins for people at low risk of cardiovascular disease Correspondence

Lancet Vol 380 November 24, 2012 p1814

Battaglia A 2013

Errare humanum est, perseverare..

Infifarman.2

<http://www.ulss20.verona.it/infofarma.html>

Boekholdt SM et al. 2012

Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins.

JAMA 2012; 307: 1302–09.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) 2005

Collaboration. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins.

Lancet 2005; 366: 1267–78.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 2010

Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials.

Lancet 2010; 376: 1670–81.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) 2012

Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. CTT. Lancet 2012; doi:

10.1016/S0140-6736:60367-5

Concept Paper: per una revisione della nota AIFA 13 2013

Infifarman.1 2013

<http://www.ulss20.verona.it/infofarma.html>

Doggre SA. 2012

The ezetimibe controversy – can this be resolved by comparing the clinical trials with simvastatin and ezetimibe alone and together?.

Expert Opin Pharmacother 2012;

13:1469-80.



Donzelli A2012  
Statins for people at low risk of cardiovascular disease Correspondence  
Lancet Vol 380 November 24, 2012 p1815

ESC/EAS2011  
European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)  
Eur Heart J. 2011; 32:1769-818.  
Freemantle N et al 2003  
Composite outcomes in randomized trials - Greater precision but with greater uncertainty?  
JAMA 2003; 289:2554

Freemantle N2001  
Interpreting the results of secondary endpoints and subgroup analyses in clinical trials: should we lock the crazy aunt in the attic?  
BMJ 322 2001 989-991  
Friedman L et al  
Fundamentals of Clinical Trials  
3rd ed St. Luis: Mosby; 1966:308

Giorda CB2013  
L'innovazione nel trattamento delle dislipidemia Il valore dell' ezetimibe  
Pacini Editore SPA Pisa Dicembre 2013

Hayward RA et al 2006  
Narrative Review: Lack of Evidence for Recommended Low-Density Lipoprotein Treatment Targets: A Solvable Problem  
Ann Intern Med. 2006;145:520-30.

Holme I, Rossebø AB, Pedersen T. Observed and predicted reduction of cardiovascular events in the simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis (SEAS) trial. Am J Cardiol 2010;105:1802-8.

HPS1999  
MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death early safety and efficacy experience.  
European Heart Journal. 1999;20:725-41.  
Hayward RA et al 2006  
Narrative Review: Lack of Evidence for Recommended Low-Density Lipoprotein Treatment Targets: A Solvable Problem  
Ann Intern Med. 2006;145:520-30.

IDEAL2005  
Pedersen TR, et al.  
Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs. usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial.  
JAMA 2005; 294: 2437-45.

IMPROVE-IT: Examining Outcomes in Subjects With Acute Coronary Syndrome: Vytorin (Ezetimibe/Simvastatin) vs Simvastatin (P04103AM5)  
NCT00202878  
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00202878?term=IMPROVE+IT&rank=1>

ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet. 1988; ii: 349-360.

Mascitelli L2012  
Statins for people at low risk of cardiovascular disease Correspondence  
Lancet Vol 380 November 24, 2012 p1816

Mills JL 1999  
Data Torturing  
NEJM 1999;329:1196

Moye LA 1998  
P-Value Interpretation and Alpha Allocation in Clinical Trials  
Ann Epidemiol 1998 8:351-357



Moye' LA 1999  
End-Point Interpretation in Clinical Trials: the case for Discipline  
Controlled Clinical Trials 20:40-49 1999

Moye' LA 2003  
Multiple Analyses in Clinical trials -Fundamentals for Investigators  
Springer 2003 ISBN 0-87-00727-X

Newman D 2012  
Statins for people at low risk of cardiovascular disease Correspondence  
Lancet Vol 380 November 24, 2012 p1814

Nota 132007  
NOTA AIFA 11 - Gazzetta Ufficiale n. 07 Serie generale del 10.01.2007

Nota 132011  
NOTA AIFA 11 - Gazzetta Ufficiale n. 163 Serie generale del 15.07.2011.

Nota 132012  
NOTA AIFA 12 - Gazzetta Ufficiale n. 277 Serie generale del 27.11.2012.

Nota 132013  
NOTA AIFA 13 - Gazzetta Ufficiale n. 83 Serie generale del 09.04.2013.

PROVE.IT2004  
Cannon C. P. et al for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes  
N Engl J Med 2004; 350:1495-504.

Ray KK 2012  
Statins for people at low risk of cardiovascular disease Correspondence  
Lancet Vol 380 November 24, 2012 p1816

SEAS 2010  
Holme I et al  
Observed and predicted reduction of ischemic cardiovascular events in the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis trial.  
Am J Cardiol. 2010 Jun 15;105(12):1802-8

SHARP Collaborative Group. Study of heart and renal protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering lowdensity lipoprotein cholesterol among 9.438 patients with chronic kidney disease.  
Am Heart J 2010; 160: 785-94.

Therapeutics Initiative. 2010  
April 2010. [www.ti.ubc.ca/letter77](http://www.ti.ubc.ca/letter77) (accesso del 29.08.2012).

Treccani Dizionario  
<http://www.treccani.it/vocabolario/>  
accesso 9 marzo 2014

TNT 2005  
LaRosa J C et al for the Treating to New Targets (TNT) Investigators Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease  
N Engl J Med 2005; 352:1425-35.

Yekutieli D, Benjamini Y (1999).  
Resampling based False Discovery Rate controlling procedure for dependent test statistics".  
J. Statist. Plannng Inf. 82: 171–196. doi:10.1016/S0378-3758(99)00041-5.

Uguccioni M  
Opinioni del cardiologo – Il trattamento delle dislipidemie nel paziente a rischio cardiovascolare: l' importanza di raggiungere i target di C-LDL –  
in: L innovazione nel trattamento delle dislipidemia Il valore dell' ezetimibe, pag 32-36  
Pacini Editore SPA Pisa Dicembre 2013