

Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis

metanalisi 2006

Revisori

Alessandro Battaggia (EQM, SIMG)
Saffi Ettore Giustini (EQM, SIMG)

Data della revisione

Luglio 2006

Lavoro originale

Nadia Khan, Finlay A. McAlister
Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis
CMAJ • June 6, 2006 • 174(12) | 1737 Review DOI:10.1503/cmaj.060110

Sintesi

Premesse

La metanalisi di Lindholm & coll [1] e il suo editoriale di accompagnamento [2] hanno praticamente decretato l' 'uscita di scena' dei betabloccanti quali farmaci di prima scelta per il trattamento dell' ipertensione' avendo rilevato una maggior incidenza di stroke quando questi farmaci venivano scelti al posto di altri antiipertensivi. Khan e McAlister contestano queste conclusioni per tre fondamentali motivi. In primis, per la non sufficiente 'sistematicità' della revisione di Lindholm [1], che non aveva incluso alcuni trial considerati invece dagli autori. In secondo luogo perchè le conclusioni erano basate sull'analisi dell' incidenza del 'singleton' end-point "stroke". Khan e McAlister sostengono invece che la scelta dell' endpoint composito "stroke NF + infarto miocardico NF + mortalità CV" al posto dell' outcome "stroke" avrebbe potenzialmente evitato il rischio di 'survival bias', probabile causa dell' apparente aumentata incidenza di stroke nei pazienti trattati con betabloccanti. Assumendo la possibilità di un effetto differenziale di queste molecole sull' incidenza dei singleton end-point "infarto miocardico" e "stroke", la maggior incidenza di stroke nei pazienti trattati con betabloccanti potrebbe essere infatti spiegata secondo Khan e McAlister dalla selezione di pazienti protetti dai betabloccanti dall' incidenza di infarto e morte coronarica, che sarebbero più soggetti quindi a stroke solo per il fatto di sopravvivere più a lungo. Infine secondo Khan e McAlister le conclusioni di Lindholm erano basate su pooling di trial caratterizzati da risultati eterogenei [1] e una delle cause di questa eterogeneità era costituita dal fatto che i trial avevano arruolato pazienti appartenenti a fasce di età molto diverse, nei cui confronti i betabloccanti avrebbero potuto esercitare effetti differenziali. In base a queste considerazioni Khan e McAlister propongono: un' analisi più sistematica della letteratura; una analisi dell' incidenza di un end-point composito "stroke NF + infarto miocardico NF + mortalità CV" al posto del singleton end-point "stroke"; una analisi separata dell' efficacia dei betabloccanti nei pazienti ipertesi di età giovane e nei pazienti ipertesi di età anziana.

Ricerca bibliografica

E' stata eseguita una ricerca in Medline che comprendeva un arco temporale di pubblicazione compreso tra l' anno 1950 e il 18 gennaio 2006 . Gli autori specificano di aver utilizzato la seguente sintassi: "betablockers OR adrenergic beta antagonists" AND "hypertension" AND "stroke OR death OR myocardial infarction".

Obbedivano ai criteri di inclusione RCT condotti su pazienti ipertesi i cui outcome fossero rappresentati da eventi cardiovascolari maggiori (stroke, morte CV, infarto miocardico). La ricerca è stata estesa alle referenze bibliografiche di altre metanalisi reperite in Medline e in Cochrane Library e a lavori segnalati da medici canadesi esperti in ipertensione.

Sono stati inclusi nell' analisi anche RCT "in aperto" a patto che la valutazione dell' outcome venisse eseguita "in cieco".

Sono stati inclusi nella revisione anche trial in cui i betabloccanti erano associati nello stesso braccio ad altri antiipertensivi a patto che rappresentassero in percentuale almeno il 50% dei farmaci complessivamente assegnati a quel braccio: questi studi sono stati poi utilizzati in una sensitivity analysis rivolta ad appurare se la loro inclusione o esclusione fosse in grado o no di modificare i risultati complessivi.

Estrazione dei dati

Due revisori hanno estratto separatamente i dati dalle pubblicazioni.

Analisi statistica

L' incidenza degli eventi è stata analizzata in un modello di analisi Intention To Treat.

Sono state eseguite due metanalisi separate: un primo pooling riguardava i trial che avevano reclutato pazienti di età maggiore di 60 anni (ipertesi anziani); un secondo pooling riguardava i trial che avevano reclutato pazienti di età minore di 60 anni (ipertesi giovani).

I trial inclusi nella revisione sono stati categorizzati nel gruppo 'giovani' o rispettivamente 'anziani' tenendo conto dei criteri di inclusione specificati dagli autori e/o valutando l' età media dei pazienti arruolati nelle singole casistiche.

Per il pooling è stata scelta una tecnica metanalitica basata sul modello 'random effect' e i risultati sono stati espressi sotto forma di Pooled Risk Ratio.

La precisione della stima è stata quantificata attraverso il calcolo degli intervalli di confidenza al 95%.

L' eterogeneità dei risultati all' interno di ciascun pool è stata analizzata formalmente attraverso un test chiquadro.

Risultati

Sono stati inclusi nella metanalisi 21 trials. In 16 ricerche i betabloccanti erano stati confrontati in monoterapia; in 5 trial rappresentavano dal 54% a 75% delle molecole assegnate al proprio braccio.

L' età media dei pazienti reclutati variava da 45.5 a 56.2 anni nei trial (n=10) che rappresentavano il gruppo di ipertesi 'giovani'; da 60.4 a 76 anni nei trial (n=11) che rappresentavano il gruppo di ipertesi 'anziani'.

Confronti con il placebo

a) outcome composito

Nei confronti versus placebo i betabloccanti hanno dimostrato di ridurre significativamente l' incidenza dell' outcome composito "morte CV + infarto miocardico NF + stroke NF" nei pazienti ipertesi 'giovani' (RR 0,86 IC95% 0,74-0,99) ma non nei pazienti 'anziani' (RR 0,89 IC95% 0,75-1,05), con risultati 'omogenei' entro l' ambito di ciascun pool.

b) singleton end-point

Nei confronti con placebo riguardanti i pazienti 'giovani' l' utilizzo di betabloccanti non ha comportato significative differenze nell' incidenza di stroke (RR 0,84 IC95% 0,65-1,10), di scompenso cardiaco (RR 1,05 IC95% 0,72-1,54) di infarto miocardico (RR 0,85 IC95% 0,71-1,03) o di morte CV (RR 0,94 IC95% 0,79-1,10)

(Ndt: gli autori esprimono questo concetto utilizzando l' espressione "l' uso dei betabloccanti si è associato ad un trend di riduzione dell' incidenza di infarto miocardico, stroke e mortalità ma non di scompenso cardiaco)

Nei confronti con placebo riguardanti i pazienti 'anziani' l' utilizzo di betabloccanti si dimostrava associata a una riduzione significativa dell' incidenza di stroke (RR 0,78 IC95% 0,63-0,98) e di scompenso cardiaco (RR 0,54 IC95% 0,37-0,81) ma non di infarto miocardico (RR 0,98 IC95% 0,83-1,16) o di morte CV (RR 0,91 IC95% 0,74-1,12).

Confronti con trattamenti attivi

a) outcome composito

Nei confronti versus farmaci attivi i betabloccanti non hanno comportato riduzioni significative dell' incidenza dell' outcome composito (morte CV + infarto miocardico + stroke) nei pazienti ipertesi 'giovani' (RR 0,97 IC95% 0,88-1,07)

Nei pazienti 'anziani' invece l' incidenza dell' outcome composito era significativamente aumentata (RR 1,06 IC95% 1,01-1,10) . Questi risultati risultavano 'omogenei' entro l' ambito di ciascun pool.

b) singleton end-point

Nei pazienti 'giovani' nei confronti versus farmaci attivi i betabloccanti non hanno comportato riduzioni significative nell' incidenza di infarto miocardico (RR 0,97 IC95% 0,86-1,10), morte (RR 0,97 IC95% 0,83-1,14), scompenso cardiaco (RR 0,93 IC95% 0,64-1,34) o stroke (RR 0,99 IC95% 0,67-1,44).

Nel gruppo dei pazienti 'anziani' l' utilizzo di betabloccanti al posto di altri trattamenti attivi è risultato associato a un aumento significativo dell' incidenza di stroke (RR 1,18 IC95% 1,07-1,30)

Non sono emerse invece differenze tra i due bracci nell' incidenza di scompenso cardiaco (RR 0,98 IC95% 0,87-1,11), infarto miocardico (RR 1,06 IC95% 0,94-1,20) o morte CV (RR 1,05 IC95% 0,99-1,11)

Conclusioni degli autori

L' utilizzo di betabloccanti al posto di altri trattamenti attivi è risultato associato a un aumento significativo dell' incidenza di stroke ma solo nei pazienti anziani.

I betabloccanti somministrati ai soggetti giovani risultano più efficaci rispetto al placebo nel ridurre l' incidenza di morte CV, infarto miocardico o stroke; l' incidenza di questi end-point non viene modificata dall' utilizzo dei betabloccanti rispetto ad altri trattamenti attivi .

I nostri risultati suggeriscono che l' utilizzo dei betabloccanti nei pazienti ipertesi anziani affetti da ipertensione non complicata non rappresenti una opzione terapeutica ottimale.

Invece l' utilizzo di queste molecole nei pazienti giovani è associata ad una riduzione significativa della morbilità e della mortalità cardiovascolare.

Conclusioni dei revisori

La revisione è gravata da importanti problemi metodologici riguardanti l' allocazione degli studi recensiti e la classificazione dell' outcome composito. Gli autori inoltre hanno interpretato la significatività statistica dei risultati in modo non obiettivo orientando le conclusioni della ricerca nella direzione di personali opinioni. Le conclusioni della metanalisi richiedono pertanto ulteriori conferme.

Critical Appraisal

Sistematicità della ricerca

La ricerca è stata eseguita su un solo database elettronico e gli autori non riportano di aver cercato anche dati non pubblicati. Questi elementi potrebbero essere a sfavore di una sufficiente 'sistematicità'. Gli autori specificano le parole chiave utilizzate nella strategia ma non entrano nei dettagli di ricerca in MeSH e in Free-Text ; ciò non consente al lettore di valutare dalla lettura dell' articolo se la strategia possieda una adeguata sensibilità. L' estrazione dei dati da due revisori indipendenti è a garanzia di assenza di selection bias.

Qualità degli studi

Gli autori dichiarano di aver inserito nell' analisi studi RCT in cui almeno la elaborazione dei dati era stata eseguita in cieco. Mancano tabelle con le caratteristiche metodologiche dei trial inclusi ed esclusi: il dato non è quindi verificabile direttamente dal lettore.

Allocazione dei trial al gruppo 'giovani' e al gruppo 'anziani'

Il cut off di età di 60 anni

Il limite di età di 60 anni è stato utilizzato dagli autori come 'cut off' per assegnare all' una o all' altra categoria di analisi ("trial che hanno reclutato pazienti giovani" o viceversa "trial che hanno reclutato pazienti anziani") le ricerche sottoposte a revisione.

Tuttavia i criteri di assegnazione all' uno o all' altro gruppo appaiono troppo deboli.

Le modalità di categorizzazione dei trial adottate nella revisione, che si basano a) su quanto specificato dai criteri di inclusione dichiarati dai singoli autori b) sui valori medi dell' età dei partecipanti dichiarati negli articoli alla voce 'risultati' non escludono infatti la possibilità di importanti sovrapposizioni di fasce di età tra le varie casistiche.

La tabella 1 e la tabella 3 illustrano la nostra opinione. In particolare distinguiamo tre situazioni

Prima situazione.

Esiste certezza sulla possibilità di assegnare il trial alla categoria "giovani" o "anziani" in quanto
a) il lavoro originale specifica con precisione il range di età dei pazienti arruolati
b) il 'cut off' 60 anni non è compreso entro questo range

Si tratta dei trial:

HEP (60-79); STOP (70-84); MRC OLD (65-74)

Seconda situazione.

Esiste incertezza sulla possibilità di assegnare il trial alla categoria "giovani" o "anziani" in quanto
a) il lavoro originale in base alle indicazioni bibliografiche fornite dagli autori non è rintracciabile (TEST)

b) oppure non fornisce alcuna informazione che permetta di risalire anche indirettamente alla distribuzione delle età (DUTCH TIA).

Terza situazione.

Esiste incertezza sulla possibilità di assegnare il trial alla categoria "giovani" o "anziani" in quanto
a) il lavoro originale specifica il range di età dei pazienti arruolati
b) ma il 'cut off' 60 anni è compreso all' interno di questo range.

Si tratta dei trial:

IPPPSH (40-64); MRC (35-64); HAPPY (40-64); CAPPP (25-66); ELSA (45-75); NORDIL (50-74); LIFE (55-80); INVEST (50+); CONVINC (55+); ASCOT BPLA (40-79).

Per risalire almeno approssimativamente alla distribuzione delle età nei campioni arruolati in questi trial abbiamo utilizzato un modello di calcolo che presuppone una distribuzione gaussiana delle età nei vari campioni (almeno per i trial di grandi dimensioni sembra essere attendibile :vedi appendice per i particolari).

I risultati di questa analisi sono visibili nelle tabelle 1 e 3.

Per esempio la tabella 3 illustra la distribuzione delle età calcolata per i trial (quasi tutti di grandi dimensioni) in cui i betabloccanti sono stati confrontati con trattamenti attivi.

Esaminando i cinque trial classificati dagli autori nel gruppo "pazienti giovani (<60 anni)" è possibile osservare come esista una potenziale 'contaminazione' da parte di "pazienti anziani (>60 anni)" che interessa dal 13% al 32% dei soggetti arruolati entro ciascuna casistica.

Esaminando i sette trial classificati dagli autori nel gruppo "pazienti anziani(>60 anni)" è possibile osservare che solo per due di essi (MRC OLD e STOP2) possiamo esser certi che la casistica è composta effettivamente da pazienti "anziani", in quanto ciò viene specificato dai rispettivi criteri di inclusione.

Negli altri cinque trial (NORDIL, LIFE, INVEST, CONVINCe, ASCOT-BPLA) esiste invece una potenziale 'contaminazione' da parte di "pazienti giovani (<60 anni)" che interessa dal 16% al 48% dei soggetti arruolati entro ciascuna casistica.

Queste osservazioni sono a sostegno della possibilità di importanti sovrapposizioni delle fasce di età dei pazienti analizzati entro i due gruppi, il che rende molto opinabile un giudizio di affidabilità sulle conclusioni della stessa metanalisi.

Analisi statistica

Tecnica di Pooling

Gli autori affermano di aver utilizzato per la metanalisi una tecnica di pooling basata sul 'Random Effect Model'. Questo modello fornisce risultati più conservativi (vale a dire con intervalli di confidenza più larghi) e viene in genere utilizzato in presenza di elevati livelli di eterogeneità [3] (in tal caso, secondo l'analisi formale, assenti). A giudizio di chi scrive gli autori avrebbero pertanto dovuto esporre i risultati anche utilizzando il 'Fixed Effect Model'[3].

Analisi dell' incidenza dell' end-point composito

Gli autori hanno dichiarato di aver scelto di analizzare l' incidenza dell' outcome composito "*morte cardiovascolare + "stroke NF" + "infarto miocardico NF"*) proprio per evitare i problemi interpretativi associati alla presenza di un potenziale 'survival bias' (vedi sopra).

Tuttavia l' incidenza di questo outcome era stata considerata solo da una parte dei lavori sottoposti a revisione e precisamente dagli studi : MRC; STOP; DUTCH TIA; CAPPP; ELSA; STOP2; NORDIL; LIFE; CONVINCe; ASCOT-BPLA ossia da 10 trial sui 21 recensiti dalla metanalisi (tabella 2 e tabella 4).

Per particolari sugli altri trial, vedi le note ai piedi delle tabella 2 e della tabella 4.

Per analizzare correttamente l' incidenza dell' outcome composito "*morte cardiovascolare + "stroke NF" + "infarto miocardico NF"*" nei trial che non avevano espressamente considerato questo end-point ma avevano riportato la frequenza dei suoi sottoelementi gli autori avrebbero dovuto avere a disposizione i dati relativi alla 'first occurrence' di ciascuno di questi sottocomponenti, al fine di non contare due volte lo stesso paziente per lo stesso outcome.

E' quasi impossibile in realtà disporre di questi dati dalla lettura di un articolo perchè assai raramente le tabelle forniscono dettagli in tal senso.

Risalire a queste informazioni richiede il più delle volte un contatto diretto con i singoli ricercatori per poter avere a disposizione i dati grezzi, cosa alquanto difficile per l'analisi di trial condotti qualche decennio fa.

In alternativa - senza pretendere di costruire a tavolino un nuovo end-point- gli autori avrebbero dovuto utilizzare criteri di inclusione più attinenti gli obiettivi dichiaratamente perseguiti scegliendo di sottoporre a metanalisi solo i trial che avessero considerato in modo specifico l'outcome composito "*morte cardiovascolare + "stroke NF" + "infarto miocardico NF"*" tra i propri end-point primari o secondari.

I dati riportati per l'incidenza dell'outcome composito nei calcoli metanalitici risultano pertanto, per molti dei lavori recensiti, arbitrari, confusi e a volte palesemente errati (per particolari: vedi le note ai piedi delle tabelle 2 e 4; solo per fare un esempio per il trial ASCOT-BPLA [2] le frequenze riportate per l'outcome composito "morte CV + infarto + stroke" nei due bracci (474/9618 e rispettivamente 429/9639) si riferiscono in realtà ai dati riportati nell'articolo originale per l'end-point primario ASCOT-BPLA [2] (= "infarto miocardico silente e non silente + morte da causa coronarica"). Questa osservazione appare ancor più sconcertante se si considera che nella tabella originale dello studio ASCOT-BPLA [2] i dati relativi all'outcome "morte cardiovascolare + infarto + stroke" erano stati comunque riportati (937/9618 e rispettivamente 796/9639 nei due bracci!).

Analisi della significatività statistica dei risultati

a) Gli autori hanno enfatizzato il significato clinico di deboli 'significatività statistiche'

Gli intervalli di confidenza di alcuni risultati che gli autori hanno enfatizzato per la loro 'significatività' sfiorano in realtà la 'linea del non effetto' (che per un Rischio Relativo corrisponde al valore di uno).

Per i confronti betabloccanti vs placebo che riguardano i pazienti 'più giovani' ad esempio il Rischio Relativo dell'outcome composito (morte CV+ infarto + stroke) è 0,86 con intervalli di confidenza da 0.74 a 0.99.

La 'significatività statistica' in questo caso coincide molto poco con la 'significatività clinica', come potrebbe essere facilmente dimostrato calcolando gli intervalli di confidenza del NNT.

Le stesse osservazioni si possono fare per i risultati ottenuti nei confronti betabloccanti versus farmaci attivi nei pazienti 'anziani', dove il Rischio Relativo è pari a 1.06 e dove gli intervalli di confidenza vanno da 1.01 a 1.10. Questo risultato 'significativo' sembra dover scoraggiare la scelta dei betabloccanti ogni volta sia possibile utilizzare altri farmaci nei pazienti 'anziani' ma con un RR pari a 1.01 il Number Needed To Harm è molto elevato (valgono cioè le precedenti considerazioni).

b) gli autori hanno enfatizzato il significato clinico di alcuni risultati 'non significativi'

Alla voce 'conclusioni' gli autori riportano che nei confronti vs placebo l'utilizzo dei betabloccanti è associato nel gruppo dei pazienti 'giovani' a vantaggi per l'incidenza di stroke, infarto miocardico e morte cardiovascolare. Tuttavia nessuno di questi confronti ha prodotto risultati 'significativi' (vedi sopra).

c) gli autori non hanno commentato alcuni risultati 'significativi' e clinicamente rilevanti

Alla voce 'conclusioni' non viene commentato dagli autori che nei confronti con placebo l'utilizzo di betabloccanti risulta associato a vantaggi significativi in termini di incidenza di stroke e di scompenso cardiaco.

Conclusioni

A giudizio dei revisori la qualità di questa recensione appare molto scadente: non tanto per la metodologia metanalitica adottata quanto piuttosto per alcune caratteristiche importanti del disegno (errori gravi nella allocazione dei trial ai due gruppi di analisi; errori gravi nella raccolta dei dati relativi all'end-point composito).

TABELLA A1								
Composizione anagrafica delle casistiche arruolate – betabloccanti vs placebo								
	Trial (ref. art.orig.)	range di età per l'arruolamento	bracci	età media X	ds	$z = (60-X)/ds$	Frazione di pazienti con età calcolata < 60 anni	Frazione di pazienti con età calcolata > 60 anni
Età < 60	IPPPSH ₂₈	40-64	oxprenololo	52	nd	nd	nd	nd
			placebo					
	MRC tutti maschi ₂₁	35-64	propanololo	51	8	1,125	0,87	0,13
Età > 60			placebo					
	MRC tutti femmine ₂₁	35-64	propanololo	53	7	1	0,84	0,16
			placebo					
	HEP ₃₀	60-79	atenololo-bendrofl.	68,7	5,2	nn	0,00	1,00
			placebo	68,8	5,1	nn	0,00	1,00
	STOP ₁₉	70-84	betabl.-diuretico	75,6	3,7	nn	0,00	1,00
			placebo	75,7	3,7	nn	0,00	1,00
	MRC-Old ₂₄	65-74	betabloccanti	70,3 m 70,4 f	nd	nn	0,00	1,00
			placebo	70,2 m 70,4 f	nd	nn	0,00	1,00
	Dutch TIA ₂₉	nd ⁽ⁱ⁾	atenololo	nd ^(a)	nd ^(a)	nd ^(a)	nd ^(a)	nd ^(a)
			placebo	nd ^(a)	nd ^(a)	nd ^(a)	nd ^(a)	nd ^(a)
	TEST ₃₁	nd ⁽ⁱ⁾	atenololo	nd ^(b)	nd ^(b)	nd ^(b)	nd ^(b)	nd ^(b)
			placebo	nd ^(b)	nd ^(b)	nd ^(b)	nd ^(b)	nd ^(b)

nd = non disponibile

nn = calcolo non necessario

per i dettagli di calcolo di z e della percentuale teorica dei soggetti di età inferiore a 60 anni e superiore a 60 anni nei singoli campioni: vedi Appendice

Note alla Tabella 1

a) DUTCH TIA: il lavoro originale non riporta il range di età dei soggetti arruolati e neppure l'età media; riporta solo la frequenza dei soggetti di età superiore a 65 anni (54/732 nel braccio atenololo; 50/741 nel braccio placebo)

b) TEST: la voce bibliografica citata dagli autori è irrintracciabile

TABELLA 2						
Frequenza dei singoli outcome nei bracci di ciascun trial – betabloccanti vs placebo						
	Trial (ref. art.orig.)	confronto	Stroke + IM + morte CV	Stroke NF	Infarto Miocardico NF	Morte Cardiovascolare
Età < 60	IPPPSH ₂₈	oxprenololo	nd ^(c)	nd ^(c)	nd ^(c)	nd ^(c)
		placebo	nd ^(c)	nd ^(c)	nd ^(c)	nd ^(c)
	MRC tutti ₂₁	propanololo	nd ^(d)	28/4403	nd	65/4403
Età > 60		placebo	nd ^(d)	82/8654	nd	139/8654
	HEP ₃₀	atenololo-bendrofl.	nd ^(e)	nd	nd	35/419 ^(e)
		placebo	nd ^(e)	nd	nd	50/465 ^(e)
	STOP ₁₉	betabloccanti-diuretico	58/812	nd	nd	17/812 ^(f)
		placebo	94/815	nd	nd	41/815 ^(f)
	MRC-Old ₂₄	betabloccanti	nd ^(g)	35/1102	28/1102	95/1102
		placebo	nd ^(g)	92/2213	49/2213	180/2213
	Dutch TIA ₂₉	atenololo	97/732	nd	nd	41/732
		placebo	95/741	nd	nd	33/741
	TEST ₃₁	atenololo	nd ^(h)	nd ^(h)	nd ^(h)	nd ^(h)
		placebo	nd ^(h)	nd ^(h)	nd ^(h)	nd ^(h)

nd = non disponibile
nn = calcolo non necessario

Note alla Tabella 2

c) IPPPSH: gli outcome studiati dal trial erano: "infarto miocardico"; "morte improvvisa"; "eventi cerebrovascolari"

d) MRC: vengono riportate nella metanalisi per il braccio assegnato ai betabloccanti (146/4403), per il braccio assegnato a bendrofluzide (140/4297) e per il braccio assegnato al placebo (352/864) le frequenze che corrispondono nel lavoro originale all' outcome "tutti gli eventi cardiovascolari", che comprende "stroke fatale e non fatale + infarto fatale e non fatale + tutti gli eventi coronarici inclusa la morte improvvisa + altri eventi cardiovascolari inclusa morte per ipertensione o per rottura di aneurisma aortico"; l' outcome composito del lavoro originale comprende quindi un range di eventi probabilmente più vasto di quello che riguarda l' outcome composito previsto dalla metanalisi

e) HEP: l' outcome utilizzato nella metanalisi (35/419 e rispettivamente 50/465 eventi nei due bracci) non è identificabile nell' outcome composito "morte CV + infarto non fatale + stroke non fatale" (non considerato nel lavoro originale) ma piuttosto rappresenta gli eventi riportati nel lavoro originale per l' outcome "morte cardiovascolare"

f) STOP: l' incidenza di "morti cardiovascolari" viene riportata da chi scrive sommando gli eventi mutualmente esclusivi "infarto fatale" + "stroke fatale" + "altre morti cardiovascolari" + "morti improvvise"

g) MRC old: vengono riportate nella metanalisi per il braccio assegnato ai betabloccanti (151/1102) e per il braccio assegnato ai diuretici (309/2213) le frequenze che corrispondono nel lavoro originale all' outcome "all cardiovascular events", che comprende secondo la definizione del testo originale: "stroke fatale e non fatale + morte improvvisa + infarto fatale e non fatale + altri eventi cardiovascolari inclusa morte per ipertensione e dissezione vascolare aortica" :l' outcome composito del lavoro originale comprende quindi un range di eventi più vasto di quello che riguarda l' outcome composito previsto dalla metanalisi

h) TEST: la voce bibliografica citata dagli autori è irrintracciabile

TABELLA 3								
Composizione anagrafica delle casistiche arruolate – betabloccanti vs trattamenti attivi								
	Trial (ref. art.orig.)	range di età per l' arruolamento	bracci	età media X	ds	$z = (60-X)/ds$	Frazione di pazienti con età calcolata < 60 anni	Frazione di pazienti con età calcolata > 60 anni
Età < 60	MCR ₂₁	35-64	propanololo	51	8	1,125	0,87	0,13
			bendrofluazide	53	7	1	0,84	0,16
	HAPPHY ₁₅	40-64	betabloccanti	52,2	6,9	1,130434783	0,87	0,13
			diuretici	52,3	7,1	1,084507042	0,86	0,14
	UKPDS ₂₂	n.d.	atenololo	56	8,2	0,487804878	0,69	0,31
			captopril	56,3	8,1	0,456790123	0,68	0,32
	CAPPPP ₁₁	25-66	betabl.-diuret.	52,7	8,4	0,869047619	0,81	0,19
			captopril	52,4	8,3	0,915662651	0,82	0,18
Età > 60	ELSA ₂₃	45-75	atenololo	55,9	7,5	0,546666667	0,71	0,29
			lacidipina	56,1	7,5	0,52	0,7	0,3
	MRC-Old ₂₄	65-74	betabloccanti	70,3 m 70,4 f	nd	nn	0,00	1,00
			diuretici	70,2 m 70,4 f	nd	nn	0,00	1,00
	STOP ₂₁₆	70-84	betabl.-diuret.	nd	nd	nn	0,00	1,00
			ACE-Caant.	nd	nd	nn	0,00	1,00
	NORDIL ₁₇	50-74	betab o diur	60,3	6,5	-0,046153846	0,48	0,52
			diltiazem	60,5	6,5	-0,076923077	0,47	0,53
	LIFE ₂₅	55-80	atenololo	66,9	7	-0,985714286	0,16	0,84
			losartan	66,9	7	-0,985714286	0,16	0,84
	INVEST ₂₆	50+	atenololo	66,1	9,8	-0,62244898	0,27	0,73
			verapamil	66,0	9,7	-0,618556701	0,27	0,73
	CONVINCE ₁₈	55+	atenololo o HCT	65,6	7,4	-0,756756757	0,22	0,78

				65,6	7,4	-0,756756757	0,22	0,78
	ASCOT-BPLA ₂₇	40-79	atenololo	63	8,5	-0,352941176	0,36	0,64
			amlodipina	63	8,5	-0,352941176	0,36	0,64

nd = non disponibile

nn = calcolo non necessario

per i dettagli di calcolo di z e della percentuale teorica dei soggetti di età inferiore a 60 anni e superiore a 60 anni nei singoli campioni: vedi Appendice

TABELLA 4						
Frequenza dei singoli outcome nei bracci di ciascun trial – betabloccanti vs trattamenti attivi						
	Trial (ref. art.orig.)	contronto	Stroke + IM + morte CV	Stroke NF	Infarto Miocardico NF	Morte Cardiovascolare
Età < 60	MCR ₂₁	propanololo	146/4403	28/4403	nd	65/4403
		bendroluazide	140/4297	14/4297	nd	69/4297
	HAPPY ₁₅	betabloccanti	nd ^(l)	29/3297	84/3297	57/3297
		diuretici	nd ^(l)	32/3272	75/3272	60/3272
	UKPDS ₂₂	atenololo	nd ^(l)	12/358	21/358	32/358 ^(m)
		captopril	nd ^(l)	17/400	30/400	48/400 ^(m)
	CAPPPP ₁₁	betabl.-diuret.	335/5493 ^(o)	127/5493	128/5493	81/5493 ⁽ⁿ⁾
		captopril	363/5492	173/5492	137/5492	70/5492 ⁽ⁿ⁾
Età > 60	ELSA ₂₃	atenololo	33/1157	nd	nd	8/1157
		lacidipina	27/1177	nd	nd	4/1177
	MRC-Old ₂₄	betabloccanti	nd ^(p)	35/1102	28/1102	95/1102
		diuretici	nd ^(p)	29/1081	15/1081	66/1081
	STOP2 ₁₆	betabl.-diuret.	460/2213	nd	nd	221/2213
		ACE-Caant.	887/4401	nd	nd	438/4401
	NORDIL ₁₇	betab o diur	400/5471	nd	nd	115/5471
		diltiazem	403/5410	nd	nd	131/5410
	LIFE ₂₅	atenololo	588/4588	nd	nd	234/4588
		losartan	508/4605	nd	nd	204/4605
	INVEST ₂₆	atenololo	nd ^(q)	148/11309	153/11309	431/11309
		verapamil	nd ^(q)	131/11267	151/11267	431/11267
	CONVINCE ₁₈	atenololo o HCT	365/8297	nd	nd	143/8297
		verapamil	364/8179	nd	nd	152/8179
	ASCOT-BPLA ₂₇	atenololo	937/9618 ^(r)	nd	nd	342/9618
		amlodipina	796/9639 ^(r)	nd	nd	263/9639

nd = non disponibile

nn = calcolo non necessario

Note alla Tabella 4

i) HAPPY : vengono riportate nella metanalisi per il braccio assegnato ai betabloccanti (197/3297) e per il braccio assegnato ai diuretici (192/3272) le frequenze che corrispondono nel lavoro originale all' outcome "morte + infarto non fatale + stroke non fatale" ; tuttavia il singleton-endpoint "morte" comprende nel lavoro originale anche le morti non cardiovascolari e quindi un range di eventi più vasto di quello che riguarda l' outcome composito previsto dalla metanalisi

l) UKPDS : vengono riportate nella metanalisi per il braccio assegnato all' atenololo (34/358) e rispettivamente per il braccio assegnato a captopril (48/400) le frequenze che corrispondono nel lavoro originale all' outcome "morti dovute al diabete"; tuttavia tale definizione può comprendere non solamente le morti per complicanze vascolari correlate al diabete ma -potenzialmente- anche le morti giustificate da insufficienza renale, che vengono riportate a parte nel lavoro originale

m) UKPDS : l' incidenza di "morti cardiovascolari" per il trial UKPDS viene riportata da chi scrive sommando gli eventi mutualmente esclusivi: "infarto fatale" + "morte improvvisa" + "stroke fatale" + "morti per vasculopatia periferica"

n) CAPPP: l'incidenza di "morti cardiovascolari" viene riportata da chi scrive sommando gli eventi mutualmente esclusivi "infarto fatale" + "stroke fatale" + "altre morti cardiovascolari"

o) CAPPP: l'incidenza dell'outcome composito primario "morte CV + infarto non fatale + stroke non fatale" viene riportata nell'abstract del lavoro originale (non nelle tabelle) e corrisponde a 335/5493 per il braccio assegnato a betabloccanti-diuretici e a 363/5492 per il braccio assegnato a Captopril

p) MRC old: vengono riportate nella metanalisi per il braccio assegnato ai betabloccanti (151/1102) e per il braccio assegnato ai diuretici (309/2213) le frequenze che corrispondono nel lavoro originale all'outcome "all cardiovascular events", che comprende secondo la definizione del testo originale: "stroke fatale e non fatale + morte improvvisa + infarto fatale e non fatale + altri eventi cardiovascolari incluse la morte per ipertensione e la dissezione vascolare aortica". L'outcome composito del lavoro originale comprende quindi un range di eventi più vasto di quello che riguarda l'outcome composito previsto dalla metanalisi

q) INVEST: vengono riportate nella metanalisi per il braccio assegnato ai betabloccanti (1150/11309) e per il braccio assegnato ai diuretici (1119/11267) le frequenze che corrispondono nel lavoro originale all'outcome "morte + infarto non fatale + stroke non fatale"; tuttavia il singleton-endpoint "morte" comprende nel lavoro originale anche le morti non cardiovascolari

r) ASCOT: vengono riportate nella metanalisi per il braccio assegnato ai betabloccanti (474/9618) e per il braccio assegnato ai diuretici (429/9639) le frequenze che corrispondono nel lavoro originale all'outcome primario "infarto non fatale (inclusi gli infarti silenti) + eventi coronarici fatali"; in realtà gli autori avrebbero dovuto riportare i dati relativi all'outcome "morte CV + infarto non fatale + stroke non fatale" (937/9618 e rispettivamente 796/9639), che il lavoro originale aveva tra l'altro incluso come end-point secondario

Appendice

calcolo della distribuzione delle fasce di età nei campioni

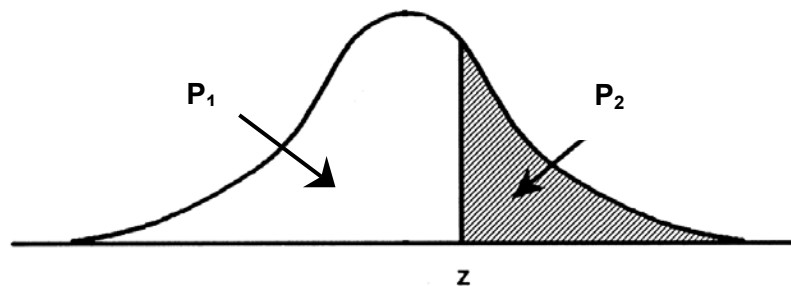
Per calcolare con una certa approssimazione la distribuzione delle età nei campioni abbiamo presupposto all' interno di ogni campione una distribuzione gaussiana.

E' evidente che questo assunto è assai grossolano.

Infatti la 'population study' di ogni campione non è stata selezionata dalla popolazione generale in modo da essere 'rappresentativa' (ossia attraverso un campionamento random) ma è piuttosto rappresentata da una serie consecutiva di pazienti selezionati perchè obbediscono ai criteri di inclusione della ricerca , che vengono successivamente distribuiti dalla randomizzazione entro i due bracci dello studio. La randomizzazione garantisce comunque che la distribuzione dei valori del parametro all' interno di ciascun braccio sia identica a quella osservabile nel campione in toto. La nostra approssimazione è probabilmente ragionevole per i trial di dimensioni particolarmente considerevoli, in cui le caratteristiche delle distribuzioni dei valori dell' età entro la 'population study' possono avvicinarsi a quelle osservabili all' interno della popolazione che ha generato il campione anche in assenza di un campionamento randomizzato.

La caratteristica di una distribuzione normale è di essere definita da una particolare equazione che permettedi calcolare, data un' ordinata, porzioni di area sottese alla curva stessa.

La distribuzione normale standardizzata è un modello generale di curva gaussiana caratterizzato dal fatto di avere la media uguale a zero e la deviazione standard uguale a 1. Qualsiasi curva gaussiana può essere convertita in una 'gaussiana standardizzata' in quanto in questo modello i valori di un parametro sono espressi non tanto nella unità di misura originale (per l' età = 'anni') ma piuttosto in 'scostamento dalla media misurato in numero di deviazioni standard' (z).



Dato

$z = (\text{valore dell' osservazione} - \text{valore medio della distribuzione})/(\text{deviazione standard della distribuzione})$

P_1 = percentuale di osservazioni nella distribuzione caratterizzate da valori inferiori a z
si calcola attraverso l' equazione

$$f(z; 0, 1) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{z^2}{2}}$$

$P_2 = (1 - P_1)$ = percentuale di osservazioni nella distribuzione caratterizzate da valori superiori a z

In base a questo modello matematico abbiamo calcolato la percentuale teorica di pazienti con età superiore o rispettivamente inferiore a 60 anni nei campioni reclutati da ciascun trial laddove l' articolo originale rendeva disponibili i dati relativi alla media e alla deviazione standard dell' età nel campione in toto o nei singoli bracci.

Per alcuni trial di grandi dimensioni (ASCOT, CONVINC, INVEST) in cui l' articolo originale oltre a fornire media e deviazione standard dell' età nei singoli bracci categorizza la casistica per fasce di età abbiamo calcolato la percentuale teorica dei soggetti appartenenti a ciascuna fascia di età per confrontarla con la percentuale reale indicata dagli autori. Come si vede dalla tabella, il modello matematico scelto - almeno per i trial di grandi dimensioni- si è dimostrato valido.

TABELLA APPENDICE							
validazione del modello teorico adottato per il calcolo della distribuzione delle fasce di età							
trial	bracci	pazienti assegnati al braccio (N)	Fasce di età	n	frequenze riportate nell' articolo originale = (n/N)	frequenze calcolate presupponendo una distribuzione normale delle età nel campione	$\Delta =$ (fr.calcolate) - (fr riportate)
ASCOT	atenololo	9618	<60	3534	0,367436057	0,3621	-0,005336057
			>60	6084	0,632563943	0,6379	0,005336057
	amlodipina	9639	<60	3558	0,369125428	0,3621	-0,007025428
			>60	6081	0,630874572	0,6379	0,007025428
CONVINCE	aten.-HCT	8297	<65	4045	0,487525612	0,4677	-0,019825612
			>65	4252	0,512474388	0,5323	0,019825612
	verapamil	8179	<65	3984	0,487101113	0,4677	-0,019401113
			>65	4195	0,512898887	0,5323	0,019401113
INVEST	atenololo	11309	<70	7615	0,673357503	0,6547	-0,018657503
			>70	3694	0,326642497	0,3453	0,018657503
	verapamil	11267	<70	7438	0,660157983	0,66	-0,000157983
			>70	3829	0,339842017	0,34	0,000157983

Bibliografia

[1] Lindolm LH, Carlberg B, Samuelsson O

Should β -blockers remains first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis
Lancet 2005 366:1545-53

[2] Beevers DG

The end of beta blockers for uncomplicated hypertension?
Lancet 2005 366:1510-2

[3] Egger M, Davey Smith G, Altman, DG

Systematic Reviews in Health Care - Meta-analysis in context
BMJ Books 2001 ISBN 0-7279-1488-X