

Should β -blockers remains first choice in the treatment of primary hypertension?

A meta-analysis

metanalisi 2005

Revisori

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

Data della revisione

Luglio 2006

Lavoro originale

Lindholm 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

Sintesi

Premesse

Mentre è stabilito che i betabloccanti apportano vantaggi nel post infarto e nello scompenso cardiaco in quanto riducono l' incidenza di reinfarto, di ospedalizzazione per scompenso e di morte prematura, l' utilizzo di queste molecole nei pazienti affetti da ipertensione primaria è stato recentemente messo in discussione. Infatti dati preliminari sull' atenololo hanno recentemente messo in luce una scarsa efficacia di questa molecola nella terapia farmacologica dell' ipertensione arteriosa [1].

Lindholm & coll si propongono quindi con la loro metanalisi di fornire ulteriori conoscenze sugli effetti dell' atenololo e di altri betabloccanti nell' incidenza di stroke, infarto miocardico e mortalità generale nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa.

Metodi

La ricerca bibliografica è stata eseguita con motore elettronico sui database Medline e Cochrane Library.

Gli autori hanno cercato studi randomizzati e controllati sia esaminando i lavori recensiti da altre metanalisi che cercando direttamente gli RCT nei due database esplorati.

Criteri di inclusione degli studi erano

- a) partecipanti : pazienti affetti da ipertensione arteriosa
- b) interventi: betabloccanti come terapia di prima scelta (somministrati almeno al 50% dei pazienti assegnati al proprio braccio) versus qualsiasi altro confronto
- c) outcome: mortalità da tutte le cause, infarto fatale e non fatale, stroke fatale e non fatale

d) tipo di studi: disegno RCT

Gli autori hanno eseguito il pooling con due tecniche metanalitiche diverse adottando cioè quella basata sul 'random effect model (tecnica di Der Simonian e Laird) in presenza di eterogeneità e adottando quella basata sul 'fixed effect model' in assenza di eterogeneità [2].

L'eterogeneità dei risultati di efficacia tra le varie ricerche considerate dalla metanalisi è stata valutata formalmente attraverso test chiquadro ed è stata definita da valori di $P < 0.10$.

La misura di efficacia utilizzata per il pooling è un RR (Rischio Relativo) (NB: gli autori, impropriamente, lo hanno definito Riduzione in Rischio Relativo : in realtà la RRR è il complementare a 1 di RR)

Gli autori hanno programmato di eseguire $2 \times 4 \times 3 = 24$ metanalisi, con l'intento di:

a) analizzare separatamente i confronti betabloccanti vs placebo e betabloccanti vs trattamenti attivi

b) considerare entro ciascuna classe di confronto quattro sottogruppi (tutti i betabloccanti vs comparator, atenololo vs comparator; betabloccanti non atenololo vs comparator, terapie miste con betabloccanti (mixed) vs comparator

c) analizzare per ciascun sottogruppo tre outcome (mortalità da tutte le cause, infarto fatale e non fatale, stroke fatale e non fatale).

Risultati

A) Confronti con altri trattamenti attivi

a₁) Confronto tutti i beta bloccanti vs tutti i trattamenti attivi

La terapia con betabloccanti nei pazienti ipertesi confrontata con altri trattamenti attivi

- è risultata associata a un eccesso di stroke (RR = 1,16 IC95% 1,04-1,30)

- non è risultata associata a diversa incidenza di infarto miocardico (RR = 1,02 IC95% 0,93-1,12)

- non è risultata associata a diversa incidenza di mortalità generale (RR = 1,03 IC95% 0,99-1,08).

a₂) Confronto atenololo vs tutti i trattamenti attivi

La terapia con atenololo nei pazienti ipertesi confrontata con altri trattamenti attivi

- è risultata associata a un eccesso di stroke (RR = 1,26 IC95% 1,15-1,38)

- non è risultata associata a diversa incidenza di infarto miocardico (RR = 1,05 IC95% 0,91-1,21)

- è risultata associata a un eccesso di mortalità generale (RR = 1,08 IC95% 1,02-1,14).

a₃) Confronto betabloccanti non-atenololo vs tutti i trattamenti attivi

La terapia con betabloccanti non-atenololo nei pazienti ipertesi confrontata con altri trattamenti attivi

- non è risultata associata a diversa incidenza di stroke (RR = 1,20 IC95% 0,30-4,71)

- non è risultata associata a una riduzione dell'incidenza di infarto miocardico (RR = 0,86 IC95% 0,67-1,11)

- non è risultata associata a diversa incidenza di mortalità generale (RR = 0,89 IC95% 0,70-1,12).

a₄) Confronto mixed (betabloccanti+ diuretici) vs tutti i trattamenti attivi

La terapia mixed nei pazienti ipertesi confrontata con altri trattamenti attivi

- non è risultata associata a diversa incidenza di stroke (RR = 1,09 IC95% 0,98-1,21)

- non è risultata associata a una riduzione dell'incidenza di infarto miocardico (RR = 1,00 IC95% 0,81-1,22)

- non è risultata associata a diversa incidenza di mortalità generale (RR = 0,97 IC95% 0,89-1,05).

B) Confronti con placebo o vs nessun trattamento

b₁) Confronto tutti i beta bloccanti vs placebo o vs nessun trattamento

La terapia con betabloccanti nei pazienti ipertesi confrontata vs placebo o vs nessun trattamento

- è risultata associata a una riduzione dell'incidenza di stroke (RR = 0,81 IC95% 0,71-0,93)

- non è risultata associata a diversa incidenza di infarto miocardico (RR = 0,93 IC95% 0,83-1,05)

- non è risultata associata a diversa incidenza di mortalità generale (RR = 0,95 IC95% 0,86-1,04).

b₂) Confronto atenololo vs placebo o vs nessun trattamento

La terapia con atenololo nei pazienti ipertesi confrontata vs placebo o vs nessun trattamento

- non è risultata associata a diversa incidenza di stroke (RR = 0,85 IC95% 0,72-1,01) (Ndt: anche se il *trend* è decisamente a favore dell' atenololo)

- non è risultata associata a diversa incidenza di infarto miocardico (RR = 0,99 IC95% 0,83-1,19)

- non è risultata associata a diversa incidenza di mortalità generale (RR = 1,01 IC95% 0,89-1,15).

b₃) Confronto betabloccanti non-atenololo vs placebo o vs nessun trattamento

La terapia con betabloccanti non-atenololo nei pazienti ipertesi confrontata vs placebo o vs nessun trattamento

- non è risultata associata a diversa incidenza di stroke (RR = 0,84 IC95% 0,64-1,10)

- non è risultata associata a una riduzione dell' incidenza di infarto miocardico (RR = 0,89 IC95% 0,74-1,06)

- non è risultata associata a diversa incidenza di mortalità generale (RR = 0,94 IC95% 0,79-1,10).

b₄) Confronto mixed (betabloccanti+ altri farmaci) vs placebo o vs nessun trattamento

non vengono riportati dati

Conclusioni degli autori

Il trattamento con betabloccanti di pazienti ipertesi è risultato associato, se confrontato con altri trattamenti attivi, ad una aumentata incidenza di stroke. Riteniamo quindi che i betabloccanti non rappresentino una terapia di prima scelta nell' ipertensione essenziale. Riteniamo inoltre che nella programmazione di future ricerche su molecole antiipertensive i betabloccanti non debbano essere più utilizzati come trattamento di confronto.

Conclusioni dei revisori

Il trattamento con betabloccanti di pazienti affetti da ipertensione essenziale è risultato associato ad una riduzione dell' incidenza di stroke nei confronti versus placebo e ad una aumentata incidenza di stroke nei confronti versus terapie attive: quest' ultimo effetto appare sostanzialmente correlato all' utilizzo dell' atenololo. I betabloccanti non hanno dimostrato di ridurre significativamente l' incidenza di infarto sia nei confronti versus placebo (anche se il trend è a loro favore) sia nei confronti versus trattamenti attivi. Le cause di eterogeneità dei risultati di efficacia dei trial sottoposti a revisione non sono state del tutto chiarite dalla metanalisi ma ad un riesame degli articoli originali risultano correlate, oltre alla tipologia dei trattamenti a confronto, anche a diversità nella qualità dei trial sottoposti a revisione . I betabloccanti non hanno dimostrato di ridurre la mortalità generale nei pazienti affetti da ipertensione essenziale, sia nei confronti con il placebo (anche se il trend è a loro favore) sia nei confronti con trattamenti attivi (anche se il trend è a loro sfavore). L' effetto sulla mortalità generale nei confronti versus trattamenti attivi appare sostanzialmente correlato all' utilizzo dell' atenololo.

I risultati della metanalisi suggeriscono che l' atenololo non dovrebbe rappresentare una terapia di prima scelta nell' ipertensione essenziale.

Critical appraisal e revisione della metanalisi

Sistematicità della ricerca

Le modalità di ricerca bibliografica vengono esplicitate dagli autori nei dettagli operativi: in particolare sono state utilizzate due strategie diverse (una per la ricerca di metanalisi, una per la ricerca di RCT) dove sono stati utilizzati sia termini MeSH che termini in free text. Gli autori non dichiarano di aver ricercato dati non pubblicati; non dichiarano di aver consultato fonti di 'letteratura grigia' ; non dichiarano di aver eseguito ricerche manuali e hanno consultato solo due database elettronici : ciò può essere teoricamente a sfavore di una sufficiente 'sistematicità' della ricerca. Gli autori non riportano il numero di pubblicazioni reperite attraverso la loro strategia e non consentono quindi di verificarne la sensibilità. Non vengono inoltre riportate metodiche rivolte ad indagare la presenza di publication bias.

Per valutare la presenza di 'publication bias' nella metanalisi di Lindholm & coll abbiamo eseguito pertanto una analisi al Funnel Plot [2].

GRAFICO 1 - FUNNEL PLOT CONFRONTI BB VS TRATTAMENTI ATTIVI

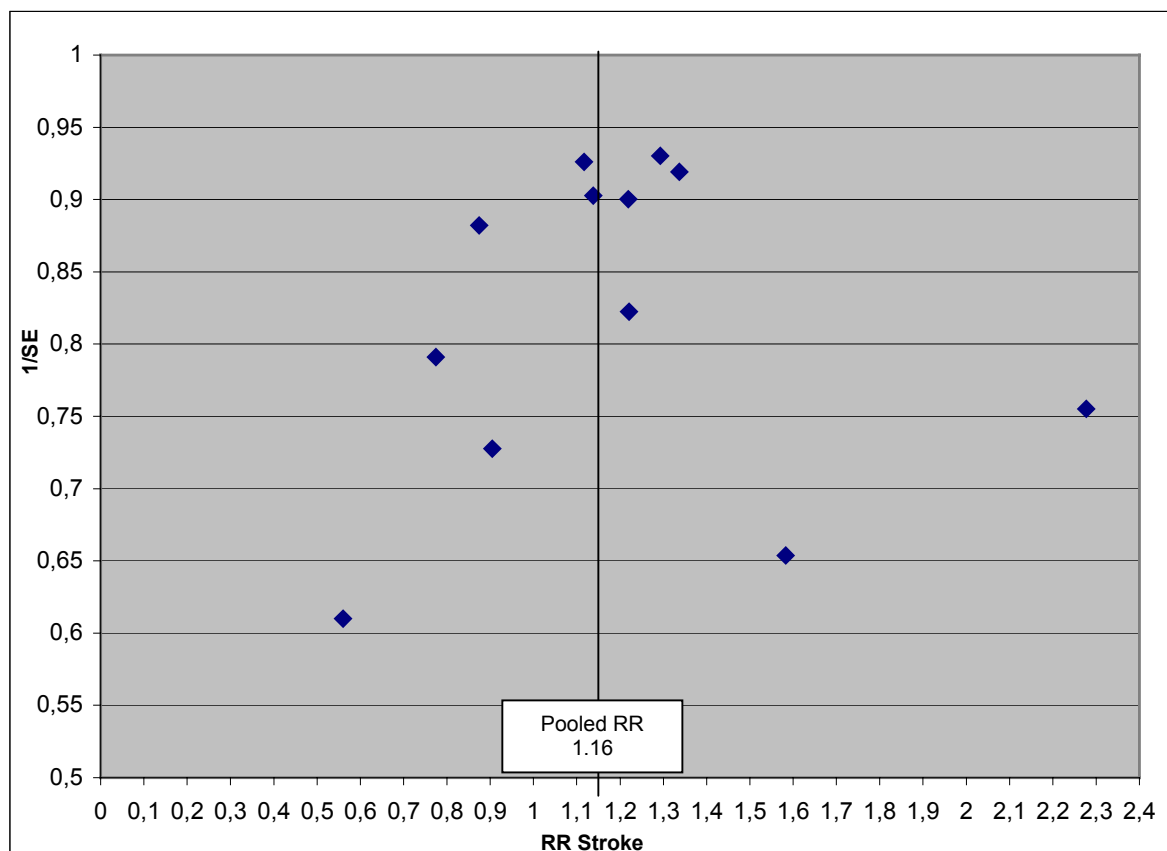


grafico 1: in ascissa è riportata la misura di efficacia di ciascuno dei 12 studi che hanno confrontato i betabloccanti con ogni altro trattamento attivo; in ordinata la previsione del risultato espresso dall' inverso della varianza

Il Funnel Plot rappresenta un metodo grafico per una diagnosi semi-formale di publication bias.

Ammettendo che i risultati di efficacia di vari studi riguardanti un medesimo argomento abbiano una distribuzione gaussiana intorno ad un valore 'reale', i risultati più vicini a questo valore saranno quelli dei trial in grado di fornire stime caratterizzate da maggiore precisione. La precisione di una stima è inversamente proporzionale alla varianza esistente nel campione, a propria volta correlata alla casualità del campionamento, ed è pertanto direttamente proporzionale alla dimensione dello stesso campione.

Gli studi caratterizzati da maggior numerosità campionaria forniranno così i risultati più 'precisi' e più vicini al valore 'reale'.

La precisione può essere espressa come reciproco della varianza. Se la varianza viene rappresentata dall' Errore Standard della stima di efficacia (SE) la 'precisione' della stima fornita dal trial sarà rappresentata dal suo reciproco, vale a dire da 1/SE

Se nel grafico del Funnel Plot vengono riportati in ascissa i risultati di tutti i trial esistenti su un determinato argomento e in ordinata le 'precisioni' delle rispettive stime, i punti più alti del grafico rappresenteranno i trial più 'precisi' e quindi con risultati più 'vicini al valore reale'. I punti più bassi del grafico rappresenteranno invece i risultati dei trial 'meno precisi' e quindi più 'lontani rispetto al valore reale'. E' evidente che in una distribuzione gaussiana i trial di piccole dimensioni saranno

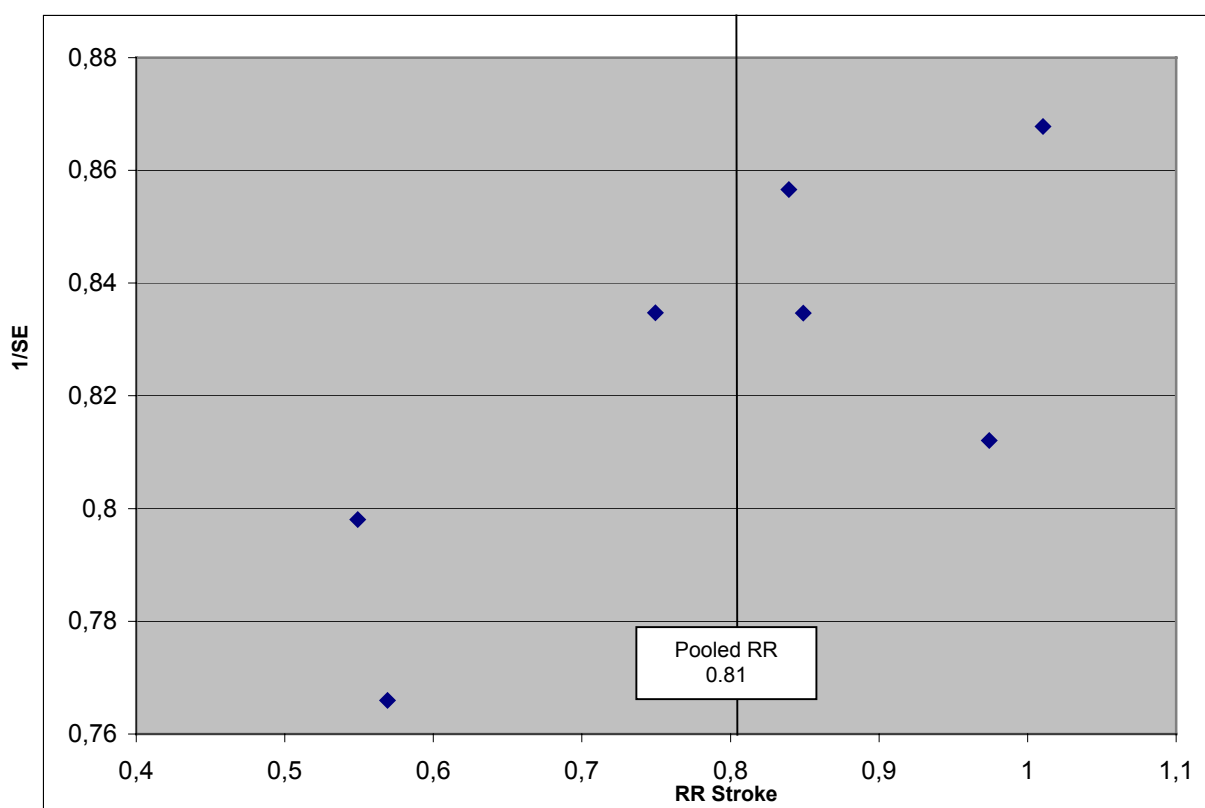
caratterizzati (per la minor precisione) da una maggior 'dispersione' dei risultati stessi , che in base alle leggi del caso saranno ora più grandi, ora più piccoli del valore 'reale'.

La simmetria del grafico a campana del Funnel Plot è a garanzia di assenza di publication bias.

Se la curva è simmetrica infatti chi ha costruito il grafico aveva a disposizione tutti gli studi pubblicati su quell' argomento, sia quelli a favore di una maggior efficacia del trattamento rispetto ai controlli sia quelli contro).

In presenza di publication bias nel grafico del Funnel Plot sarà rappresentata invece (schematicamente) solo metà della curva gaussiana, vale a dire quella rappresentata dai trial a sostegno dell' efficacia dell' intervento . I risultati dei trial a sfavore dell' efficacia del trattamento - non essendo stati pubblicati- non sono infatti a disposizione di chi ha costruito il grafico.

GRAFICO 2 - FUNNEL PLOT CONFRONTI BB VS PLACEBO



La forma grossolanamente gaussiana delle curve dei due Funnel Plot da noi costruiti per i confronti betabloccanti / trattamenti attivi e rispettivamente per i confronti betabloccanti / placebo attraverso i risultati di efficacia che si riferiscono allo "stroke" sembra escludere l' esistenza di importanti bias di pubblicazione nella metanalisi di Lindholm (grafico 1 e grafico 2).

Selezione degli articoli e raccolta dei dati

Non è specificato nella metanalisi se la selezione dei trial sia stata eseguita da ricercatori indipendenti: pertanto non può essere esclusa la presenza di un bias di selezione (=scelta dei trial e raccolta dei dati condizionata da criteri soggettivi).

Analisi della qualità degli studi

La qualità metodologica degli studi sottoposti a revisione non è stata valutata.

Abbiamo pertanto eseguito autonomamente questa valutazione (vedi oltre) utilizzandola per indagare sulle cause di eterogeneità dei risultati dle pool.

Analisi statistica

Le tecniche metanalitiche dichiarate dagli autori risultano formalmente corrette (vedi sopra) in quanto in presenza di eterogeneità è stato utilizzato un modello di pooling basato sul 'random effect', in assenza di eterogeneità un modello di pooling basato sul 'fixed effect'.

Possibili cause di eterogeneità

I risultati dei vari trial si sono dimostrati omogenei in tutti i confronti betabloccanti versus placebo .

Invece nel 41% delle analisi che riguardavano i confronti betabloccanti vs altri trattamenti attivi è stato riscontrato un alto livello di eterogeneità che avrebbe richiesto una analisi dettagliata

La presenza di eterogeneità è definita formalmente da valori di $P < 0.10$ al Q test di Cochrane (vedi tabella 1).

In presenza di importanti livelli di eterogeneità l' utilizzo di un modello metanalitico 'random effect based' è certamente adeguato sotto il profilo metodologico ma l' uso di queste sofisticate procedure metematiche non risolve il problema di base , ossia la necessità di cercare spiegare le cause della varianza esistente tra i risultati dei diversi trial .

Gli autori in realtà non si soffermano a lungo su questo problema , che viene affrontato solo nella analisi per sottogruppi riguardante la tipologia dei confronti riportata nel loro articolo (vedi oltre).

Una analisi approfondita delle cause di eterogeneità è invece uno scopo importante di qualsiasi metanalisi e a parere di chi scrive risulta ancor più rilevante proprio in situazioni come questa, quando cioè il messaggio trasmesso al lettore appare particolarmente 'forte'.

Tra l' altro non bisogna dimenticare che un eccesso di varianza non spiegata potrebbe addirittura rendere sconveniente la metanalisi stessa. Secondo gli esperti Cochrane in questi casi potrebbe essere infatti ragionevole rinunciare ai calcoli metanalitici per presentare la revisione -in attesa di ulteriori sviluppi della ricerca - sotto il formato di una pura sintesi qualitativa [2].

Tabella 1 - Risultati dei confronti e analisi della Eterogeneità Valori di P al Q test inferiori a 0.10 esprimono <Eterogeneità>				
confronti		outcome	Pooled RR (IC 95%)	Q test (P)
confronti versus trattamenti attivi	betablockers vs all comparators	stroke	1,16 (1,04-1,30)	0.02
		myocardial Infarction	1,02 (0,93-1,12)	0.04
		death	1,03 (0,99-1,08)	0.20
	atenolol vs all comparators	stroke	1,26 (1,15-1,38)	0.70
		myocardial Infarction	1,05 (0,91-1,21)	0.04
		death	1,08 (1,02-1,14)	0.33
	non- atenolol betablockers vs all comparators	stroke	1,20 (0,30-4,71)	0.01
		myocardial Infarction	0,86 (0,67-1,11)	0.39
		death	0,89 (0,70-1,12)	0.20
	betablockers + other drugs vs all comparators	stroke	1,09 (0,98-1,21)	0.12
		myocardial Infarction	1,00 (0,81-1,22)	0.06
		death	0,97 (0,89-1,05)	0.83
confronti versus placebo	betablockers vs placebo	stroke	0,81 (0,71-0,93)	0.23
		myocardial Infarction	0,93 (0,83-1,05)	0.85
		death	0,95 (0,86-1,04)	0.13
	atenolol vs placebo	stroke	0,85 (0,72-1,01)	0.29
		myocardial Infarction	0,99 (0,83-1,19)	0.62
		death	1,01 (0,89-1,15)	0.45
	non- atenolol betablockers vs placebo	stroke	0,84 (0,64-1,10)	0.36
		myocardial Infarction	0,89 (0,74-1,06)	0.11

		death	0,94 (0,79-1,10)	0.94
--	--	-------	------------------	------

Data l' importanza dell' argomento abbiamo cercato di ripercorrere le tappe di Lindholm & coll per approfondire alcuni importanti quesiti correlati alla necessità di indagare sulla cause della eterogeneità riscontrata nel pool.

1) Alcune caratteristiche dei partecipanti possono spiegare la eterogeneità rilevata nel pool?

a) Possibile contributo di fasce di età diverse

Le età dei soggetti arruolati sono distribuite in modo molto eterogeneo nei diversi trial esaminati dalla metanalisi (tabella 2 e tabella 3).

Ciò potrebbe almeno teoricamente spiegare parte della eterogeneità riscontrata nel pool [3] (figura 1a e 1b del lavoro originale).

Tuttavia non è affatto facile dimostrarlo.

Non avendo la possibilità di disporre dei dati originali di ciascun articolo non è possibile infatti eseguire una analisi per sottogruppi rivolta ad indagare sull' effettivo contributo di questa variabile.

Ciò in quanto i formati con cui sono stati riportati i dati negli articoli originali non permettono una valida stratificazione dei pazienti in diverse fasce di età e non consentono quindi di eseguire una analisi per sottogruppi formalmente attendibile.

Un approccio del genere è stato invece proposto recentemente da Khan et al [3] ma è *stato da noi contestato* perchè i valori delle deviazioni standard intorno alle medie suggeriscono alta probabilità di sovrapposizioni delle fasce di età tra un trial e l' altro, rendendo di fatto impossibile questo tipo di analisi (per particolari [clicca qui](#)).

TABELLA 2 Composizione anagrafica delle casistiche arruolate – betabloccanti vs trattamenti attivi					
	Trial (ref. art.orig.)	range di età per l' arruolamento	bracci	età media	ds
Età < 60	MCR ₁₆	35-64	propanololo	51	8
			bendroluazide	53	7
	HAPPY ₁₄	40-64	betabloccanti	52,2	6,9
			diuretici	52,3	7,1
	UKPDS ₂₀	nd	atenololo	56	8,2
			captopril	56,3	8,1
	ELSA ₂₂	45-75	atenololo	55,9	7,5
			lacidipina	56,1	7,5
Età > 60	Beglund ₁₇	nd	propanololo vs benzoflurazide	50	nd
	Yurenev ₁₉	nd	betabloccanti + altri	45,6	0,5
			diuretici + altri	45,4	0,5
	MRC-Old ₁₈	65-74	betabloccanti	70,3 m 70,4 f	nd
			diuretici	70,2 m 70,4 f	nd
	STOP ₂₄	70-84	betabl.-diuret.	nd	nd
			ACE-Caant.	nd	nd
	NORDIL ₂₅	50-74	betab o diur	60,3	6,5
			diltiazem	60,5	6,5
	LIFE ₂₁	55-80	atenololo	66,9	7
			losartan	66,9	7
	INVEST ₂₃	50+	atenololo	66,1	9,8
			verapamil	66,0	9,7

	CONVINCE ₂₆	55+	atenololo o HCT	65,6	7,4
			verapamil	65,6	7,4
	ASCOT-BPLA ₁₀	40-79	atenololo	63	8,5
			amlodipina	63	8,5

TABELLA 3					
Composizione anagrafica delle casistiche arruolate – betabloccanti vs placebo					
	Trial (ref. art.orig.)	range di età per l'arruolamento	bracci	età media	ds
Età < 60	IPPPSH ₂₇	40-64	oxprenololo vs placebo	52	nd
	MRC tutti maschi ₂₁	35-64	propanololo vs placebo	51	8
	MRC tutti femmine ₂₁	35-64	propanololo placebo	53	7
Età > 60	HEP ₂₈	60-79	atenololo-bendrofl.	68,7	5,2
			placebo	68,8	5,1
	STOP ₃₁	70-84	betabl.-diuretico	75,6	3,7
			placebo	75,7	3,7
	MRC-Old ₁₈	65-74	betabloccanti	70,3 m 70,4 f	nd
			placebo	70,2 m 70,4 f	nd
	Dutch TIA ₂₉	nd (52%>60)	atenololo vs placebo	nd	nd
	TEST ₃₀	nd	atenololo	70,7	9,1
			placebo	70,1	8,6

b) il contributo di situazioni di comorbidità diverse

Le tabelle 4 e 5 illustrano la distribuzione dei fattori di rischio cardiovascolare e delle patologie cardiovascolari riportate dalle tabelle 1 degli articoli originali (i dati si riferiscono alle condizioni basali dei pazienti arruolati).

Queste descrizioni erano in molti casi molto frammentarie : i missing data rendono pertanto molto incerta la possibilità di poter inserire la 'comorbidità' come variabile 'affidabile' in una analisi delle cause di eterogeneità.

Al fine di valutare l' eventuale contributo delle condizioni basali dei pazienti arruolati all' incidenza degli outcome "stroke" e "infarto" abbiamo sottoposto separatamente a metanalisi i trial per i quali era stata descritta nel lavoro originale una percentuale superiore al 10% di soggetti con un qualsiasi tipo di danno cardiovascolare.

Questi trial (Gruppo I) sono stati pertanto isolati dall' insieme di RCT (Gruppo II) per i quali la descrizione del danno cardiovascolare basale nel lavoro originale era incompleta o per i quali la percentuale di soggetti con danno cardiovascolare era stata descritta come inferiore al 10% del campione. Abbiamo incluso nel Gruppo I i trial : INVEST, ELSA, UKPDS, LIFE (anche il trial UKPDS in quanto il 100% dei pazienti reclutati da questo RCT era diabetico e il diabete è considerato un equivalente vascolare).

La metanalisi del pool rappresentato dal Gruppo I ha dimostrato omogeneità dei risultati sia per l' outcome "Stroke" (Q test: P=0.40) che per l' outcome "Infarto" (P= 0.91).

La direzione dell' effetto per l' outcome "stroke" a sfavore dei betabloccanti riportata dalla metanalisi di Lindholm è stata confermata (RR per "stroke" = 1.24 IC95% 1.10-1.41) . Invece la direzione dell' effetto per l' outcome "infarto" si è invertita , pur in assenza di significatività statistica (RR per "infarto" = 0.96 IC 95% 0.85-1.06).

Nel pooling rappresentato dal Gruppo II i risultati di efficacia sono rimasti invece eterogenei (Q test: P = 0.0009 per l' outcome "Stroke" e P=0.02 per l' outcome "Infarto").

In questo gruppo la direzione dell' effetto per l' outcome "Stroke" si è mantenuta (perdendo però la significatività statistica : RR = 1.13 IC 95% 0.97-1.33) , al pari della direzione dell' effetto per l' outcome "Infarto" (RR = 1.07 IC95% 0.93-1.22).

Questi dati potrebbero teoricamente suggerire *la possibilità di effetti favorevoli* dei betabloccanti per l' incidenza di "Infarto" nei *pazienti ipertesi in condizioni vascolari compromesse*, ma non ci sentiamo di abbracciare questa ipotesi per la scarsa qualità dei dati ricavati dalle tabelle dei lavori originali sottoposti a pooling nel Gruppo II , che rende impossibile dimostrare in modo attendibile la specularità di questo assunto.

Tabella 4- Caratteristiche dei pazienti arruolati : fattori di rischio cardiovascolare e danno cardiovascolare								
	Trial _(rif.art.orig.)	Criteri di arruolamento	bracci	PAS	PAD	Kg	cm	BMI
confronti betabloccanti - trattamenti attivi	MRC ₁₆	ipert. non tr. no CHD sin. no im recente no stroke rec no vasc. sin. no diabete	maschi diuretici	158	98	82		
			maschi propanololo	158	98	81		
			donne diuretici	165	99	70		
			donne propanololo	165	99	70		
	HAPPY ₁₄	ipert. diastol. no CHD/Cer.	betabloccanti	166	107	83,7		27,3
			diuretici	166	107	83		27,1
	UKPDS ₂₀	ipertensione + Diabete2	atenololo	159	93			29,7
			captopril	159	94			29,8
	ELSA ₂₂	ipertensione +ATS carot.	atenololo	163,1	101,3			27,2
			lacidipina	163,9	101,4			27,2
	BERGLUND ₁₇	ipertensione	tutti (propanololo vs benzoflumetazide)	170	105			
	YURENEV ₁₉	ipert. + IVSx no CHD	betabloccanti+altri	166,6	105,2	84,8	174,3	
			diuretici+altri	170,3	106,5	87,3	173,3	
	MRC OLD ₁₈	ipertensione sistolica	maschi diuretici	183	92			26,1
			maschi betabloccanti	183	91			26,4
			donne diuretici	186	90			26,8
			donne betabloccanti	186	91			26,8
	STOP 2 ₂₄	ipertensione	tutta la casistica (DD-BB vs CAA o ACEi)	187	101			26,7
	NORDIL ₂₅	ipert. diast. non trattata	diuretici-BB	173,4	105,7			27,8
			dilitiazem	173,5	105,8			27,8
	LIFE ₂₁	ipertensione + IVSx	atenololo	174,5	97,7			28
			losartan	174,3	97,9			28
	INVEST ₂₃	ipertensione + CHD	atenolol	149,5	86,3			29,2
			verapamil	149,5	86,3			29,1
	CONVINCE ₂₆	ip +almeno un altro FR	Atenololo-HCT	150,1	86,8			obesità 49,6
			verapamil	150,1	86,8			obesità 51,0

	BPLA ₁₀	ipert. + >2FF no CHD	atenololo	163,9	94,5	84,6		28,7
			amlodipina	164,1	94,8	84,6		28,7
confronti betabloccanti - placebo	IPPSH	ipertensione no CHD no Cerebrov. no Vasculop. no diabete ¹	maschi betabloccanti	171,1	108,1			27,1
			maschi placebo	170,7	107,8			27,1
			donne betabloccanti	175,2	107,7			27,6
			donne placebo	175	107,4			27,5
			tutti betabloccanti					
			tutti placebo					
	MRC ₁₆	ipert. non tr. no CHD sin. no im recente no stroke rec no vasc. sin. no diabete	maschi propranololo	158	98	81		
			maschi placebo	158	98	81		
			donne propranololo	165	99	70		
			donne placebo	165	98	70		
	HEP ₂₈	ipert. non tr. no diabete	atenololo	196,7	99,7	150,4		
			placebo	196,1	98	151,2		
	STOP ₃₁	ipertensione	diuretici-BB	187	104			26,7
			placebo	188	104			26,5
	MRC OLD ₁₈	ipertensione sistolica	maschi betabloccanti	183	91			26,4
			maschi placebo	183	91			26,4
			donne betabloccanti	186	91			26,8
			donne placebo	186	90			26,6
	DUTCH	stroke o TIA recente	atenololo	158	91			
			placebo	157	91			
	TEST	stroke recente	atenololo	161	88			
			placebo	161	89			

Tabella 5 - Caratteristiche dei pazienti arruolati : fattori di rischio cardiovascolare e danno cardiovascolare									
	Trial	bracci	Diabete (%)	Fumo (%)	CL mmol/l	CHD (%)	Arteriop. cerebrale (%)	Arteriop. periferica (%)	IVSx (%)
CONFRONTI BETABLOCCANTI-TRATTAMENTI ATTIVI	MRC ₁₆	maschi diuretici		32	6,3	1	0,8		0,4
		maschi propranololo		30	6,3	1,2	0,7		0,3
		donne diuretici		27	6,7	1,7	0,7		0,2
		donne propranololo		25	6,7	1,7	0,7		0,2
	HAPPY ₁₄	betabloccanti		35	6,25	0	0		
		diuretici		34	6,25	0	0		
	UKPDS ₂₀	atenololo	100	25	5,4				
		captopril	100	21	5,5				
	ELSA ₂₂	atenololo		18,4	5,85		100		
		lacidipina		22,6	5,81		100		
	BERGLUND ₁₇	tutti (propranololo vs benzoflumetazide)							
	YURENEV ₁₉	betabloccanti+altri			6				100
		diuretici+altri			5,9				100
	MRC OLD ₁₈	maschi diuretici		22	5,9				
		maschi betabloccanti		21	6				
		donne diuretici		14	6,9				
		donne betabloccanti		15	6,9				
	STOP 2 ₂₄	tutta la casistica (DD-BB vs CAA o ACEi)							
	NORDIL ₂₅	diuretici-BB	10,9	9	6,4	8	stroke 3,9	5,1	
		dilitiazem	6,9 6,5	22 22,9	6,4 6,45	mi 2,2 mi 2,1	stroke 1,6 stroke 1,4		

	LIFE ₂₁	atenololo	13	17		15	8	5	100
		losartan	13	16		17	8	6	100
	INVEST ₂₃	atenololo	28,6	12,2	disl 55,6	100	stroke 5,0	12	22,3
		verapamil	28,1	12,7	disl 55,9	100	stroke 5,3	11,9	21,5
	CONVINCE ₂₆	Atenololo-HCT							
		verapamil	19,7	22,8	disl 31,2	mi 7,9	stroke 4,8	16,8	12,4
			19,9	23,5	disl 31,2	mi 7,5	stroke 4,5	16,7	12,3
	BPLA ₁₀	atenololo							
		amlodipina	27	32	5,9	0	11	6	22
			27	33	5,9	0	11	6	22
confronti betabloccanti - placebo	IPPSH	maschi							
		betabloccanti		36		0	0	0	
		maschi placebo		35,1		0	0	0	
		donne							
		betabloccanti		24,1		0	0	0	
		donne placebo		20,9		0	0	0	
		tutti betabloccanti				0	0	0	17,4
		tutti placebo				0	0	0	18,1
		maschi							
		propanololo		30	6,3	1,2	0,7		0,3
		maschi placebo		32	6,3	1,5	0,7		0,4
		donne							
		propanololo		25	6,7	1,7	0,7		0,2
	HEP ₂₈	atenololo	0	28	6,83				8
		placebo	0	21	6,86				11
	STOP ₃₁	diuretici-BB		9					
		placebo		7					
		maschi							
		betabloccanti		21	6				
		maschi placebo		24	5,9				
		donne							
		betabloccanti		15	6,9				
		donne placebo		13	6,8				
	DUTCH ₂₉	atenololo	0,6	47		mi 0,8	100	0,4	13
		placebo	0,6	47		mi 0,6	100	0,2	9
	TEST ₃₀	atenololo	12,4	23,7		mi 10,2	100		
		placebo	12,6	23		mi 9,8	100		

2) Alcune caratteristiche degli Interventi possono spiegare la eterogeneità rilevata?

a) Tipologia del confronto tra i due bracci

Le analisi per sottogruppi di Lindholm & coll (figure 1abc e 2abc del lavoro originale) rappresentano l' unico approfondimento delle cause di eterogeneità eseguito nella metanalisi. L' analisi eseguita dagli autori suggerisce che la maggior incidenza di "stroke" associata ai betabloccanti può essere associata *all' utilizzo dell' atenololo al posto di altri farmaci nell' ipertensione essenziale*.

Quando la metanalisi si limita ai confronti <atenololo versus altri trattamenti antiipertensivi> (tabella 3; figura 1d dell' articolo originale) la eterogeneità infatti scompare e l' ampiezza della dimensione dell' effetto aumenta (figura 1d del lavoro originale).

Tra l' altro l' utilizzo dell' atenololo al posto di altri farmaci antiipertensivi sembra associato anche ad un aumento significativo del rischio di morte (figura 1d del lavoro originale).

Tutto ciò suggerisce in effetti che l' atenololo sia meno efficace rispetto agli altri farmaci nel prevenire l' incidenza di stroke e nel ridurre la mortalità generale , almeno nei pazienti affetti da ipertensione essenziale.

A giudizio di chi scrive non appare opportuno però estendere queste conclusioni a tutta la classe dei betabloccanti.

In primis, i trial che hanno confrontato direttamente <farmaci diversi dall' atenololo versus altri trattamenti antiipertensivi> *sono solo due* per un totale di soli 77 eventi complessivi (figura 1b del lavoro originale). La potenza statistica del confronto che interessa questo pooling (in cui peraltro *non viene confermato* l' effetto rilevato sullo stroke e sulla mortalità nel pooling <betabloccanti versus altri trattamenti antiipertensivi>) è ovviamente troppo scarsa per poter essere utilizzata a sostegno di qualsiasi ipotesi.

In seconda istanza il risultato rilevato per l' *atenololo usato in monoterapia* non è stato confermato nei confronti <diuretici + betabloccanti versus altri trattamenti antiipertensivi> (figura 1b) , dove però è stato rilevato un trend per l' outcome "stroke" a svantaggio del braccio betabloccanti-diuretici (non rilevato per l' outcome "mortalità"). Qualora i risultati sull' incidenza di stroke fossero imputabili ad un 'effetto classe' dei betabloccanti l' associazione dei diuretici nello stesso braccio di randomizzazione avrebbe dovuto *non solo* diluire i risultati sfavorevoli nell' ampiezza delle dimensioni dell' effetto (cosa effettivamente avvenuta: RR "stroke" 1.16 --> RR 1.09) ma avrebbe dovuto aumentare verosimilmente anche l' ampiezza degli intervalli di confidenza intorno alla stima (che invece si sono addirittura ristretti: range RR = 0,26 --> 0,23) grazie all' aumento di varianza introdotto dalle diverse composizioni dei mix assegnati ai bracci di intervento. In ciascuno dei trial "mixed" dove i betabloccanti venivano confrontati con altri antiipertensivi in associazione a diuretici (CONVINCE, NORDIL, STOP) l' atenololo era stato somministrato a percentuali di partecipanti variabili da trial a trial (rispettivamente al 48%, al 68% e al 72,5% dei soggetti arruolati essendo questi valori rappresentati dalle medie delle percentuali rilevate in ciascun trial all' inizio e rispettivamente alle fine della sperimentazione).

L' analisi per sottogruppi eseguita da Lindholm & coll non è stata in grado -infine- di chiarire le cause della eterogeneità riscontrata per i risultati che *si riferiscono all' incidenza di infarto miocardico* nei confronti <betabloccanti vs altri farmaci antiipertensivi>.

Questa eterogeneità infatti persiste anche considerando solamente i confronti <atenololo vs altri farmaci antiipertensivi> (tabella 3, figure 1a , 1c e 1d del lavoro originale).

b) Diversità di durata dei follow-up

I trial considerati dalla metanalisi sono caratterizzati da periodi di follow-up variabili da 2,1 a 10 anni (tabella 6), con una media pari a 4.7 anni (ds: 2.0). Il 68% dei 133817 pazienti arruolati (vedi tabella dell' articolo originale; vedi tabella 6) è stato seguito in follow-up di più di tre anni.

I cinque trial in cui il follow-up è durato meno di tre anni avevano arruolato pazienti di età media avanzata (CONVINCE: 65.6a ; INVEST 66.1a; DUTCH-TIA: 52% >65a ; TEST: 70.4 a; STOP: 75.7a) e appare pertanto ragionevole supporre che anche per questi trial la durata del follow-up sia risultata adeguata alla raccolta dei tre outcome considerati da Lindholm & coll.

Tabella 6 numerosità delle casistiche e anni do follow-up (in ordine decrescente)		
TRIAL	N pazienti arruolati	anni follow-up
Berglund	106	10
UKPDS	758	9
MRC OLD	2183	5,8
MRC OLD	3748	5,8
ASCOT-BPLA	19257	5,7
MRC	8700	5,5
MRC	13057	5,5
STOP-2	6614	5
LIFE	9193	4,8

NORDIL	10881	4,5
HEP	884	4,4
IPPSH	6357	4
Yurenev	304	4
HAPPY	6569	3,8
ELSA	2334	3,75
CONVINCE	16476	3
INVEST	22576	2,7
DUTCH TIA	1473	2,6
TEST	720	2,6
STOP	1627	2,1

c) Diversità nell' efficacia antiipertensiva

I trial considerati dalla metanalisi dimostrano lievi differenze nell' efficacia dei betabloccanti confrontati con altri farmaci attivi sui valori della pressione arteriosa.

I valori medi di variazione nei valori di PAS corrispondono per tutto il pool a +0.6 mmHg (ds: 1.99) ;

I valori medi di variazione nei valori di PAD corrispondono per tutto il pool a +0.18 (ds 0.95) - vedi tabella dell' articolo generale; vedi tabella 7.

Tabella 7 Effetti della terapia betabloccante sui valori di PA nei confronti con altri farmaci attivi			
trial _(rif.art.orig)	confronto	Δ PAS	Δ PAD
MRC ₁₆	propanololo vs diuretici	+4	+1
HAPPY ₁₄	betabloccanti vs diuretici	0	-1
UKPDS ₂₀	atenololo vs captopril	-1	-1
ELSA ₂₂	atenololo vs lacidipina	+0,2	-0,1
BERGLUND ₁₇	propanololo vs benzofoflumetazide		+1
YURENEV ₁₉	betabloccanti+altri vs diuretici+altri	+3,4	+1,4
MRC OLD ₁₈	betabloccanti vs diuretici	+1	-0,5
STOP 2 ₂₄	DD-BB vs CAA o ACEi)	-0,3	+0,2
NORDIL ₂₅	diuretici-BB vs dilitiazem	-3	0,0
LIFE ₂₁	atenololo vs losartan	+1,1	-0,2
INVEST ₂₃	atenololo vs verapamil	-1	-1
CONVINCE ₂₆	Atenololo-HCT vs verapamil	+0,1	+0,7
ASCOT-BPLA ₁₀	atenololo vs amlodipina	+2,7	+1,9

3- Errori nella classificazione degli outcome possono spiegare la eterogeneità rilevata?

Non riteniamo che una errata classificazione degli outcome possa rappresentare, nella metanalisi di Lindholm & coll, una causa di eterogeneità dei risultati di efficacia. Infatti tutti i lavori originali hanno classificato in modo sufficientemente omogeneo gli outcome ("stroke"; "infarto"; "mortalità da ogni causa") considerati nella metanalisi. In altre situazioni ciò invece aveva rappresentato un problema (per particolari [clicca qui](#)).

3- Caratteristiche peculiari dei disegni degli studi recensiti possono spiegare la eterogeneità rilevata?

I trial recensiti da Lindholm & col sono tutti RCT ma la metanalisi non riporta elementi utili a valutare la loro qualità.

Abbiamo pertanto utilizzato a tal fine lo score di Jadad per gli RCT (vedi tabella 8), un punteggio che può variare tra zero e 5.

A conoscenza di chi scrive questo score rappresenta a tutt' oggi l' unico metodo validato per formulare un giudizio sulla qualità interna di uno studio randomizzato e controllato riportato dalla letteratura. Uno score inferiore a 2 è infatti correlato con alta probabilità di errori sistematici (bias).

Un terzo (4/12) dei trial pertinenti i confronti <betabloccanti vs altri farmaci> e circa un terzo (2/7) dei trial pertinenti i confronti <betabloccanti vs placebo> era caratterizzato da valori discorde di Jadad pari a 1 (tabella 7).

Tabella 8 - Analisi della qualità degli studi inclusi					
RCT		lo studio è descritto come randomizzato?	Lo studio ha adottato la metodica del doppio cieco?	Lo studio ha descritto i withdrawals e i drop-outs?*	Score di Jadad [Can med Ass J 1996 17:1]
confronti betabloccanti - trattamenti attivi	MRC ₁₆	lo studio viene descritto come RCT, senza dettagli sulla tecnica di allocation concealment	lo studio è in cieco semplice	Il 19 % dei pazienti risultava perso al follow-up alla fine dello studio	Score di Jadad 1
	HAPPY ₁₄	lo studio viene descritto come RCT, senza dettagli sulla tecnica di allocation concealment	lo studio è in aperto	vengono riportate informazioni sulle violazioni del follow-up ma la lettura dell' articolo non consente di stabilire se si siano verificate o meno perdite al follow-up (pazienti con outcome ignoto)	Score di Jadad 1
	UKPD _{S20}	lo studio viene descritto come RCT; non vengono forniti dettagli operativi sulla tecnica di allocation concealment (gli autori rimandano ad una voce bibliografica)	la lettura dell' articolo non consente di stabilire se sia stata usata la doppia cecità	vengono riportate informazioni sulle violazioni del follow-up ma la lettura dell' articolo non consente di stabilire se si siano verificate o meno perdite al follow-up (pazienti con outcome ignoto)	Score di Jadad 1

ELSA ₂₂	lo studio viene descritto come RCT; la sequenza dei numeri random è stata generata da un computer	è stata utilizzata doppia cecità, senza dettagli sulla tecnica di mascheramento	viene descritto il numero dei pazienti non inclusi nell' analisi finale e vengono descritti i motivi della non inclusione	Score di Jadad 4
BERG LUND ₁₇	lo studio viene descritto come RCT; non vengono forniti dettagli operativi sulla tecnica di allocation concealment	lo studio è in aperto	per nove pazienti su 106 alla fine della ricerca non erano disponibili informazioni	Score di Jadad 2
YURE NEV ₁₉	lo studio viene descritto come RCT; la sequenza dei numeri random è stata generata da un computer	la lettura dell' articolo non consente di stabilire se sia stata usata la doppia cecità	dalla lettura dell' articolo non è chiaro se si siano verificate o meno perdite al follow-up (= pazienti con outcome ignoto)	Score di Jadad 2
MRC OLD ₁₈	lo studio viene descritto come RCT, senza dettagli sulla tecnica di allocation concealment	lo studio è in cieco semplice	alla fine dello studio non erano disponibili informazioni sul 25 % della casistica	Score di Jadad: 1
STOP ₂₄	lo studio viene descritto come RCT, senza dettagli sulla tecnica di allocation concealment	lo studio è in aperto	viene chiaramente esplicitata l' assenza di perdite al follow-up	Score di Jadad 2
NOR DIL ₂₅	lo studio viene descritto come RCT; la sequenza dei numeri random è stata assegnata da operatore centrale	lo studio è in aperto	lo studio descrive 52 perdite al follow-up su 10916 randomizzati	Score di Jadad 3
LIFE ₂₁	lo studio viene descritto come RCT; la sequenza dei numeri random è stata generata da un computer	lo studio è in doppio cieco (non vengono forniti particolari sul mascheramento)	lo studio descrive 12 perdite al follow-up su 10780 randomizzati	Score di Jadad 4
INVE ST ₂₃	lo studio viene descritto come RCT; la sequenza dei numeri random è stata assegnata automaticamente via Internet	lo studio è in aperto	lo studio descrive 568 perdite al follow-up su 23482 randomizzati	Score di Jadad 3
CONVINCE ₂₆	lo studio viene descritto come RCT; la sequenza dei numeri random è stata assegnata centralmente in automatico per via telefonica	lo studio è in doppio cieco (non vengono forniti particolari sul mascheramento ; viene solo riferito che i preparati erano contenuti in bottigliette)	lo studio descrive 1133 perdite al follow-up su 16602 randomizzati	Score di Jadad 4
T-BPLA ₁₀	lo studio viene descritto come RCT; la sequenza dei numeri random è stata generata da un computer	lo studio è in aperto	lo studio descrive 16 perdite al follow-up su 19342 randomizzati	Score di Jadad 3

confronti betabloccanti - placebo	IPPS _H	lo studio viene descritto come RCT; non vengono forniti dettagli operativi sulla tecnica di allocation concealment (gli autori rimandano ad una voce bibliografica)	viene dichiarata la doppia cecità e viene specificato che le capsule di placebo e di farmaco attivo avevano un aspetto identico	vengono forniti dettagli sulle violazioni del protocollo ; .alla fine della ricerca non erano disponibili informazioni per 47 pazienti su un totale di 6357 randomizzati	Score di Jadad: 4
	MRC ₁₆	lo studio viene descritto come RCT, senza dettagli sulla tecnica di allocation concealment	lo studio è in cieco semplice	Il 19 % dei pazienti risultava perso al follow-up alla fine dello studio	Score di Jadad 1
	HEP ₂₈	lo studio viene descritto come RCT; i pazienti sono stati allocati ai due bracci secondo istruzioni contenute in buste chiuse	viene dichiarata la doppia cecità senza dettagli operativi sulla tecnica utilizzata	dalla lettura dell' articolo non è chiaro se si siano verificate o meno perdite al follow-up (= pazienti con outcome ignoto)	Score di Jadad: 3
	STOP ₃₁	lo studio viene descritto come RCT, senza dettagli sulla tecnica di allocation concealment	viene dichiarata la doppia cecità e viene specificato che le capsule di placebo e di farmaco attivo avevano un aspetto identico e identiche caratteristiche organolettiche	vengono forniti dettagli sulle violazioni del protocollo ma dalla lettura dell' articolo non è chiaro se si siano verificate o meno perdite al follow-up (= pazienti con outcome ignoto)	Score di Jadad: 3
	MRC OLD ₁₈	lo studio viene descritto come RCT, senza dettagli sulla tecnica di allocation concealment	lo studio è in cieco semplice	alla fine dello studio non erano disponibili informazioni sul 25 % della casistica	Score di Jadad: 1
	DUTC _{H29}	lo studio viene descritto come RCT; l' allocation concealment è stata realizzata telefonicamente attraverso operatore centrale	viene dichiarata la doppia cecità e viene specificato che le capsule di placebo e di farmaco attivo avevano un aspetto identico e identiche caratteristiche organolettiche	la lettura dell' articolo non consente di stabilire se si siano verificate perdite al follow-up (= pazienti con outcome ignoto)	Score di Jadad: 4
	TEST ₃₀	lo studio viene descritto come RCT; la sequenza dei numeri random è stata generata da un computer	è stata utilizzata doppia cecità, senza dettagli sulla tecnica di mascheramento	la totalità dei pazienti sopravvissuti è stata contattata al fine di raccogliere qualsiasi evento critico	Score di Jadad: 4

* in presenza di perdite al follow-up superiori al 10% non si è ritenuto opportuno attribuire punteggio di Jadad al relativo item in quanto simili perdite sono incompatibili con la qualità della ricerca (indipendentemente dalla correttezza formale del report)

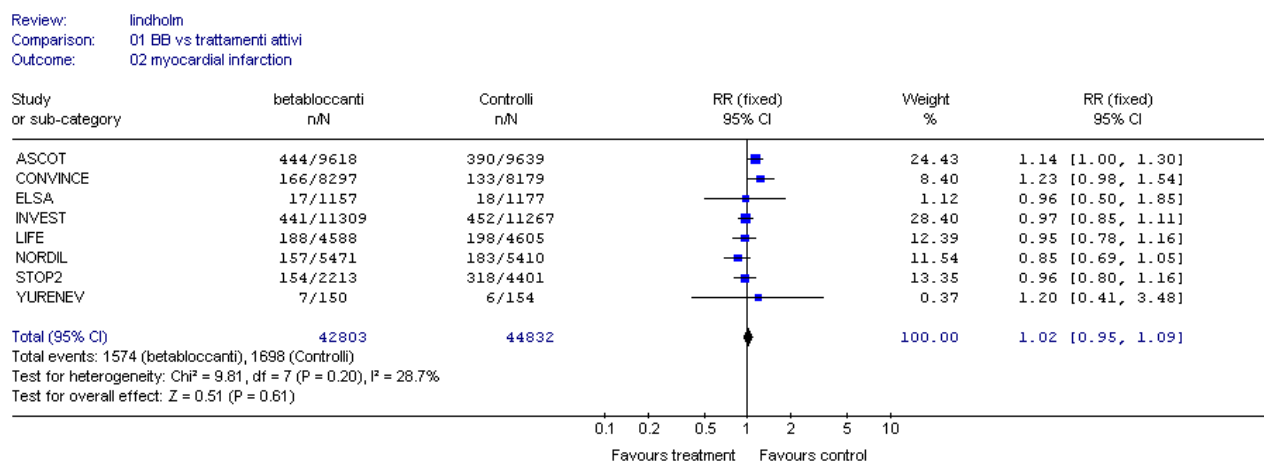
Sensitivity Analysis (eseguita al fine di indagare sul contributo della qualità dei trial recensiti ai risultati finali della metanalisi)

Al fine di stabilire se la eterogeneità dei risultati riscontrati per gli outcome "stroke" e "infarto" nei confronti <betabloccanti vs trattamenti attivi> potesse essere spiegata da diversità nella qualità dei trial sottoposti a revisione abbiamo eseguito una sensitivity analysis escludendo dal pooling i trial caratterizzati da qualità scadente (MRC, HAPPY, UKPDS, MRC OLD vedi tabella 8).

Il risultato della sensitivity analysis è riportato nei grafici 3 , 4, 5.

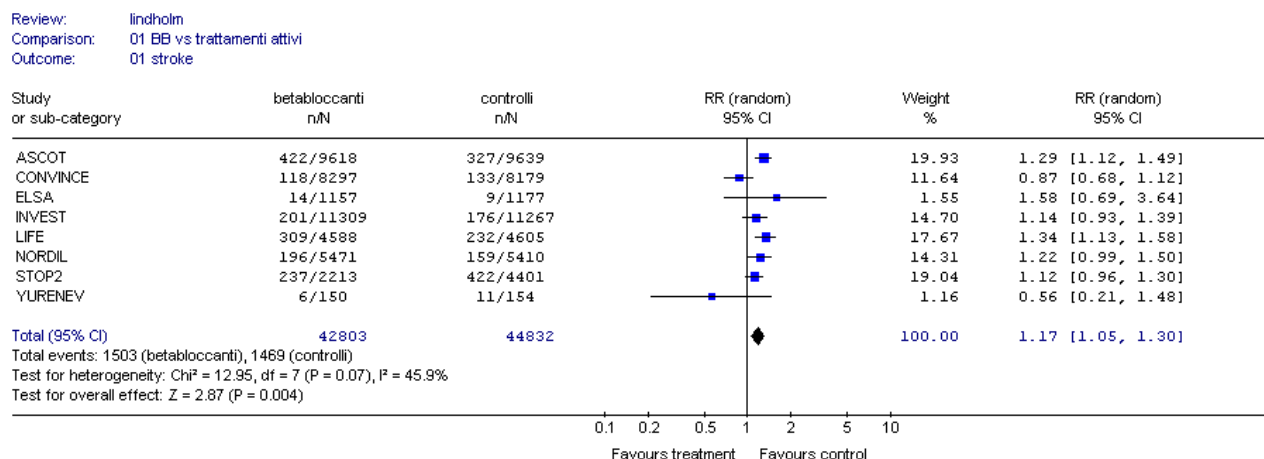
Per l' outcome "infarto" (grafico 3) l' esclusione dalla metanalisi dei risultati dei trial MRC, HAPPY, UKPDS, MRC OLD ha comportato la *scomparsa della eterogeneità precedentemente registrata nel pool* ($P = 0.20$ all' analisi formale del Q test) e ha confermato la mancanza di diversità nell' incidenza di questo outcome nel gruppo trattato con betabloccanti rispetto al gruppo trattato con altri farmaci attivi.

Grafico 3 - analisi dell' incidenza dell' outcome "infarto" dopo esclusione dei trial con score di Jadad inferiore a 2



Per l' outcome "stroke" l' esclusione dalla metanalisi dei risultati dei trial MRC, HAPPY, UKPDS, MRC OLD non si è associata scomparsa di eterogeneità nel pool ($P = 0.07$ all' analisi formale del Q test) e ha confermato l' effetto a sfavore dei betabloccanti nell' incidenza di questo outcome (grafico 4).

Grafico 4 - analisi dell' incidenza dell' outcome "stroke" dopo esclusione dei trial con score di Jadad inferiore a 2

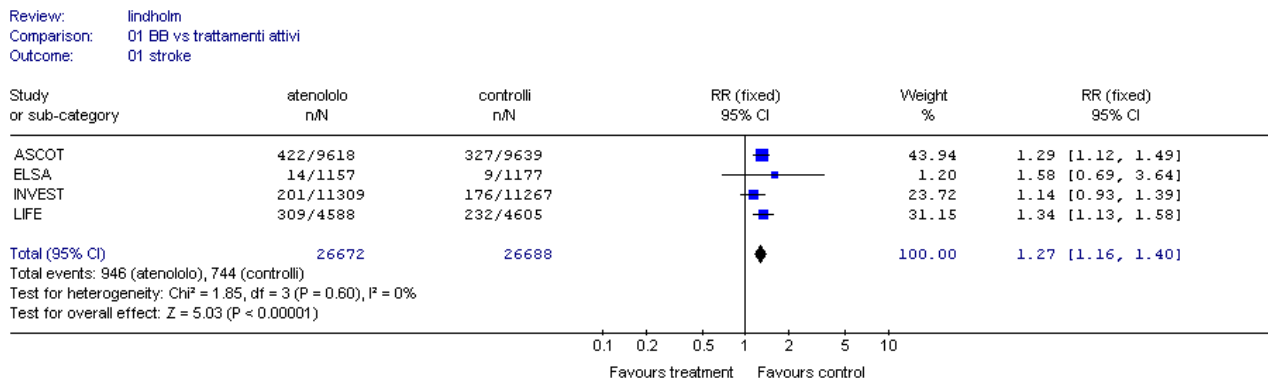


Abbiamo allora limitato la metanalisi ai soli trial di buona qualità riguardanti i confronti <atenololo vs trattamenti attivi> (ASCOT, ELSA, INVEST, LIFE), riscontrando per lo stesso outcome *scomparsa di eterogeneità nel pool* ($P = 0.60$ all' analisi formale del Q test) e conferma del risultato a sfavore dell' atenololo rispetto ad altri trattamenti attivi (grafico 5).

La sensitivity analysis sembra quindi dimostrare che parte della eterogeneità riscontrata nel pool è conseguenza della eterogenea qualità dei trial considerati dalla revisione.

La comparsa di risultati omogenei anche per l' outcome "stroke" quando la metanalisi viene limitata solo ai trial di buona qualità riguardanti i confronti <atenololo vs altri farmaci> conferma quanto già affermato da Lindholm & coll sulla minor efficacia dell' atenololo rispetto ad altri trattamenti antiipertensivi nel prevenire l' incidenza di questo end-point.

Grafico 5 - analisi dell' incidenza dell' outcome "stroke" limitatamente ai confronti <atenololo vs trattamenti attivi> dopo esclusione dei trial con score di Jadad inferiore a 2



Conclusioni

Complessivamente la metanalisi di Lindholm & coll di appare di qualità metodologica media/mediocre (punteggio 4 della scaladi Oxman [4]).

Un approfondimento di alcuni aspetti metodologici consente comunque di confermare i dubbi avanzati dagli autori sulla efficacia dell' atenololo rispetto ad altri antiipertensivi nel ridurre nei pazienti ipertesi l' incidenza di importanti outcome cardiovascolari

Bibliografia

[1] Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH
Atenolol in hypertension: is it a wise choice?
Lancet 2004 364:1684

[2] Egger M, Davey Smith G, Altman, DG
Systematic Reviews in Health Care - Meta-analysis in context
BMJ Books 2001 ISBN 0-7279-1488-X

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

[4] Oxman AD, Guyatt GH
Validation of an index of the quality of review articles
J Clin Epidemiol 1991;44:1271-78

