

## ANALISI DELLE NUOVE LINEE GUIDA NICE 2006 SULLA TERAPIA DEL PAZIENTE AFFETTO DA IPERTENSIONE ARTERIOSA

Saffi Giustini<sup>1</sup>, Alessandro Battaglia<sup>2</sup>

<sup>1</sup>. Commissione Terapeutica Regione Toscana, SIMG Area Farmaco; <sup>2</sup>. Consulente Dipartimento Farmaceutico ULSS 20 Veneto, SIMG Area Farmaco.

Agosto 2006

HYPERTENSION: MANAGEMENT OF HYPERTENSION IN ADULTS IN PRIMARY CARE  
NICE/BHS. 28 giugno 2006. Disponibile on line in free full text al sito sito NICE

### **Il terremoto NICE 2006**

Le nuove Linee Guida Nice sulla terapia dell' ipertensione primaria rappresentano un vero documento di rottura, non solo se confrontate con la filosofia di altre linee guida, ma anche rispetto al documento NICE pubblicato in precedenza nel 2004.

La tabella 1 esplicita le principali differenze tra i due documenti.

<b>Tabella 1 - differenza tra le linee guida NICE 2004 e NICE 2006</b>			
	<b>NICE 2004</b>	<b>NICE 2006</b>	<b>Note alla linea guida NICE 2006</b>
I°	DIURETICO	> 50 anni e/o razza nera: Diuretico o Calcioantagonista	1. mai betabloccanti come prima scelta 2. Sartani ai pazienti che non tollerano ACEI 3. Introdotti i nuovi criteri "razza" e "età" 4. I betabloccanti sono ancora consigliati in ristrette categorie di pazienti di giovane età: donne in vista di concepimento; soggetti chiaramente simpaticotonici; pazienti in cui ACEI o ARBs siano controindicati o poco tollerati
		< 50 anni: ACEinibitore (se non tollerato: Sartano).	
II°	Aggiungere BB (ACEI in casi selezionati ossia se predisposizione al DM).	Aggiungere ACEinibitore (se non tollerato: Sartano) al Diuretico o al Calcioantagonista.	
		Aggiungere Diuretico o Calcioantagonista all'ACEinibitore (o al Sartano).	
III°	Aggiungere CAA	Diuretico + Calcioantagonista + ACEinibitore (o Sartano).	
IV°	Se non già usato, aggiungere ACEI o BB o farmaco d'altra classe.	Aggiungere Alfabocanti o betabloccanti	

### **Le evidenze a sostegno delle precedenti raccomandazioni internazionali**

Nel 2003 i ricercatori del "Blood Pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration" avevano riassunto in una metanalisi i risultati dei trial che fino a quel momento avevano confrontato farmaci antipertensivi verso placebo o verso trattamenti alternativi, senza dimostrare differenze significative nell'incidenza dei principali outcome nei pazienti trattati con farmaci appartenenti a classi farmacologiche diverse. (Blood Pressure Lowering Treatment trialist Collaboration, Lancet 2003 362:1527).

Nello stesso anno Psaty et al nella loro "network metaanalysis" valutarono l'efficacia dei diuretici a basso dosaggio in confronti verso placebo o verso trattamenti attivi. In nessun caso trattamenti first-step alternativi ai diuretici sembravano conferire vantaggi sull'incidenza dei principali outcome cardiovascolari (Psaty BM et al JAMA 2003 289:2560).

Il documento NICE 2004 in base a conclusioni estratte da un'autonoma revisione sistematica della letteratura, abbracciava integralmente questa logica e raccomandava i diuretici come first step nella terapia dell'ipertensione.

## **Prima novità NICE 2006: stop ai betabloccanti**

Le nuove Linee Guida NICE non includono più i beta-bloccanti come farmaci di prima e di seconda scelta nella terapia farmacologica dell'ipertensione essenziale.

Queste conclusioni sono basate su una metanalisi di confronti "head to head" eseguita dagli stessi autori BHS-NICE, che ha dimostrato minor efficacia dei betabloccanti rispetto ad altri trattamenti attivi nel ridurre l'incidenza di stroke.

Anche una metanalisi pubblicata nel 2005 da Lindholm & coll aveva dimostrato - sostanzialmente solo per l'atenololo - una maggiore incidenza di stroke, quando veniva utilizzato al posto di altri farmaci nei pazienti affetti da ipertensione essenziale. Lindholm sostiene che l'effetto subottimale dei betabloccanti nei pazienti ipertesi nella prevenzione d'outcome cardiovascolari maggiori non era stato rilevato in esperienze precedenti vuoi perchè i trial in cui erano confrontati "vecchi" e "nuovi" farmaci utilizzavano spesso nello stesso braccio diuretici o betabloccanti come comparator presupponendo effetti identici di queste due classi di farmaci sugli outcome cardiovascolari, vuoi perchè i megatrial basati su confronti betabloccanti verso terapie alternative rappresentano esperienze di ricerca pubblicate solo negli ultimi anni (Lindholm LH et al. Lancet 2005, Khan N CMAJ June 6, 2006).

Le considerazioni sui betabloccanti espresse dagli autori NICE e da Lindholm sono in contrasto con quelle pubblicate da Khan e McAlister in un recente articolo del 2006. Questi autori canadesi sostengono nella loro metanalisi che per gli ipertesi giovani i betabloccanti dovrebbero essere ancora considerati un punto di riferimento in quanto l'aumento dell'incidenza di stroke riguarderebbe solo gli ipertesi appartenenti alle classi di età più avanzate (Khan N., McAlister FA CMAJ 2006 174(12)).

La tabella 2 riporta alcune considerazioni metodologiche formulate da chi scrive.

Escludendo i risultati della terza metanalisi, la più povera sotto il profilo del metodo, si osserva coerenza tra i risultati di Lindholm 2005 e del NICE 2006. Tuttavia anche queste due metanalisi sono gravate da i problemi di metodo (tabella 2). Il problema più importante di questi lavori è certamente rappresentato da una insufficiente analisi delle cause di eterogeneità, argomento affrontato solo in parte sia da Lindholm 2005 che da NICE 2006. I trial analizzati dal NICE sono stati inclusi anche nella metanalisi di Lindholm, che a nostro giudizio è di qualità leggermente migliore (tabella 2).

Abbiamo quindi tentato un'analisi critica più approfondita delle conclusioni formulate da Lindholm & coll ricercando la presenza di Publication Bias nella loro metanalisi e cercando di approfondire le cause di eterogeneità (per un commento più esaustivo vedi sito [EQM](#)). L'analisi del Funnel Plot - nonostante i limiti di questa tecnica - sembra escludere nella metanalisi di Lindholm almeno nei confronti betabloccanti vs farmaci attivi la presenza di Publication Bias. Abbiamo quindi verificato se altre cause di eterogeneità (diversità nell'età dei pazienti reclutati, dell'efficacia dei trattamenti sui valori pressori, della comorbidità, del follow-up, della qualità degli studi recensiti ecc) potessero spiegare parte dell'eterogeneità riscontrata. Per alcune di queste variabili (es: età dei pazienti) è impossibile formulare analisi quantitative in assenza dei dati degli articoli originali. Ci ha colpito però riscontrare che la eterogeneità dei risultati rilevati per l'incidenza degli outcome "infarto miocardio" e "stroke" nella metanalisi di Lindholm scompare escludendo in una sensitivity analysis i trial caratterizzati da maggior povertà metodologica (score di Jadad < 2 - vedi sito [EQM](#)).

E' in sintesi nostra opinione che le raccomandazioni NICE 2006 e Lindholm 2005 sull'utilizzo dei betabloccanti nell'ipertensione arteriosa possano essere sostanzialmente accettate, anche se sono necessari ulteriori studi per verificare se betabloccanti diversi dall'atenololo possano comportare effetti diversi dall'atenololo nell'incidenza di eventi cardiovascolari nei confronti betabloccanti vs altri trattamenti attivi.

## **Seconda novità NICE 2006: ACEi ai giovani, Diuretici e Ca antagonisti negli anziani**

Un'altra raccomandazione NICE 2006 riguarda il criterio di scelta dei farmaci in base ad età, ponendo il cut off a 50 anni; questo discrimine si basa solo su analisi di un outcome surrogato ovvero sulla "differenza rilevata tra i 2 bracci in termini di valori di pressione arteriosa" e ci sembra alquanto artificiosa.

Come riconosciuto dagli stessi autori NICE non esistono ad oggi dati a sostegno di un effetto differenziale di diverse molecole antipertensive in classi di età diverse riguardo l'incidenza di outcome maggiori, ossia direttamente in grado di condizionare lo stato di salute.

Nella versione NICE 2004 gli autori riportavano che nei pazienti trattati per ipertensione l'unica (debole) osservazione a sostegno di un effetto differenziale per la prevenzione di outcome "maggiori" proveniva da una analisi di metaregressione basata sui risultati di soli 4 trial. Le conclusioni della metaregressione erano tra l'altro opposte a quanto raccomandato nel documento 2006: l'incidenza di stroke sembrava infatti ridotta in modo maggiore dagli ACEi nei pazienti anziani e dai diuretici e dai betabloccanti nei pazienti più giovani (pag. 122 versione 2004).

Il motivo reale di questo radicale cambio di rotta rispetto alle Linee Guida NICE 2004 appare particolarmente oscuro anche perchè nel documento 2004 (pag 121) era riportata con livello di qualità II l'evidenza « *There is no compelling evidence in terms of reduced risk of cardiovascular disease to support the belief that different classes of drug work better in older or younger patients* ».

Non molto è emerso nella letteratura biomedica dal 2004 al 2006 a supporto del nuovo indirizzo strategico degli autori NICE.

Le raccomandazioni NICE 2006 per i pazienti giovani sono basate infatti sui risultati di tre studi a sostegno di una maggior efficacia di ACEi e betabloccanti rispetto a diuretici e ai calcioantagonisti sulla riduzione dei valori pressori (*Materson BJ et al NEJM 1993 328:914; Dickerson JE et al Lancet 1999 353:2008; Deary AJ et al Journal of Hypertension 2002 20:771*) e sui risultati rilevati sulle riduzioni dei valori pressori in una analisi per sottogruppi di uno studio in cui i pazienti venivano stratificati per tipologia di trattamento (*ASCOT 2006*, *bibliografia non riportata*).

Le raccomandazioni per i pazienti anziani sono a loro volta basate sui risultati di cinque studi a sostegno di una maggior efficacia diuretici e calcioantagonisti rispetto ad altri trattamenti sulla riduzione dei valori pressori (*ALLHAT JAMA 2000 283:1967; ALLHAT JAMA 2002 288:1981; ALLHAT-LLT JAMA 2002 288:2998; ASCOT BPLA Lancet 2005 366:895; VALUE Lancet 2004 363:2022*).

Il radicale cambio di rotta nelle raccomandazioni 2006 riguardanti la scelta del farmaco nelle diverse classi di età appare pertanto poco supportata da nuove evidenze scientifiche e molto supportata da opinioni personali.

Consideriamo quindi azzardato proporre alla comunità internazionale un uso differenziale dei farmaci antipertensivi in diverse fasce di età senza tener conto delle pesanti conseguenze di una scelta probabilmente poco rispettosa del principio di un ideale rapporto costo/efficacia degli interventi.

## **Corollario alla seconda novità Nice 2006 : ARBs a chi non tollera gli ACEi**

Anche questo argomento a sostegno di chi scrive non è basato su prove convincenti.

In una recente revisione della letteratura ([Battaglia A, Giustini SE, Vaona A, 2006](#)) abbiamo eseguito una ricerca bibliografica su MedLine per individuare metanalisi di studi randomizzati e controllati sull'utilizzo degli ARBs pubblicate negli anni 2004, 2005 e 2006. Gli studi sottoposti a pooling dalle singole metanalisi dovevano essere RCT con braccio di intervento rappresentato da pazienti adulti trattati con ARBs. Era ammesso qualsiasi tipo di confronto: placebo, nessun trattamento, altri trattamenti attivi. Era ammessa qualsiasi indicazione clinica che giustificasse l'utilizzo di ARBs. Gli end-point considerati nei trial inclusi nelle revisioni dovevano essere eventi importanti per lo stato di salute (quindi: outcome non surrogati); in particolare, incidenza di: mortalità generale, mortalità cardiovascolare, morbilità cardiovascolare, danni d'organo. Dalla tabella 3 si evince come non esistano al momento prove convincenti per sostituire gli ACEi (quando i pazienti affetti da ipertensione essenziale non li tollerano) con ARBs e non con qualsiasi altro farmaco.

I pazienti affetti da nefropatia diabetica o da scompenso cardiaco rappresentano categorie in cui la sostituzione appare razionale. Nel panorama complessivo dei pazienti trattati per ipertensione questi soggetti rappresentano tuttavia eccezioni isolate.

### **Terza novità NICE 2006: Diuretici e Ca antagonisti ai pazienti di razza nera**

La versione 2006 del documento NICE (pag. 17) raccomanda l'utilizzo di diuretici o calcioantagonisti nei pazienti di razza nera (come raccomandazione di grado A).

Anche per questa raccomandazione non esistono a parere di chi scrive motivazioni forti.

Gli stessi autori NICE riconoscevano nella prima versione della linea guida (pag 123, NICE 2004) che le considerazioni sull'efficacia dei farmaci antipertensivi su pazienti di razza diversa sono in genere basate su ragionamenti fisiopatologici o su analisi di outcome surrogati.

Era peraltro riportata dal documento l'analisi per sottogruppi eseguita nello studio ALLHAT che dimostrava vantaggi dell'utilizzo del clortalidone nella razza nera anche per outcome "maggiori". Il confronto Lisinopril / Clortalidone aveva infatti prodotto in questo studio per l'incidenza di Stroke un HR pari a 1,40 (1,17 – 1,68) e per l'incidenza di Eventi Cardiovascolari un HR pari a 1,19 (1,09 – 1,30).

(*ALLHAT JAMA 2000 283:1967; ALLHAT JAMA 2002 288:1981; ALLHAT-LLT JAMA 2002 288:2998*)

Nel documento NICE 2004 veniva comunque ribadita l'opportunità di individualizzare le scelte terapeutiche da caso a caso in quanto non esistevano ancora, a giudizio degli autori, prove sufficienti a sostegno di un effetto indipendente della razza sulla risposta clinica a diversi approcci farmacologici (pag 124: «*it can not be assumed that ethnicity alone accurately predicts response to different classes of blood pressure lowering treatments*»).

Le evidenze pubblicate dopo il documento NICE 2004 a sostegno della nuova strategia NICE 2006 non sono molte.

Nel commento delle raccomandazioni NICE 2006 gli autori infatti aggiungono solo l'analisi per sottogruppi eseguita nello studio LIFE, che mostra una maggiore incidenza di stroke nei pazienti trattati con Atenololo rispetto a quelli in terapia con Losartan (RR = 2,18 IC 1,04 – 4,40) (*LIFE, Journal of the American College of Cardiology 2004 43:1047*).

Una metanalisi del 2004 (non riportata nel documento NICE 2006) ha studiato l'effetto di diverse molecole antipertensive nei soggetti di razza nera. Gli autori confermavano per questa etnia una scarsa sensibilità ai betabloccanti e agli Ace inibitori. I betabloccanti confrontati con il placebo non dimostravano infatti di ridurre significativamente i valori di pressione sistolica. Negli stessi confronti con placebo gli ACE inibitori, viceversa non dimostravano di ridurre significativamente i valori di pressione diastolica.

Le altre molecole antipertensive considerate dalla revisione (calcio antagonisti, diuretici, simpaticolitici centrali, alfalitici, ARBs) risultavano invece più efficaci del placebo nella riduzione dei valori di pressione.

La metanalisi non è stata in grado di dimostrare alcun effetto differenziale delle singole molecole (a parità di valori pressori) sull'incidenza di outcome maggiori come mortalità e morbilità cardiovascolare (*Lizzy M et al Ann Intern Med. 2004;141:614-627*).

### **Discussione**

Gli autori NICE ammettono che la scelta delle raccomandazioni 2006 è stata basata anche su considerazioni di carattere fisiopatologico come quelle sulla patogenesi della malattia ipertensiva e sul meccanismo di azione di differenti farmaci in pazienti appartenenti a diverse etnie e a diverse fasce di età.

Non siamo d'accordo con questa linea di pensiero in quanto raccomandazioni rivolte alla comunità scientifica prodotte da una istituzione prestigiosa quali il **National Institute for Clinical Excellence** sono in grado di condizionare pesantemente il buon senso comune e lo stile prescrittivo dei medici addetti al management dell'ipertensione arteriosa, condizione morbosa che interessa più di un terzo della popolazione occidentale.

Scelte operative basate su evidenze modeste sono in grado di produrre pesanti conseguenze sul rapporto costo/efficacia del management della malattia ipertensiva.

Alla luce delle considerazioni esposte le nuove raccomandazioni delle linee guida NICE 2006 appaiono convincenti solo per quel che concerne la nuova limitazione all'utilizzo dei betabloccanti nei pazienti affetti da ipertensione essenziale. E' comunque da sottolineare che le evidenze finora prodotte non sono sufficienti ad estrapolare queste considerazioni a tutta la classe dei betabloccanti. Come già aveva fatto Lindholm in un'analisi di sottogruppi stratificati per tipologia di betablocco quando cercava di spiegare l'eterogeneità riscontrata entro il pool della sua revisione (*Lindholm LH et al. Lancet 2005, Khan N CMAJ June 6, 2006*), anche gli autori NICE ammettono che l'effetto subottimale dei betabloccanti nella prevenzione dello stroke nei pazienti ipertesi è stato dimostrato in modo convincente solo per l'atenololo, che rappresenta la molecola

di gran lunga utilizzata nei confronti betabloccanti /altri antiipertensivi . La scelta di estendere a tutta la classe dei betabloccanti questa limitazione di impiego rappresenta pertanto una scelta “opinion based” degli autori NICE 2006, da accettare con le dovute cautele. Ciò vale senz’altro, a parere di chi scrive , per alcune “compelling indications” che gli autori non esplicitano formalmente ma che sono da anni basate su evidenze consolidate, come per esempio i pazienti affetti da scompenso cardiaco o che hanno subito un infarto. E' noto infatti che il carvedilolo (*Packer M, et al N Engl J Med, 1996; 334:1349; Packer M. et al N Engl J Med 2001; 344:1651*), il bisoprololo (*CIBIS-2 Lancet 1998; 353: 9*) e il metoprololo (*Merit-HF Study Lancet 1999; 353:2001*), (somministrati con adeguata titolazione) si sono dimostrati efficaci nel ridurre morbilità e mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco da disfunzione sistolica e restano pertanto farmaci raccomandati in tale patologia.

Sono inoltre noti i vantaggi associati alla somministrazione di betabloccanti nel post-infarto e in generale nella fase post-acuta della CHD . Nello studio *Studio CAPRICORN (Lancet 2001; 357: 1385)* 1.959 pazienti con IMA recente e FE  $\leq$ 40% sono stati assegnati in un disegno random in doppio cieco alla somministrazione di Carvedilolo (da 6.25 a 25 mg x 2/die) vs Placebo. In un follow-up di 2.5 anni la mortalità totale si è abbassata del 23%; l’incidenza di infarto miocardico fatale del 26%; quella di infarto miocardico non fatale del 41%. Un altro studio famoso con risultati concordanti è rappresentato dalla metanalisi di Yusuf del 1985 (*Yusuf S, Phil D, Sleight P. et Al: Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trial. Progr. Cardiovasc. Dis. 1985; 27: 335-371*).

Un’ultima considerazione merita ancora il fatto che manchino nelle Linee Guida NICE 2006, indicazioni circa le “compelling indications” e neppure per controindicazioni specifiche.

Esula dallo scopo di queste note entrare nei dettagli su questo vasto argomento ma troviamo opportuno per completezza riportare una tabella (*estratta dall' Appendice 2 del documento NICE 2004*) in cui sono citate tutte le “compelling indications” considerate da Line Guida pubblicate prima del documento NICE (tabella 4)

<b>Tabella 2 - Aspetti metodologici delle tre metanalisi</b>			
	Nice 2006	Lindholm 2005	Khan 2006
<b>Tipo di confronto</b>	<b>Confronti head to head</b>	<b>Confronti head to head E confronti con placebo</b>	<b>Confronti head to head E confronti con placebo</b>
Sistematicità della ricerca bibliografica	E' stata eseguita una ricerca di RCT in Medline ed Embase comprendo un arco temporale dal luglio 2004 al 19 dicembre 2005 (dati pubblicati prima del 2004 erano stati ricercati nella versione precedente della linea guida NICE). Sono stati inclusi solo studi che obbedivano al possesso di caratteristiche minime di qualità (randomizzazione, sample size, follow-up).	E' stata eseguita una ricerca di RCT e di metanalisi di RCT in Medline e in Cochrane Library . Gli RCT sono stati ricercati direttamente nei database e anche reclutando RCT recensiti da altre metanalisi. Gli autori specificano nei dattagli la sintassi utilizzata nella strategia di ricerca.	E' stata eseguita una ricerca di RCT in Medline (arco temporale dal 1950 al 2006). La ricerca è stata estesa alle referenze bibliografiche di altre metanalisi reperite in Medline e in Cochrane Library e a lavori segnalati da esperti in ipertensione. L'estrazione dei dati è stata eseguita " in doppio" da due revisori.
Punti deboli	Gli autori non specificano la strategia di ricerca utilizzata. Sono stati cercati solo articoli pubblicati in lingua inglese. Non sono stati cercati dati non pubblicati. Non è stata eseguita una ricerca bibliografica manuale. Non è stata indagata la presenza di publication bias. Non è riportato se i dati siano stati raccolti da almeno due diversi revisori. Non è stata valutata in modo formale la qualità degli studi recensiti (tuttavia i criteri di inclusione dovevano garantire caratteristiche minime di qualità). La qualità degli studi non è stata utilizzata per commentare i risultati della metanalisi.	Non è specificato l'arco temporale della ricerca. Non sono stati cercati dati non pubblicati. Non è stata eseguita una ricerca bibliografica manuale. Non è stata indagata la presenza di publication bias. Non è riportato se i dati siano stati raccolti da almeno due diversi revisori. Non è stata valutata in la qualità degli studi recensiti. La qualità degli studi non è stata utilizzata per commentare i risultati della metanalisi.	Gli autori specificano la sintassi utilizzata nella strategia di ricerca in modo solo sommario. Non sono stati ricercati dati non pubblicati. Non è stata indagata la presenza di publication bias. Non è stata valutata in modo formale la qualità degli studi recensiti. La qualità degli studi non è stata utilizzata per commentare i risultati della metanalisi.
Risultati riguardanti i confronti Betabloccanti vs altre alternative terapeutiche	BB vs tiazidi: RR morte = 1.04 (0.91-1.20) ; RR MI = 1.15 (0.82-1.60); RR stroke 1.27 (0.73-2.23).  ARBS vs BB:RR morte = 0.89 (0.78-1.01) RR MI = 1.05 (0.86-1.28) RR stroke = 0.75 (0.63-0.88).  CA vs BB:RR morte < 0.94 (0.88-1.00); RR IM 0.93 (0.83-1.03) RR stroke = 0.77 (0.67-0.88).	betabloccanti vs trattamenti attivi: RR morte = 1.03 (0.99-1.08); RR MI = 1.02 (0.93-1.12) RR stroke 1.16 (1.04-1.30).  Atenololo vs trattamenti attivi: RR morte = 1.08 (1.02-1.14) RR MI = 1.05 (0.91-1.21; RR stroke 1.26 (1.15-1.38))	betabloccanti vs trattamenti attivi nel gruppo "giovani" RR outcome composito (morte + infarto + stroke) = 0.97 (0.88-1.07 ns). Betabloccanti vs trattamenti attivi nel gruppo "anziani": RR outcome composito (morte + infarto + stroke) =1.06 (1.01-1.10).

	<b>Nice 2006</b>	<b>Lindholm 2005</b>	<b>Khan 2006</b>
<b>Tipo di confronto</b>	<b>Confronti head to head</b>	<b>Confronti head to head E confronti con placebo</b>	<b>Confronti head to head E confronti con placebo</b>
Conduzione della metanalisi	Gli autori hanno indagato sull'esistenza di eterogeneità entro il pool utilizzando tecniche formali. Il pooling è stato eseguito solo in presenza di risultati omogenei attraverso tecnica metanalitica basata sul 'fixed effect model'.	Gli autori hanno indagato sulla esistenza di eterogeneità entro il pool utilizzando tecniche formali. Il pooling è stato eseguito adottando tecnica metanalitica basata sul 'random effect model' in presenza di eterogeneità e sul 'fixed effect model' in assenza di eterogeneità.	Gli autori hanno valutato la presenza di eterogeneità con tecniche formali. Il pooling è stato eseguito con tecnica basata sul random effect model. Sono state eseguite due separate metanalisi per i dati estratti da trial in cui erano stati arruolati soggetti di età inferiore a 60 anni (ipertesi giovani) e rispettivamente superiore a 60 anni (ipertesi anziani).
Punti deboli	Per molti confronti sono stati rilevati alti livelli di eterogeneità che gli autori hanno commentato solo parzialmente e senza spiegarne le cause. Gli autori hanno eseguito il pooling solo in presenza di risultati omogenei.	Nei confronti head to head tra betabloccanti e altre molecole attive è stata riscontrata importante eterogeneità per i risultati riferiti agli outcome stroke e infarto miocardico ma gli autori hanno analizzato solo parzialmente le sue cause. In particolare, hanno eseguito una analisi per sottogruppi in cui i trial venivano stratificati per il tipo di confronto. Parte della eterogeneità tra i risultati di una ricerca e l'altra (es: per l'incidenza dell'outcome 'infarto') non è stata analizzata a sufficienza dagli autori.	La categorizzazione degli studi nei gruppi "giovani" e "anziani" è stata eseguita valutando i criteri di arruolamento dichiarati dalle singole ricerche o valutando l'età media dei soggetti arruolati nel trial. Quest'ultimo criterio non esclude importanti sovrapposizioni di fasce di età tra un trial e l'altro. In presenza di modesti livelli di eterogeneità la metanalisi avrebbe dovuto sfruttare la tecnica 'fixed effect model'.
Interpretazione dei risultati	Gli autori hanno valorizzato l'aumentata incidenza di stroke a sfavore dei BB nei confronti ARBS vs BB ; ACEi vs BB e CA vs BB.	Gli autori hanno valorizzato l'aumentata incidenza di stroke associata all'utilizzo dell'atenololo nel trattamento dell'ipertensione essenziale.	L'outcome composito "morte cardiovascolare + "stroke non fatale" + "infarto miocardico non fatale" è stato costruito a tavolino a partire dai dati sui singleton-end-point riportati dalle singole ricerche.
Punti deboli	Gli autori non hanno commentato l'assenza di significatività statistica per l'incidenza di mortalità, infarto e stroke nei confronti betabloccanti vs Tiazidici. Hanno esteso (pur riconoscendolo) alla intera classe dei betabloccanti conclusioni basate prevalentemente sui risultati di trial in cui il BB era l'atenololo.	Gli autori hanno esteso alla classe dei betabloccanti le conclusioni basate sull'aumentata incidenza di stroke associata all'utilizzo dell'atenololo	La frequenza dell'outcome composito non è stata indagata avendo a disposizione i dati originali delle singole ricerche: ciò non consente di rispettare il principio della 'first occurrence' per ogni evento registrato.  I limiti degli intervalli di confidenza di risultati enfatizzati dagli autori sono in realtà molto vicini al cut off che soddisfano l'ipotesi nulla per la misure di efficacia utilizzata.

	<b>Nice 2006</b>	<b>Lindholm 2005</b>	<b>Khan 2006</b>
<b>Tipo di confronto</b>	<b>Confronti head to head</b>	<b>Confronti head to head E confronti con placebo</b>	<b>Confronti head to head E confronti con placebo</b>
<b>Conclusioni degli autori</b>	I betabloccanti, essenzialmente l'atenololo, confrontati con altre opzioni terapeutiche non riducono allo stesso modo l'incidenza di importanti outcome cardiovascolari, in particolare dello stroke. I betabloccanti non dovrebbero essere utilizzati come farmaci di riferimento nell'ipertensione arteriosa essenziale in assenza di altre specifiche indicazioni al loro uso (es: angina). In via prudenziale queste raccomandazioni sono estese a tutta la classe dei betabloccanti.	Il trattamento dei pazienti ipertesi con betabloccanti al posto di altri trattamenti attivi è associato ad una aumentata incidenza di stroke. I betabloccanti non dovrebbero rappresentare una prima scelta nella terapia della ipertensione e la programmazione di future ricerche su molecole antipertensive non dovrebbe prevedere di utilizzare betabloccanti come trattamento attivo di confronto (comparator).	Il trattamento dei pazienti ipertesi con betabloccanti al posto di altri trattamenti attivi è associato ad una aumentata incidenza di stroke nei pazienti anziani ma non nei pazienti giovani. Negli ipertesi anziani i betabloccanti non rappresentano pertanto una opzione terapeutica ottimale.
<b>Commenti di chi scrive</b>	La revisione non fornisce sufficienti garanzie di sistematicità. Il problema dell'eterogeneità dei risultati viene svolto in modo insufficiente, praticamente sottoponendo a pooling solo i trial con risultati omogenei.	La revisione non fornisce sufficienti garanzie di sistematicità. Il problema dell'eterogeneità dei risultati riscontrata entro il pool è stato affrontato solo in parte dagli autori. Per un commento più esaustivo vedi sito EQM.	I risultati della revisione non sono attendibili per alta probabilità di misclassificazione dell'outcome primario e per alta probabilità di sovrapposizione delle fasce di età nei due gruppi di trial a confronto "giovani" verso anziani". I risultati significativi valorizzati dagli autori sfiorano il cut off $P = 0.05$ e sono probabilmente poco importanti sotto il profilo clinico. Per un commento più esaustivo vedi sito EQM.

**Tabella 3 - Efficacia degli ABRs versus altre opzioni  
- sintesi dei dati delle metanalisi -**

condizioni in cui spesso si utilizzano ACEi o ARBs								
	Scompenso cardiaco		Diabete Mellito			Nefropatia diabetica		
	Mortalità	Ospedalizzazione	Mortalità	Morbilità	Evoluzione I.R. terminale	Mortalità	Evoluzione I.R. terminale	Miglioramento albuminuria
Confronto con Placebo	ns <sup>14</sup>	-	ns <sup>12</sup>	ns <sup>12</sup>	OR 0.73 <sup>12</sup>	ns <sup>17</sup>	RR 0.78 <sup>17</sup>	RR 1.42 <sup>17</sup>
Confronto con ACEi	ns <sup>14</sup>	ns <sup>14</sup>	-	-	-	-	-	ns <sup>17</sup>
Ogni altro confronto	-	-	ns <sup>12</sup>	ns <sup>12</sup>	ns <sup>12</sup>	-	-	-

**Tabella 4 Raccomandazioni inerenti particolari popolazioni di pazienti pubblicate in altre Linee Guida**

	VHA 1999	BHS 1999	CMA 1999	WHO 1999	SA 2000	SIGN 2001	ICSI 2003	JNC 2003	ESH 2003
Cardiopatía ischemica	*		*	*	*	*	*	*	*
Scompenso cardiaco	*		*	*	*	*	*	*	*
Cerebrovasculopatia				*	*	*		*	*
Arteriopatia periferica			*		*		*	*	
Iperensione sistolica isolata	*				*				
Diabete	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Nefropatia	*	*	*	*		*	*	*	*
Nefropatia vascolare						*	*	*	
Asma e BPCO	*		*				*	*	
Dislipidemia	*		*				*	*	
Gotta	*		*				*	*	
Depressione	*						*		
Iperatrofia Prostatica	*								
HRT		*						*	
Anziano	≥60	≥60	≥80	≥60		≥80	*	≥80	*
Bambini e adolescenti								*	
Gravidanza	*	*		*	*		*	*	*
Contracezione orale								*	
Gruppo etnico	*	*		*				*	
Apnee notturne								*	
Emicrania							*		
Sindrome di Raynaud							*		
Sindrome di WPW							*		
Epatopatia							*		