

# Liberare la zia scema dalla soffitta rende inutili le metanalisi?

Alessandro Battaggia; Alberto Vaona  
ECM - Evidenza, Qualità e Metodo in Medicina Generale

## **Premesse**

Recenti esempi tratti dalla letteratura scientifica confermano che il rigore metodologico viene spesso e purtroppo immolato sull' altare delle personali opinioni.

I ricercatori infatti basano troppo frequentemente le conclusioni dei trial clinici su analisi di end-point secondari e/o di risultati ricavati da analisi di sottogruppi estratti dal campione originale [29]. E in modo particolare ciò che viene rilevato dalle analisi di outcome secondari tende ad essere sempre più enfatizzato come alternativa alla < mancata dimostrazione di significatività statistica > dei risultati rilevati per l' outcome primario [30; 29]. Il rigore metodologico ci insegna invece che l' analisi degli end-point secondari e le analisi dei sottogruppi dovrebbero essere utilizzate solo come valore aggiunto a supporto delle conclusioni ricavate dall' analisi primaria [31] oppure - al limite - allo scopo di generare ipotesi di lavoro [29].

Nascondere o minimizzare i risultati rilevati per l' outcome primario corrisponde insomma a quello che Moyè ha definito 'nascondere la zia scema in soffitta' [32].

\* 'zia scema' = libera traduzione di 'crazy aunt'

Una volta scelto l' outcome primario tutta la potenza statistica del trial è stata spesa per le analisi ad esso riferite. In elaborazioni diverse da quelle previste per l' outcome primario (come appunto considerando gli outcome secondari o i sottogruppi) l' errore random può giocare un ruolo importante nel condizionare la direzione dei risultati di efficacia anche in presenza della desiderata 'significatività statistica' [29].

La US Food and Drug Administration coerentemente, per l' autorizzazione all' immissione in commercio di nuove molecole richiede trial randomizzati ben condotti in cui la potenza statistica sia tarata su differenze relative ad un outcome primario [33].

## **Scopo del presente articolo**

Scopo di questo articolo è confrontare le conclusioni riportate dagli autori di trial che riguardano trattamenti importanti in termini di salute pubblica con le conclusioni ricavabili dalle analisi dei risultati che si riferiscono agli outcome primari delle singole ricerche, allo scopo di evidenziare forzature interpretative fondate su analisi di outcome diversi da quello primario o da analisi di sottogruppi del campione originale.

Abbiamo deciso di esaminare RCT in cui il confronto tra i bracci riguardasse due o più trattamenti attivi contro l' ipertensione. La scelta è giustificata dal fatto che le malattie cardiovascolari rappresentano una importante causa di mortalità e di morbilità nei Paesi a stile di vita occidentale ed è quindi naturale che le conoscenze sull' efficacia dei farmaci attivi sull' ipertensione, uno dei principali fattori di rischio, siano di enorme importanza nella programmazione delle politiche sanitarie e delle decisioni allocative.

Nel 2003 i ricercatori del 'Blood Pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration' avevano riassunto in una metanalisi tradizionale i risultati dei trial che fino a quel momento avevano confrontato trattamenti attivi versus placebo o versus trattamenti alternativi (in una precedente esperienza gli autori avevano eseguito un' altra metanalisi solo per trials con confronti 'trattamento attivo versus placebo' [26]).

Nello stesso anno 2003 Psaty et al pubblicavano su Jama una 'network metaanalysis' sulle terapie farmacologiche dell' ipertensione . Scopo degli autori era paragonare l' efficacia dei diuretici a basso dosaggio con placebo o con trattamenti attivi di altra natura. La tecnica di pooling utilizzata (=network metaanalysis) era molto diversa dalle metanalisi tradizionali [27]. Mentre una metanalisi "tradizionale" sottopone a pooling i risultati di efficacia di trial caratterizzati da confronti identici (es: un confronto metanalitico tra amlodipina e lisinopril prevede necessariamente il pooling di trial singolarmente architettati per questo confronto) una "network metaanalysis" permette di sintetizzare anche i risultati di trial allestiti per confronti diversi ma con almeno uno dei due bracci in comune (es: un confronto metanalitico tra amlodipina e lisinopril può essere eseguito in tal caso sottoponendo a pooling RCT architettati per confronti diversi ma con almeno un braccio uguale, come ad esempio un RCT che confronti amlodipina vs placebo e un RCT che confronti lisinopril vs placebo). Una network metaanalysis trae quindi informazioni sia da confronti diretti (within trial) che da confronti indiretti (between trials) allo scopo di confrontare indirettamente l'efficacia di trattamenti diversi [28].

## **Materiali e metodi**

Abbiamo esaminato nel nostro studio le conclusioni dei trial metanalizzati da Psaty [28] e dai ricercatori 'Blood Pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration' [27]. La scelta presupponeva che i due gruppi di ricerca avessero reperito in modo indipendente tutte le maggiori sperimentazioni pubblicate fino all' anno 2003.

Il nostro scopo non era eseguire una nuova revisione dei trattamenti antiipertensivi, ma piuttosto verificare il rispetto delle conclusioni traibili dalle analisi degli outcome primari nella maggior parte dei trial che hanno condizionato o stanno condizionando l' operatività dei medici nei confronti dell' ipertensione. Ci è sembrato utile inserire in tal senso nella nostra analisi anche il RCT ASCOT-BPLA, pubblicato nei giorni immediatamente precedenti la stesura del nostro articolo, i cui messaggi operativi ci sembrano particolarmente 'forti'[23].

Abbiamo deciso di considerare solo i RCT in cui un trattamento attivo contro l' ipertensione veniva confrontato con un altro trattamento attivo , escludendo pertanto i confronti versus placebo. Non abbiamo analizzato la validità interna ed esterna delle singole ricerche in quanto non pertinente i nostri obiettivi.

Le conclusioni traibili dall'analisi dei risultati degli outcome 'primari' delle singole ricerche sono state confrontate con quelle formulate dagli autori dei singoli articoli. Abbiamo considerato 'conclusioni degli autori' quelle sintetizzate dall' abstract dei lavori pubblicati.

Abbiamo analizzato e commentato i risultati concernenti l' outcome primario dei singoli RCT esaminando gli articoli in full-text.

Abbiamo considerato 'outcome primario' di un RCT quello su cui gli autori hanno calcolato il sample size. In assenza di questa informazione abbiamo considerato 'outcome primario' quello così definito dall' articolo.

Sottolineiamo che il nostro obiettivo non era una sintesi contenutistica dei messaggi ricavati dalla letteratura, ma esclusivamente il confronto tra conclusioni riportate dagli autori dei singoli trial , conclusioni ricavabili dall' analisi degli outcome primari e conclusioni delle metanalisi [27,28]..

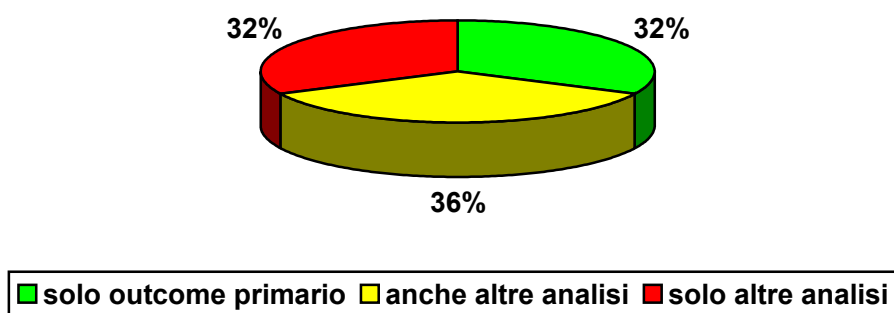
## **Risultati**

I risultati sono sintetizzati nelle tabelle 1 e 2.

Abbiamo valutato 28 analisi di outcome primari relative a 28 confronti diversi tra due farmaci attivi (alcune sono state eseguite nell' ambito di uno stesso trial e pertanto pubblicate nello stesso articolo) per un totale di 25 trials [1-25].

Dalla tabella 2 si evince che nel 60,1% dei casi gli autori hanno basato le proprie conclusioni anche su analisi di outcome secondari o di sottogruppi e che nel 32,1% dei casi i risultati che si riferiscono all' outcome primario sono stati addirittura ignorati.

**Fig. 1 - Analisi su cui si basano le conclusioni dei trial**



Gli autori dei 28 confronti nel 60% dei casi hanno pertanto forzato (in modo più o meno evidente) le proprie conclusioni verso direzioni suggerite da analisi non strettamente riguardanti l' outcome primario.

Nella tabella 3 abbiamo tentato una sintesi qualitativa (per ciascuna classe farmacologia e presupponendo l' esistenza di un effetto classe) delle conclusioni ricavabili dalle analisi primarie e le abbiamo paragonate con le conclusioni riportate dagli autori.

Quando per ogni trial le conclusioni venivano basate sulla sola analisi dell' outcome primario, entro ciascuna classe di confronto e praticamente per la quasi totalità degli outcome singolarmente considerati non erano evidenti differenze significative nell' efficacia dei farmaci assegnati ai diversi bracci [2-3-4-5-6-7-8-9-11-13-14-15-16-17-18-19].

Costituiscono tre eccezioni gli svantaggi notati per i betabloccanti nel confronto con i calcioantagonisti nella progressione delle lesioni carotidee [10] ; gli svantaggi notati per i betabloccanti nel confronto con gli inibitori ATII nella prevenzione di eventi CVD e di morti da tutte le cause [20] e infine gli svantaggi notati per i calcioantagonisti nel confronto con gli inibitori ATII nella riduzione della progressione del danno renale nei pazienti diabetici [21].

Non sono stati presi in considerazione nell' analisi riassuntiva illustrata dalla tabella 3 tre ricerche in cui rispettivamente i confronti tra i trattamenti attivi erano inseriti come analisi di outcome secondari in sperimentazioni in cui l' outcome primario non era il confronto tra farmaci antiipertensivi o in cui l' outcome primario era il confronto tra farmaci antiipertensivi e placebo [1,12] o in cui il sample size era stato tarato su un outcome diverso (analizzato in una ricerca pubblicata altrove dallo stesso gruppo) [22].

Nella tabella 3 sono riassunte in modo qualitativo le principali conclusioni formulate dagli autori dei singoli trial: come si può vedere i messaggi recepiti dal lettore sono confusi, frammentari e a volte contrastanti.

## **Conclusioni**

I trial sull' ipertensione esaminati in questo articolo sono stati selezionati dalle due più importanti metanalisi pubblicate negli ultimi anni; si suppone pertanto che l' elenco sia abbastanza esaustivo.

Una semplice sintesi qualitativa dei risultati ricavabili dall' analisi dei soli outcome primari ha rilevato una impressionante omogeneità delle conclusioni che sarebbe stato possibile formulare per ogni singola ricerca, vale a dire la non dimostrazione di differenze sostanziali tra i vari farmaci antiipertensivi nel condizionare i principali outcome cardiovascolari entro ciascuna classe di confronto.

Tale risultato coincide sostanzialmente con quanto evidenziato dalla metanalisi 'Blood Pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration' , che non ha dimostrato differenze significative tra i regimi basati su classi farmacologiche diverse in termini di incidenza dei principali outcome [26].

E' difficile paragonare i nostri risultati con quelli della metanalisi di Psaty [27] , organizzata essenzialmente per un sofisticato confronto statistico dei trattamenti a base di diuretici con trattamenti diversi dai diuretici anche se non inseriti in trial programmati per confronti versus diuretici [28]. E' doveroso ricordare che secondo gli esperti della Cochrane Collaboration i confronti indiretti operati attraverso una 'network metaanalysis' non hanno comunque la attendibilità dei confronti diretti tradizionali [34]. In linea di massima Psaty -affermando che per ogni outcome 'nessuno dei trattamenti first-step alternativi ai diuretici ha dimostrato risultati significativamente migliori di quelli rilevati con l' uso dei diuretici'- conclude comunque a sostegno delle vecchie terapie.

In un' epoca in cui qualsiasi Servizio Sanitario sempre più tende a considerare l' analisi costo-efficacia come parte integrante dei processi decisionali di rimborsabilità dei nuovi farmaci diventa sempre più importante che le evidenze scientifiche siano interpretate in modo corretto, al fine di evitare di incorporare nella pratica clinica scelte terapeutiche inappropriate [29].

A parere di chi scrive se gli autori avessero l' abitudine di commentare i risultati delle ricerche con risposte coerenti con l' ipotesi studiata ( negli studi di eventi: <i trattamenti a confronto producono effetti diversi sull' incidenza dell' outcome primario?>) in molti casi non sarebbe necessario ricorrere alle metanalisi per indagare le cause di eterogeneità delle conclusioni dei trial che riguardano uno stesso argomento.

E in più (cosa da non sottovalutare in un' era caratterizzata da cronico sovraccarico di informazioni <di eterogenea qualità>) il lettore-utente potrebbe essere avvantaggiato da una comunicazione trasparente delle evidenze anche entro i limiti della propria operatività quotidiana.

**Tab. 1 Conclusioni formulabili in base ai risultati rilevati per l' outcome primario paragonate con le conclusioni degli autori dei trial**

Classi di farmaci a confronto	Trial	Confronto eseguito nel trial	Obiettivo primario dello studio (ipotesi indagata)	Risultati sull' outcome primario	Conclusioni degli autori del trial	Conclusioni basate solo sull' analisi dell' outcome primario	Commenti
diuretici vs betabloccanti	MRC 1985 [1]	bendrofluazide vs propanololo (lo studio originale prevede anche confronto con il placebo)	studiare le differenze tra i due bracci nella incidenza di stroke e di eventi CHD; il confronto tra i due farmaci è basato su una analisi per sottogruppi in un trial organizzato in realtà per confronti versus placebo	RR stroke = 0.43 (0.25-0.76) RR CHD = 1.18 (0.91-1.56)	L' uso di bendrofluazide al posto di propanololo determina una riduzione dell' incidenza di stroke mentre non l' incidenza di CHD non varia	confermate	gli autori, correttamente, segnalano che la numerosità campionaria non era stata tarata su questo confronto (analisi per sottogruppi)
	HAPPY 1987 [2]	diuretici ad alte dosi vs betabloccanti	studiare la differenza nella incidenza di eventi CHD [Il sample size è stato calcolato sull' end-point combinato CHD fatale + CHD non fatale]	RR = 0.89 (0.69-1.14)	l' uso di diuretici non ha comportati vantaggi rispetto all' uso di betabloccanti nel ridurre l' incidenza di complicanze dell' ipertensione, comprese quelle coronariche (CHD)	Non esistono prove a sostegno di un vantaggio dell' uso di diuretici al posto dei betabloccanti nella prevenzione degli eventi coronarici (CHD)	Gli eventi non coronarici erano outcome secondari

diuretici vs ACEi	ALLHAT 2002 [3]	lisinopril vs clortalidone (lo studio originale prevede anche confronto con l' amlodipina)	studiare la differenza nella incidenza dell' Endpoint combinato (morte CHD + infarto non fatale) [il sample size è stato tarato su questo outcome]	RR = 0.99 (0.91-1.08)	I tiazidici sono superiori agli ACEi nel ridurre l' incidenza di uno o più eventi CVD maggiori (nessuna differenza tra i trattamenti nell' incidenza di outcome primario o di mortalità generale ma maggior incidenza di endpoint combinato CVD , di stroke e di scompenso cardiaco nel braccio assegnato a lisinopril)	Non esistono prove a sostegno di un vantaggio del clortalidone rispetto al lisinopril nella prevenzione dell' mortalità coronarica e dell' infarto	gli autori sostengono vantaggi della terapia diuretica basandosi prevalenement e sull' analisi di outcome secondari
	ANBP2 2003 [18]	qualsiasi aceinibitore vs qualsiasi diuretico	studiare la differenza nella incidenza dell' endpoint composito (mortalità generale + qualsiasi evento CVD) [il sample size è stato tarato su questo outcome]	HR = 0.89 (0.79-1.00)	Il trattamento con Aceinibitori in pazienti anziani, soprattutto maschi, comporta outcome migliori rispetto al trattamento con diuretici	Non sono state dimostrate differenze significative tra i due bracci nella incidenza dell' outcome primario	gli autori sostengono vantaggi per gli aceinibitori basandosi su analisi di sottogruppi (i maschi) e di outcome secondari (riportano nel gruppo trattato con ACEi frequenze minori di eventi CVD non fatali e di infarto miocardico )

diuretici vs calcioantagonisti	MIDAS 1996 [5]	isradipina vs idroclorotiazide	studiare la differenza tra i valori medi di progressione delle lesioni carotidee (espressa in ciascun braccio come variazione del parametro ultrasonografico ' mean maximum IMT' rispetto ai valori baseline) [questo è l' end-point primario dichiarato dallo studio; l' articolo originale rimanda la lettura del protocollo ad altra bibliografia]	Mean difference = -0.028 P = 0.68	Isradipina non comporta un vantaggi rispetto all' idroclorotiazide nella progressione delle lesioni carotidee ; è stata notata una maggior incidenza di eventi vascolari maggiori nei pazienti assegnati a questo braccio	Isradipina non comporta un vantaggio rispetto all' idroclorotiazide nella progressione delle lesioni carotidee	la segnalazione di una potenziale pericolosità del nuovo trattamento è eticamente giustificata (anche se l' outcome 'eventi vascolari maggiori' è secondario)
	VHAS 1997 [6]	verapamil vs clortalidone	studiare la differenza tra le medie dei valori pressori riscontrate nei due gruppi [il sample size è stato tarato su questo outcome]	Riduzione media dei livelli di PA rispetto ai valori basali : verapamil 27.6/17 mmHg; clortalidon e 28.6/16.6 P>0.05	Il verapamil e il clortalidone presentano simile efficacia antiipertensiva, simile tollerabilità e non esistono diferenze in termini di incidenza di eventi CV tuttavia nel gruppo trattato con clortalidone è più frequente iperuricemia e ipokaliemia	Non esistono differenze significative tra verapamil e clortalidone nei valori medi di riduzione dei valori iniziali di PAO	le conclusioni sono state condizionate anche da outcome secondari (è comunque etica la segnalazione di maggiori effetti collaterali nel braccio assegnato a diuretico)

	NICS-EH 1999 [17]	nicardipina vs triclormetiazide	studiare la differenza nella incidenza di eventi cardiovascolari (infarto cerebrale + emorragia cerebrale + emorragia subaracnoidea + stroke + TIA + infarto miocardico + angina pectoris + scompenso cardiaco + aritmia + emorragie retiniche + ATS obliterane + aneurismi ) [questo è l' end-point primario dichiarato dello studio; l' articolo originale rimanda la lettura del protocollo ad altra bibliografia]	RR morbilità CVD = 0.97 (0.514 - 1.839)	Non esistono differenze significative in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari tra i due gruppi	confermata	
	INSIGHT 2000 [7]	nifedipina vs coamilozide	studiare la differenza nella incidenza dell' Endpoint composito (morte CVD + infarto + scompenso cardiaco + stroke) [il sample size è stato tarato su questo outcome]	RR = 1.10 (0.91- 1.34)	nifedipina e coamilozide sono risultate equivalenti nel prevenire tutte le complicanze cardiovascolari e cerebrovascola ri	non esistono prove a sostegno di una differenza tra nifedipina e amilozide nel prevenire tutte le complicanze cardiovascol ari e cerebrovasc olari	è uno studio di superiorità, non di equivalenza



	ALLHAT 2002 [3]	amlodipina vs clortalidone (lo studio originale prevede anche confronto con il lisinopril)	studiare la differenza nella incidenza dell' Endpoint combinato (morte CHD + infarto non fatale) [sample size: tarato su questo outcome]	RR= 0.98 (0.90 - 1.07)	I tiazidici sono superiori ai calcioantagonis ri nel ridurre l' incidenza di uno o più eventi CVD maggiori (nessuna differenza tra i trattamenti nell' incidenza di outcome primario o di mortalità generale ma maggior incidenza di scompenso cardiaco nel braccio assegnato ad amlodipina)	Il clortalidone non comporta vantaggi rispetto all' amlodipina nella prevenzione della mortalità coronarica e dell' infarto	gli autori sostengono vantaggi della terapia diuretica basandosi prevalenement e sull' analisi di outcome secondari ( in particolar modo lo scompenso cardiaco, sottoelemento di un endpoint combinato secondario)
	SHELL 2003 [24]	lacidipina vs clortalidone	studiare le differenze tra i due bracci nell' incidenza di un outcome composito (stroke fatale e non fatale + morte improvvisa + infarto fatale e non fatale + scompenso cardiaco fatale e non fatale + interventi di rivascolarizzazione miocardica + endoarteriectomia carotidea) [Il sampe size è stato tarato su questo end-point]	HR = 1.01 (0.75- 1.36)	Non esistono differenze tra i due bracci nell' incidenza di eventi cardiovascolari e nell' incidenza di mortalità totale	Non esistono differenze tra i due bracci nell' incidenza dell' outcome composito primario	gli autori hanno inserito nelle loro conclusioni anche l' outcome secondario 'mortalità da tutte le cause)

80Diuretici vs Alfa1itici	ALLHAT 2000 [4]	clortalidone vs doxazosin (lo studio originale prevede anche confronto con il lisinopril e con l' amlodipina)	studiare la differenza nella incidenza dell' Endpoint combinato (morte CHD + infarto non fatale) [sample size: tarato su questo outcome]	RR 1.03 (0.90-1.17)	Il clortalidone ha dimostrato efficacia uguale rispetto alla doxazosina nel ridurre l' incidenza di morti coronariche o di infarto ma riduce significativamente il rischio di eventi cardiovascolari, particolarmente di scompenso cardiaco	non esistono prove che il clortalidone comporti vantaggi rispetto alla doxazosina nel ridurre l' incidenza di morti coronariche o di infarto	gli autori sostengono vantaggi della terapia diuretica basandosi prevalenement e sull' analisi di outcome secondari ( in particolar modo lo scompenso cardiaco, sottoelemento di un endpoint combinato secondario) inoltre è uno studio di superiorità, non di equivalenza
Betabloccanti vs Calcioantagonisti	ELSA 2002 [10]	lacidipina vs atenololo	studiare la differenza nella progressione delle lesioni carotidee (CBM max progression) [Il sample size è stato tarato su questo outcome]	Mean difference = -0.0227 P<0.0001	La lacidipina è più efficace dell' atenololo nella prevenzione della progressione delle lesioni carotidee	Confermata	

	AASK 2002 [19]	amlodipina vs metoprololo (il lavoro originale prevede un confronto anche con ramipril)	studiare la variazione della GFR come espressione di progressione del danno renale a) come acute slope b) come chronic slope c) come mean total slope [sample size: tarato su questi tre outcome]	<p>Mean difference acute slope (SE) = -5.76 (.76) P&lt; 0.001</p> <p>Mean difference chronic slope (SE) = 0.89 (.38) P= 0.02</p> <p>Mean difference total slope (SE) = 1.08 (.38) P= 0.004</p>	Non differenze tra amlodipina e metoprololo nel ridurre la progressione del danno renale	il confronto tra i due bracci non dimostra differenze consistenti in termini di GFR	gli autori sostengono vantaggi per il ramipril rispetto amlodipina e metoprololo basandosi sull'analisi di un outcome secondario: il confronto tra i due bracci non dimostra differenze consistenti e significative in termini di GFR slope tuttavia l'utilizzo del ramipril rispetto alla amlodipina e al metoprololo ha comportato una riduzione dell'incidenza di un outcome clinico composito (riduzione 50% GFR o di 23 ml/m' per 1.73 mq superficie corporea o ESDR o morte); nessuna differenza tra amlodipina e metoprololo per questo outcome secondario
--	-------------------	---	--	--	--	---	---

Betabloccanti vs Aceinibitori	UKPDS 1998 [15]	captopril vs atenololo	<p>gli autori individuano tre outcome primari: a) studiare la differenza nell'incidenza di tutti gli eventi correlati al diabete b) studiare la differenza nell'incidenza di morte per diabete c) studiare la differenza nell'incidenza di mortalità generale [non è chiaro su quale outcome sia stato calcolato il sample size]</p>	<p>RR tutti gli eventi correlati al diabete = 1.10 (0.86-1.41)</p> <p>RR morti correlate al diabete = 1.27 (0.82-1.97)</p> <p>RR mortalità generale 1.14 (0.81-1.61)</p>	<p>l' utilizzo di captopril o di atenololo nella terapia dell' ipertensione comporta risultati simili in termini di riduzione di incidenza delle complicanze diabetiche</p>	confermato	
-------------------------------	-----------------	------------------------	--	--	---	------------	--

	AASK 2002 [19]	ramipril vs metoprololo (il lavoro originale prevede un confronto anche con amlodipina)	studiare la variazione della GFR come espressione di progressione del danno renale a) come acute slope b) come chronic slope c) come mean total slope [sample size: tarato su questi tre outcome]	Mean difference acute slope (SE) = 1.50 (.59) P= 0.01  Mean difference chronic slope (SE) = 0.25 (.22) P= 0.26  Mean difference total slope (SE) = 0.61(.22) P= 0.007	Gli aceinibitori si sono dimostrati più efficaci dei betabloccanti nel ridurre la progressione del danno renale	il confronto tra i due bracci non dimostra differenze consistenti in termini di GFR	gli autori sostengono vantaggi per il ramipril rispetto amlodipina e metoprololo basandosi sull' analisi di un outcome secondario: il confronto tra i due bracci non dimostra differenze consistenti in termini di GFR slope tuttavia l' utilizzo del ramipril rispetto alla amlodipina e al metoprololo ha comportato una riduzione dell' incidenza di un outcome clinico composito (riduzione 50% GFR o di 23 ml/m' per 1.73 mq superficie corporea o ESDR o morte)
--	-------------------	---	---	--	---	--	--

betabloccanti vs Inibitori AT II	LIFE 2002 [20]	losartan vs atenololo	studiare la differenza nella incidenza di un endpoint composito (mortalità generale + infarto + stroke) [sample size tarato su questo outcome]	RR = 0.87 (0.77-0.98)	il losartan è risultato più efficace dell'atenololo nel prevenire la morbilità cardiovascolare e la mortalità da tutte le cause	confermato	
Aceinibitori vs Calcioantagonisti	ABCD 1998 [12]	nisoldipina vs enalapril	lo studio riguarda un <i>outcome secondario</i> (incidenza di infarto miocardico) in un <i>sottogruppo</i> di pazienti con ipertensione e diabete in uno studio architettato per confrontare due diversi gradi di controllo pressorio nella incidenza e progressione delle complicanze del diabete	RR = 9.5 (2.7-33.8)	in questa popolazione di pazienti ipertesi e diabetici la somministrazione di nisoldipina si accompagna ad un importante aumento di incidenza di infarto	confermata	come correttamente notato dagli autori si tratta di una analisi di un endpoint secondario eseguito in un sottogruppo di pazienti
	FACET 1998 [13]	fosinopril vs amlodipina	studiare la differenza tra i due gruppi nei livelli medi di colesterolemia [sample size: tarato su questo outcome]	Medie colesterolemia ultima visita = fosinopril 226 ± 3 mg/dl amlodipina 228 ± 3 mg/dl P > 0.05	non differenze significative in termini di valori di CL, HDL-CL, glicemia, HbA1c, insulinemia: fosinopril e amlodipina presentano simili effetti sui parametri biochimici ma i pazienti trattati con fosinopril presentano un rischio più basso di eventi vascolari maggiori	Non esistono differenze significative tra i valori di colesterolemia riscontrati nell'ultima visita nei pazienti trattati con fosinopril o amlodipina	gli autori sostengono vantaggi per il fosinopril basandosi sull'analisi di outcome secondari

AASK 2001 [14]	ramipril vs amlodipina (lo studio originale prevede un confronto anche con il metoprololo)	studiare la differenza nella percentuale di variazione della GFR intesa come espressione di poggessione del danno renale (mean GFR slope) [questo è l' end-point primario dichiarato dello studio]	Mean difference total mean GFR slopes = 0.34 ml/m /1.73mq (-0.41 - + 1.08)	ramipril ritarda la progressione del danno renale nei pazienti con proteinuria e può garantire benefici nei pazienti senza proteinuria	non sono state dimostrate differenze significative nella progressione del danno renale nei pazienti trattati con ramipril o amlodipina	gli autori ignorano i risultati sull' outcome primario e sostengono vantaggi per il ramipril basandosi sull' analisi di outcome secondari e di sottogruppi
AASK 2002 [19]	ramipril vs amlodipina (il lavoro originale prevede un confronto anche con metoprololo)	studiare la variazione della GFR come espressione di progressione del danno renale a) come acute slope b) come chronic slope c) come mean total slope [sample size: tarato su questl tre outcome]	Mean difference acute slope (SE) = - 4.19 (.79) P< 0.001  Mean difference chronic slope (SE) = 1.16 (.38) P=0.002  Mean difference total slope (SE) = - 0.34 (.38) P= 0.38	Gli aceinibitori si sono dimostrati più efficaci dei calcioantagonis ti diidropiridinicii nel ridurre la progressione del danno renale	il confronto tra i due bracci non dimostra differenze consistenti e significative in termini di GFR	gli autori sostengono vantaggi per il ramipril rispetto amlodipina e metoprololo basandosi sull' analisi di un outcome secondario: il confronto tra i due bracci non dimostra differenze consistenti e significative in termini di GFR slope tuttavia l' utilizzo del ramipril rispetto alla amlodipina e al metoprololo ha comportato una riduzione dell' incidenza di un outcome clinico composito (riduzione 50% GFR o di 23 ml/m' per 1.73 mq superficie corporea o ESDR o morte)

	JMIC-B 2004 [25]	nifedipina retard vs vari aceinibitori	studiare le differenze tra i due bracci nell' incidenza di un outcome composito (morte cardiaca + morte improvvisa + infarto miocardico + ospedalizzazione per angina o scompenso cardiaco + aritmie gravi + interventi coronarici) [Il sample size è stato tarato su questo end-point]	RR = 1.05 (0.81 - 1.37)	La nifedipina retard è efficace quanto gli aceinibitori nel ridurre l' incidenza di eventi cardiaci e della mortalità	Non esistono differenze significative tra nifedipina retard e aceinibitori nella riduzione dell' incidenza dell' outcome primario	si tratta di uno studio di superiorità, non di equivalenza
calcio antagonisti vs inibitori AT II	Lewis et al 2001 [21]	irbesartan vs amlodipina (il lavoro originale prevede un confronto anche con placebo)	studiare la differenza nella incidenza di un endpoint composito (raddoppio della creatininemia + insufficienza renale terminale espressa da dialisi o trapianto renale o creatininemia 6mg/dl o più + mortalità generale) [Il sample size è stato tarato su questo outcome]	RRR = 0.23 (P=0.006)	l' irbesartan è efficace nel proteggere la progressione della nefropatia dovuta al diabete di tipo II [NB: l' analisi separata dei tre componenti dell' outcome primario ha dimostrato significatività statistica solo per il raddoppio della creatininemia]	l' irbesartan ha dimostrato maggior efficacia dell' amlodipina nel ridurre l' incidenza dell' outcome primario	gli autori forzano le conclusioni a favore dell' irbesartan analizzando componenti singoli dell' outcome primario: infatti l' analisi separata dei tre componenti dell' outcome primario ha dimostrato significatività statistica solo per il raddoppio della creatininemia



	IDNT 2003 [22]	irbesartan vs amlodipina (lo studio originale prevede anche confronti con il placebo)	studiare le differenze tra i due bracci nell'incidenza di un outcome composito cardiovascolare (morti CVD + infarto miocardico + scompenso cardiaco stroke + procedure di rivascolarizzazione) [NB: il sample size è stato tarato invece - originamente- per confrontare irbesartan/ placebo per l'incidenza di un outcome diverso (l'endpoint composito: raddoppio della creatininemia + insufficienza renale terminale espressa da dialisi o trapianto o creatininemia 6mg/dl o più) + mortalità generale -> vedi voce 12 della bibliografia nell'articolo originale, corrispondente a [21]]	HR = 0.9 (0.74 - 1.1)	Non esistono differenze significative in termini di riduzione dell'incidenza dell'outcome cardiovascolare e tra i due bracci	confermato	Gli autori hanno analizzato un outcome CVD su una casistica con numerosità calcolata su un altro outcome, che viene riportato da un'altra ricerca condotta sugli stessi pazienti [21]: in pratica hanno valutato un outcome secondario
(Diuretici o betabloccanti) vs Calcio antagonisti	NORDIL 2000 [8]	diltiazem vs (diuretici o betabloccanti)	studiare la differenza nella incidenza dell'Endpoint composito (stroke fatale e non fatale + infarto non fatale + altre morti CVD) [sample size: tarato su questo outcome]	RR = 1.00 (0.87- 1.15)	diltiazem è efficace come i diuretici o i betabloccanti nel prevenire morti cardiovascolari, stroke e infarti non fatali	non esistono prove a sostegno di una differenza tra diltiazem versus diuretici o i betabloccanti nel prevenire morti cardiovascolari, stroke e infarti non fatali	è uno studio di superiorità, non di equivalenza

		verapamil vs (atenololo o idroclorotiazide )	studiare la equivalenza nella incidenza dell' Endpoint composito (stroke fatale e non fatale + infarto non fatale + altre morti CVD) con intervallo di equivalenza HR = 0.86-1.16 [sample size: tarato su questo outcome]	HR = 1.02 (0.88-1.18)	Non è stata dimostrata equivalenza tra verapamil e atenololo o idroclorotiazide nella incidenza dell' outcome primario	Confermata	
Vecchi farmaci vs Nuovi farmaci	CAPPP 1999 [16]	Nuovi farmaci: captopril vs Vecchi farmaci (diuretici o betabloccanti)	studiare la differenza nella incidenza dell' endpoint compositi (infarto fatale o non fatale + stroke + altre morti CVD) [Il sample size è stato calcolato su questo outcome]	RR = 1.05 (0.90-1.22)	Non esistono differenze in termini di riduzione di mortalità e di morbilità cardiovascolare e tra i due trattamenti; l' incidenza di stroke era però maggiore nel gruppo trattato con captopril	Non esistono differenze significative tra i due trattamenti in termini di incidenza dell' outcome composito (infarto fatale o non fatale + stroke + altre morti CVD)	E' eticamente giustificabile che gli autori integrino le conclusioni -a sfavore del captopril- basandosi sull' analisi di un outcome secondario
	STOP-2 1999 [11]	Vecchi farmaci (betabloccanti o diuretici) vs Nuovi farmaci (aceinibitori o calcioantagonisti)	studiare la differenza nella incidenza di morti cardiovascolari (stroke fatale + infarto miocardico fatale + altri eventi CVD fatali) [Il sample size è stato calcolato su questo outcome]	RR = 0.96 (0.86-1.08)	Vecchi e nuovi farmaci garantiscono risultati simili nella prevenzione delle morti cardiovascolari o degli eventi maggiori	Non esiste evidenza di una differenza tra vecchi e nuovi farmaci in termine di incidenza di morti cardiovascolari	è uno studio di superiorità, non di equivalenza

	ASCOT-BPLA 2005 [23]	<p>Nuovi farmaci: Amlodipina (ev associata a Pirendopril) vs Vecchi farmaci : Atenololo (ev associato a Bendroflumetazide)</p>	<p>studiare le differenze tra i due bracci nell' incidenza di un outcome composito cardiovascolare (morte CHD + infarto miocardico) [Il sample size è stato calcolato su questo outcome]</p>	<p>HR = 0.9 (0.79-1.02)</p>	<p>l' amlodipina (ev associata a pirendopril) ha dimostrato maggior efficacia dell' atenololo (ev associato a bendroflumetazide) nel ridurre l' incidenza di eventi CVD in quanto ha ridotto significativamente l' incidenza di stroke, dell' end-point composito (tutti gli eventi e le procedure CVD), di mortalità generale e ha provocato meno casi di diabete</p>	<p>Non esistono differenze significative tra i due bracci nell' incidenza dell' outcome primario.</p>	<p>gli autori forzano le conclusioni a favore dell' amlodipina ignorando la non significatività dei risultati rilevati per l' outcome primario e basandosi su analisi di outcome secondari</p>
--	----------------------	--	--	-----------------------------	--	---	--

**Tabella 2 – coincidenza tra conclusioni degli autori e analisi dell' outcome primario della ricerca**

Trial	Confronto *	Ref	Le conclusioni riportano solo i risultati ricavabili dall' analisi dell' outcome primario	Le conclusioni riportano risultati ricavabili sia dall' analisi dell' outcome primario che dall' analisi di outcome secondari o di sottogruppi	Le conclusioni trascurano o minimizzano i risultati ricavabili dall' analisi dell' outcome primario
MRC	DD-BB	1			X
HAPPY	DD-BB	2		X	
ALLHAT	DD-ACE	3			X
ANBP2	DD-ACE	18			X
MIDAS	CA-DD	5		X	
VHAS	CA-DD	6		X	
NICS-EH	CA-DD	17	X		
INSIGHT**	CA-DD	7	X		
ALLHAT	CA-DD	3			X
SHELL	CA-DD	24		X	
ALLHAT	DD-DO	4		X	
ELSA	CA-BB	10	X		
AASK	CA-BB	19	X		
UKPDS	ACE-BB	15	X		
AASK	ACE-BB	19			X
LIFE	ATII-BB	20	X		
ABCD	CA-ACE	12			X
FACET	ACE-CA	13		X	
AASK	ACE-CA	14			X
AASK	ACE-CA	19			X
JMIC-B	CA-ACE	25		X	
LEWIS	ATII-CA	21		X	
IDNT	ATII-CA	22	X		
NORDIL**	CA-DD/BB	8	X		
CONVINCE	CA-DD/BB	9	X		
CAPP	NV-VF	16		X	
STOP2	VF-NF	11		X	
ASCOT-BPLA	NF-VF	23			X
		<b>n.</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>9</b>
		<b>%</b>	<b>32,1%</b>	<b>28,0%</b>	<b>32,1%</b>

\* DD = diuretici; BB = betabloccanti; ACE = ACE inibitori; CA = Calcioantagonisti; DO = doxazosin; ATII = inibitori Angiotensina II; NF = nuovi farmaci; VF = vecchi farmaci

\*\* Abbiamo considerato tali anche le conclusioni riportate dagli RCT INSIGHT [7] e NORDIL [8], nonostante gli autori abbiano erroneamente riportato i risultati come ricavati da una analisi di equivalenza (i due RCT sono in realtà studi di superiorità).

### Tabella 3 - conclusioni formulabili immaginando un effetto classe

Classi di farmaci a confronto	Trial	Conclusioni riassuntive basate solo sull'analisi degli outcome primari	Conclusioni riassuntive basate sulle conclusioni degli autori dei trial
diuretici vs betabloccanti	MRC * 1985 [1]	nessuna differenza tra Diuretici e Betabloccanti per tutti gli outcome primari	nessuna differenza tra Diuretici e Betabloccanti nel ridurre le complicanze dell'ipertensione, comprese quelle coronariche
	HAPPY 1987 [2]		
diuretici vs ACEi	ALLHAT 2002 [3]	nessuna differenza tra Diuretici ed ACE inibitori per tutti gli outcome primari	i Diuretici comportano vantaggi rispetto agli ACEi nel ridurre l'incidenza di uno o più eventi CVD maggiori
	ANBP2 2003 [18]		i Diuretici comportano svantaggi rispetto agli ACE inibitori nel ridurre l'incidenza di infarto miocardico e di eventi CVD non fatali soprattutto nell'anziano maschio
diuretici vs calcioantagonisti	MIDAS 1996 [5]	nessuna differenza tra Diuretici e Calcioantagonisti per tutti gli outcome primari	nessuna differenza tra Diuretici e Calcioantagonisti nella progressione delle lesioni carotidee
	VHAS 1997 [6]		i Diuretici comportano vantaggi rispetto ai calcioantagonisti nella riduzione di eventi cardiovascolari
	NICS-EH 1999 [17]		nessuna differenza tra Diuretici e Calcioantagonisti nel ridurre l'incidenza degli eventi cardiovascolari
	INSIGHT 2000 [7]		
	ALLHAT 2002 [3]		
	SHELL 2003 [24]		
Diuretici vs Alfallitici	ALLHAT 2000 [4]	nessuna differenza tra Diuretici e Alfallitici per tutti gli outcome primari	i Diuretici comportano vantaggi rispetto agli Alfallitici nel ridurre l'incidenza di eventi CVD, specialmente scompenso cardiaco
Betabloccanti vs Calcioantagonisti	ELSA 2002 [10]	I Betabloccanti comportano svantaggi rispetto ai Calcioantagonisti nella progressione delle lesioni carotidee	I Betabloccanti comportano svantaggi rispetto ai Calcioantagonisti nella progressione delle lesioni carotidee
	AASK 2002 [19]	Nessuna differenza tra Betabloccanti e Calcioantagonisti nella prevenzione del danno renale	Nessuna differenza tra Betabloccanti e Calcioantagonisti nella prevenzione del danno renale
Betabloccanti vs Aceinibitori	UKPDS 1998 [15]	nessuna differenza tra Betabloccanti e Aceinibitori per tutti gli outcome primari	Nessuna differenza tra Betabloccanti e Aceinibitori nella prevenzione delle complicanze diabetiche
	AASK 2002 [19]		I Betabloccanti comportano svantaggi rispetto agli ACEinibitori nella progressione del danno renale
betabloccanti vs Inibitori AT II	LIFE 2002 [20]	I Betabloccanti comportano svantaggi rispetto agli Inibitori della ATII nella prevenzione di eventi CVD e della mortalità generale	I Betabloccanti comportano svantaggi rispetto agli Inibitori della ATII nella prevenzione di eventi CVD e della mortalità generale

Aceinibitori vs Calcioantagonisti	ABCD * 1998 [12]	nessuna differenza Aceinibitori e Calcioantagonisti per tutti gli outcome primari	nessuna differenza Aceinibitori e Calcioantagonisti nel modificare i parametri bioumorali  Gli Aceinibitori presentano vantaggi rispetto ai Calcioantagonisti nei ridurre l'incidenza di eventi vascolari maggiori  Gli Aceinibitori presentano vantaggi rispetto ai Calcioantagonisti nei ridurre l'incidenza di danno renale, specialmente nei pazienti con proteinuria  nessuna differenza Aceinibitori e Calcioantagonisti nel ridurre l'incidenza di eventi cardiaci e della mortalità
	FACET 1998 [13]		
	AASK 2001 [14]		
	AASK 2002 [19]		
	JMIC-B 2004 [25]		
calcio antagonisti vs inibitori AT II	Lewis et al 2001 [21]	I Calcioantagonisti comportano svantaggi rispetto agli Inibitori della ATII nella riduzione della progressione di danno renale nei pazienti affetti da diabete II  nessuna differenza tra Calcioantagonisti e Inibitori della ATII nella riduzione dell'incidenza di outcome cardiovascolari	I Calcioantagonisti comportano svantaggi rispetto agli Inibitori della ATII nella riduzione della progressione di danno renale nei pazienti affetti da diabete II  nessuna differenza tra Calcioantagonisti e Inibitori della ATII nella riduzione dell'incidenza di outcome cardiovascolari
	IDNT * 2003 [22]		
(Diuretici o betabloccanti) vs Calcio antagonisti	NORDIL 2000 [8]	nessuna differenza tra Diuretici o Betabloccanti e Calcioantagonisti per tutti gli outcome primari	nessuna differenza Diuretici o Betabloccanti e Calcioantagonisti per tutti gli outcome primari
	CONVINCE 2003 [9]		
Vecchi farmaci vs Nuovi farmaci	CAPPP 1999 [16]	nessuna differenza tra Vecchi e Nuovi farmaci per tutti gli outcome primari	Nessuna differenza tra Vecchi e Nuovi farmaci nel ridurre morbilità e mortalità cardiovascolare  I Vecchi Farmaci rispetto ai Nuovi farmaci comportano vantaggi in termini di riduzione della incidenza di Stroke  I Vecchi Farmaci rispetto ai Nuovi farmaci comportano svantaggi in termini di riduzione della incidenza di Stroke  I Vecchi Farmaci rispetto ai Nuovi farmaci comportano svantaggi in termini di riduzione della incidenza di eventi CVD e procedure CVD  I Vecchi Farmaci rispetto ai Nuovi farmaci comportano svantaggi in termini di riduzione della incidenza di mortalità generale  I Vecchi Farmaci rispetto ai Nuovi farmaci comportano svantaggi in termini di riduzione della incidenza di diabete
	STOP-2 1999 [11]		
	ASCOT-BPLA 2005 [23]		

*\* non sono state riportate le conclusioni dei confronti inseriti come outcome secondari in sperimentazioni in cui l' outcome primario non era il confronto tra farmaci antiipertensivi o in cui l' outcome primario era il confronto tra farmaci antiipertensivi e placebo*

## **BIBLIOGRAFIA**

[1] [No authors listed]

MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party  
Br Med J (Clin Res Ed). 1985 Jul 13;291(6488):97-104.

[2] Wilhelmsen L, et al

Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial  
J Hypertens. 1987 Oct;5(5):561-72.

[3] ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)  
JAMA. 2002 Dec 18;288(23):2981-97.

[4] [No authors listed]

Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group  
JAMA. 2000 Apr 19;283(15):1967-75.

[5] Borhani NO, et al

Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial  
JAMA. 1996 Sep 11;276(10):785-91

[6] Rosei EA, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A, Zanchetti A  
Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study. VHAS Investigators  
J Hypertens. 1997 Nov;15(11):1337-44.

[7] Brown MJ et al

Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT)  
Lancet. 2000 Jul 29;356(9227):366-72.

[8] Lennart H et al

Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study  
Lancet. 2000 Jul 29;356(9227):359-65

[9] Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, Neaton JD, Grimm RH Jr, Hansson L, Lacourciere Y, Muller J, Sleight P, Weber MA, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders RJ; CONVINCENCE Research Group

Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial  
JAMA. 2003 Apr 23-30;289(16):2073-82

[10] Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancina G, Dal Palu C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid JL, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Rizzini P  
Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial  
Circulation. 2002 Nov 5;106(19):2422-7.

[11] Hansson L, et al.  
Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study [STOP-2 *ndt*]  
Lancet 1999 354:1751-56

[12] Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW.  
Colorado Prevention Center, Division of General Internal Medicine, University of Colorado Health Sciences Center, Denver 80262, USA.  
The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension  
N Engl J Med. 1998 Mar 5;338(10):645-52

[13] Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F.  
Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM  
Diabetes Care. 1998 Apr;21(4):597-603

[14] Agodoa LY et al.  
African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group  
Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial  
JAMA. 2001 Jun 6;285(21):2719-28

[15] [No authors listed]  
Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group  
BMJ. 1998 Sep 12;317(7160):713-20

[16] Hansson L, et al  
Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial  
Lancet. 1999 Feb 20;353(9153):611-6

[17] [No authors listed]  
Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. (NICS<sup>H</sup> *Ndt*)  
Hypertension. 1999 Nov;34(5):1129-33.

[18] Wing LM, et al  
Second Australian National



Blood Pressure Study Group.

A comparison of outcomes with angiotensin-converting--enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. (*ANBP2 NdT*)  
N Engl J Med. 2003 Feb 13;348(7):583-92.

[19] Wright JT Jr et al.

African American Study of Kidney  
Disease and Hypertension Study Group

Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial  
JAMA. 2002 Nov 20;288(19):2421-31

[ 20] Dahlof B, et al

LIFE Study Group

Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol  
Lancet. 2002 Mar 23;359(9311):995-1003

[21] Lewis EJ, et al

Collaborative Study Group

Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes  
N Engl J Med. 2001 Sep 20;345(12):851-60.

[22] Berl T, et al

Ibesartan Diabetic Nephropathy Trial

Collaborative Study Group

Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. (*IDNT ndT*)  
Ann Intern Med. 2003 Apr 1;138(7):542-9.

[23] Dahlof B, et al

ASCOT Investigators

Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial  
Lancet. 2005 Sep 10;366(9489):895-906.

[24] Malacco E, et al

Shell Investigators

Treatment of isolated systolic hypertension: the study results.  
Blood Press. 2003;12(3):160-7.

[25] Yui Y, et al

Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B Study Group

Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIC-B) randomized trial

Hypertens Res. 2004 Mar;27(3):181-91

[26]Blood Pressure Lowering Treatment trialist Collaboration

Effects of different blood-pressure lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials

Lancet 2003 362:1527

[27] Psaty BM et al

Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents - A network meta-analysis  
JAMA 2003 289:2560

[28] Lumley T

Network meta-analysis for indirect treatment comparison  
Stat Med 2002 21:2313

[29] Freemantle N

Interpreting the results of secondary end points and subgroup analyses in clinical trials: should we lock the crazy aunt in the attic?  
BMJ 322 2001 322:989-91

[30] Sackett DL

Why randomized controlled trials fail but needn't: 2. Failure to employ physiological statistics, or the only formula a clinician-trialist is ever likely to need (or understand)  
JAMC 2001 165(9):1226-37

[31] University of Washington

RCDRC Guidelines for Clinic Trial Designs  
<http://depts.washington.edu/rcdrc/app.html>

[32] Moyè LA

End-point interpretation in clinical trials: the case for discipline  
Control Clin trials 1999 20:40-9

[33] Fischer LD

Carvedilol and the Food and drug Administration (FDA) approval process: the FDA paradigm and reflections on hypothesis testing  
Contr Clin Trials 1999 20:16-39

[34] Cochrane Library

DARE abstract 20038394