

*Università del Piemonte Orientale*

*Corso di Perfezionamento in  
EBM e metodologia delle revisioni sistematiche di studi di  
efficacia*

*Gli studi di efficacia*



*“È causa di grande preoccupazione constatare come la professione medica non abbia saputo organizzare un sistema in grado di rendere disponibili, e costantemente aggiornate, revisioni critiche sugli effetti dell’assistenza sanitaria”*

Cochrane A.  
*Effectiveness and efficiency.  
Random reflections on health service.  
London: Nuffield Provincial Hospital Trust,  
1972.*

## *Come accedere ai risultati della ricerca scientifica?*

Risposta semplicistica:

- banche dati informatiche (Medline, Embase)
- articoli originali su riviste scientifiche
- convegni, corsi di aggiornamento
- libri di testo, libri specialistici
- .....

## *BANCHE DATI INFORMATICHE*

- MEDLINE copre solo 1/6 delle riviste mediche
- una ricerca effettuata da un esperto permette mediamente di:
  - recuperare poco più del 50% degli articoli su un argomento specifico,
  - con una specificità massima del 50%

(Haynes, 1990)

## *ARTICOLI ORIGINALI*

- Rappresentano i documenti primari della letteratura scientifica.
- Ma...
- Le riviste biomediche sono circa 20000 (Ziman 1980) e raddoppiano ogni 19 anni
- Ogni anno Medline aggiunge 400 000 referenze
- ogni anno vengono pubblicati circa 100 RCT sul trattamento dell'IMA (Antman et al 1992)
- Una ricerca Medline:

Nel 1999:

Diabete 46

IMA 100

Stroke 25

Leucemie 18

Smoking cessation 17

# CONVEGNI

- Fra i più importanti fattori favorevoli l'attenzione nei congressi:
  - 1) sesso e gradevolezza dello speaker
  - 2) abilità dello speaker < 5° percentile
  - 3) la sequenza di parole “in conclusione”
  - ...
  - 9) interesse scientifico per relazione

(Harvey et al *Dreaming during scientific papers*. BMJ 1984)

## *CORSI*

- Il loro obiettivo è modificare
  - Conoscenze
  - Comportamento
  - Salute dei pazienti
- Generalmente gli RCT sulla prevenzione hanno evidenziato cambiamenti sulle conoscenze, ma pochi sui comportamenti e nessuno sulla salute
- Solo i corsi *student-based* hanno dimostrato di essere in grado di cambiare i comportamenti

*Accedere ai risultati della ricerca scientifica  
può essere:*

- Complesso
- Pletorico (per il numero di studi pubblicati)
- Confusivo per l'eterogeneità dei risultati
  - Vd oltre
- Metodologicamente difficile



## *Three solutions*

Clinical performance can keep up to date:

- 1 by learning how to practice evidence-based medicine ourselves.
- 2 by seeking and applying evidence-based medical summaries generated by others.
- 3 by accepting evidence-based practice protocols developed by our colleagues.

(EBM center - Oxford, 1998)



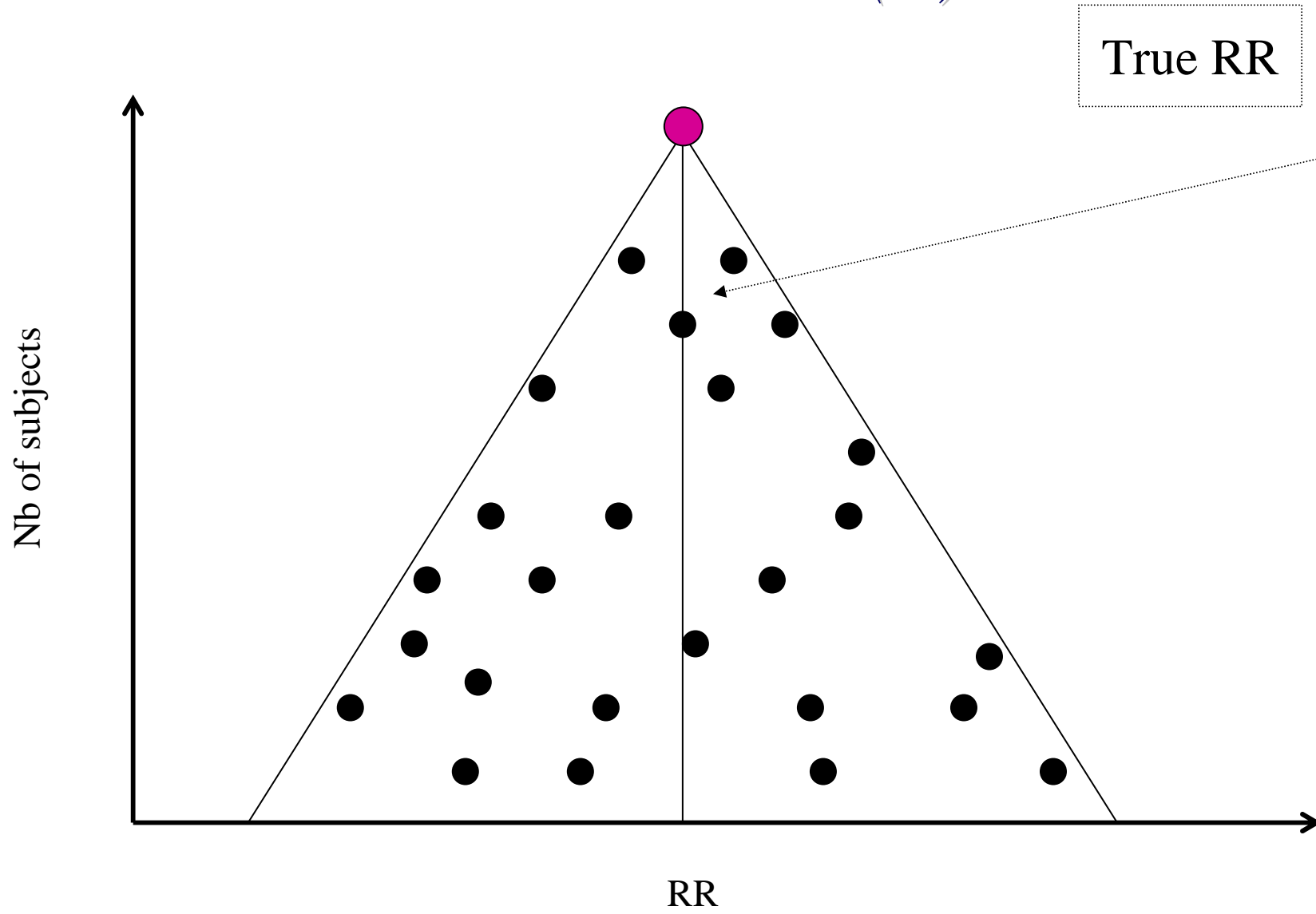
## *Come sintetizzare i risultati di più studi?*

- Rassegna narrativa tradizionale
  - **assenza regole esplicite e condivise** di:
    - strategia di ricerca degli studi
    - criteri di selezione degli studi sulla base della qualità
    - estrazione dei dati
    - sintesi dei dati (di solito qualitativa)
  - Quindi non riproducibilità

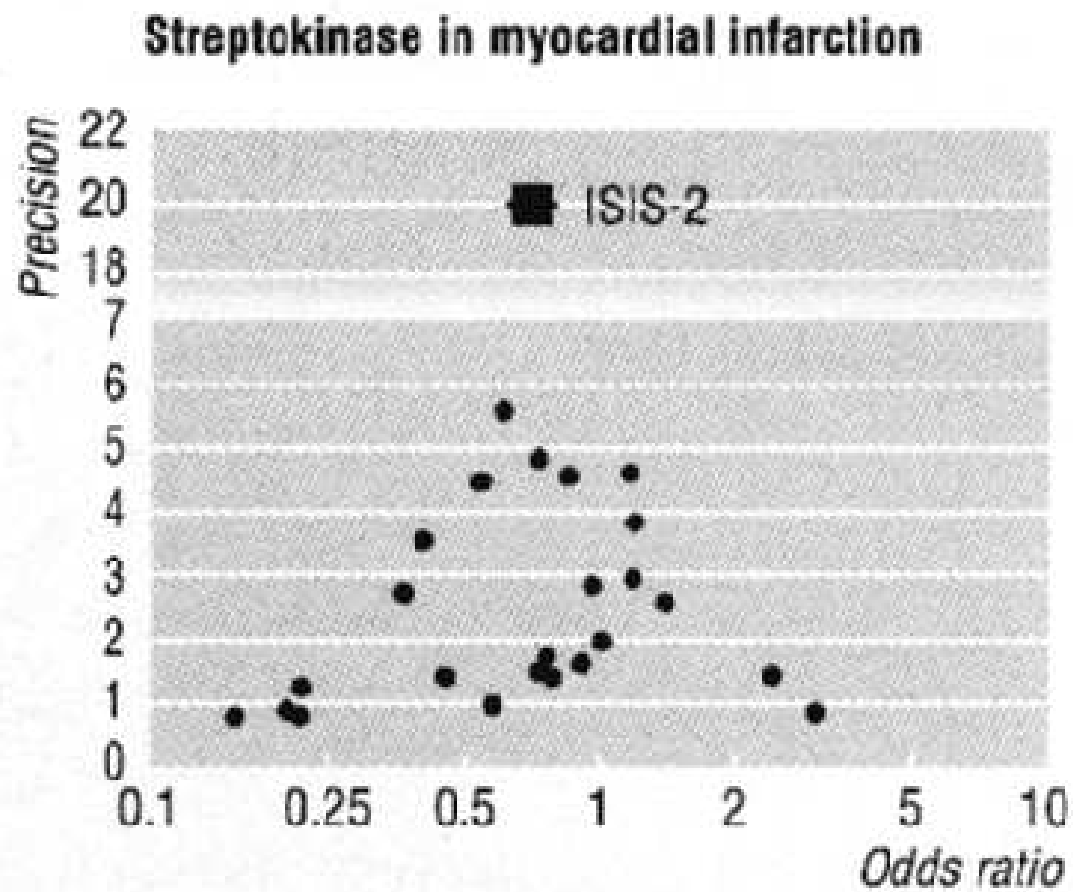
## *Publication bias (I)*

- Def: differential probability of publication of *positive (expected)* results compared to *negative* ones
- It causes a bias (usually an increase in RR) in the estimated means of the results
  - *funnel-plot* can identify it
  - *systematic reviews* are able to manage it

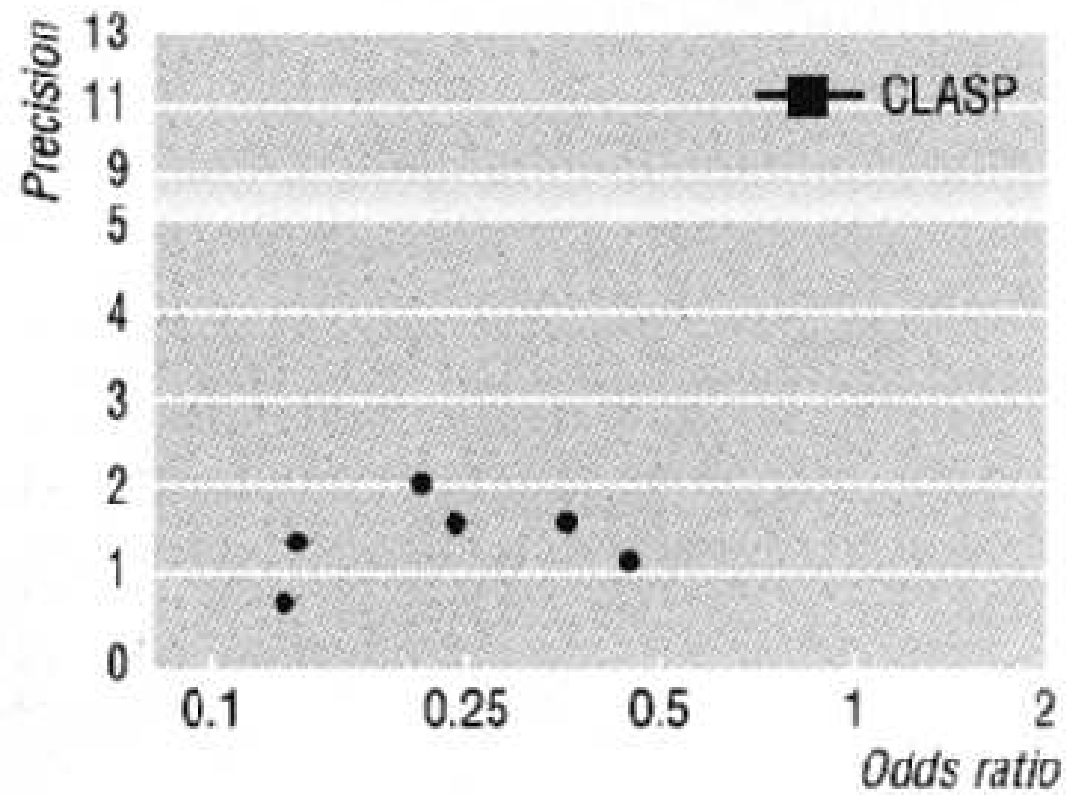
# *Publication bias (II)*



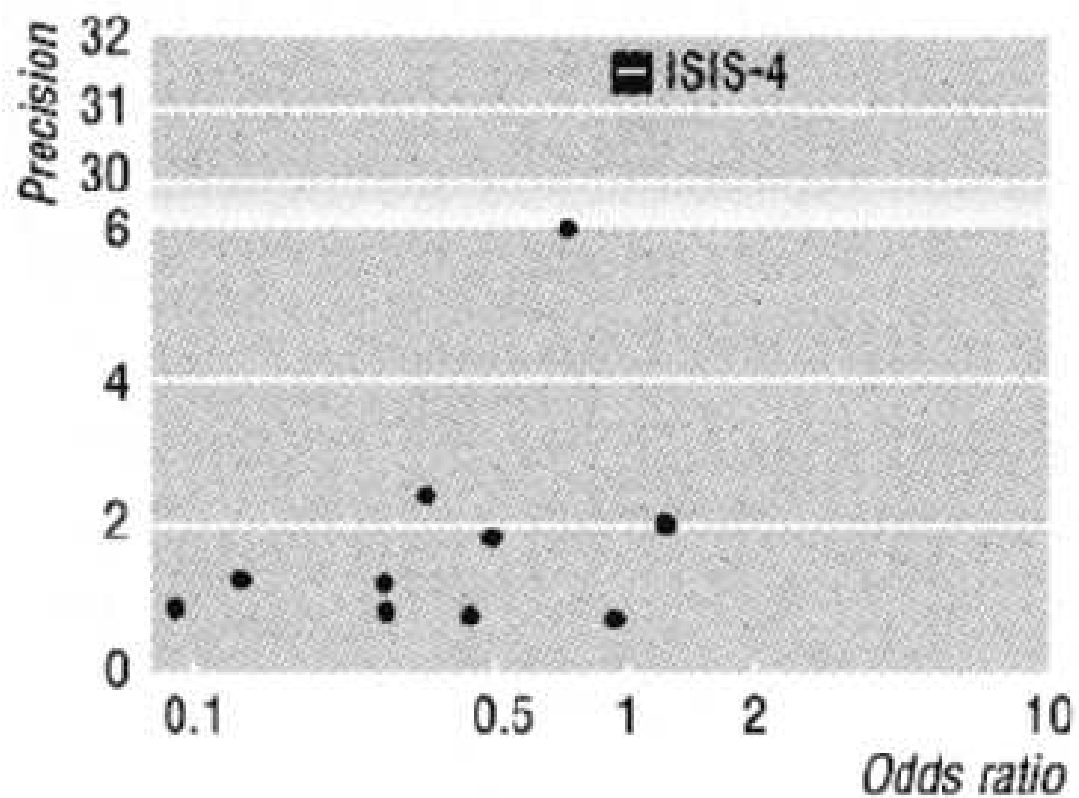
# *Funnel-plot for detection of publication bias*



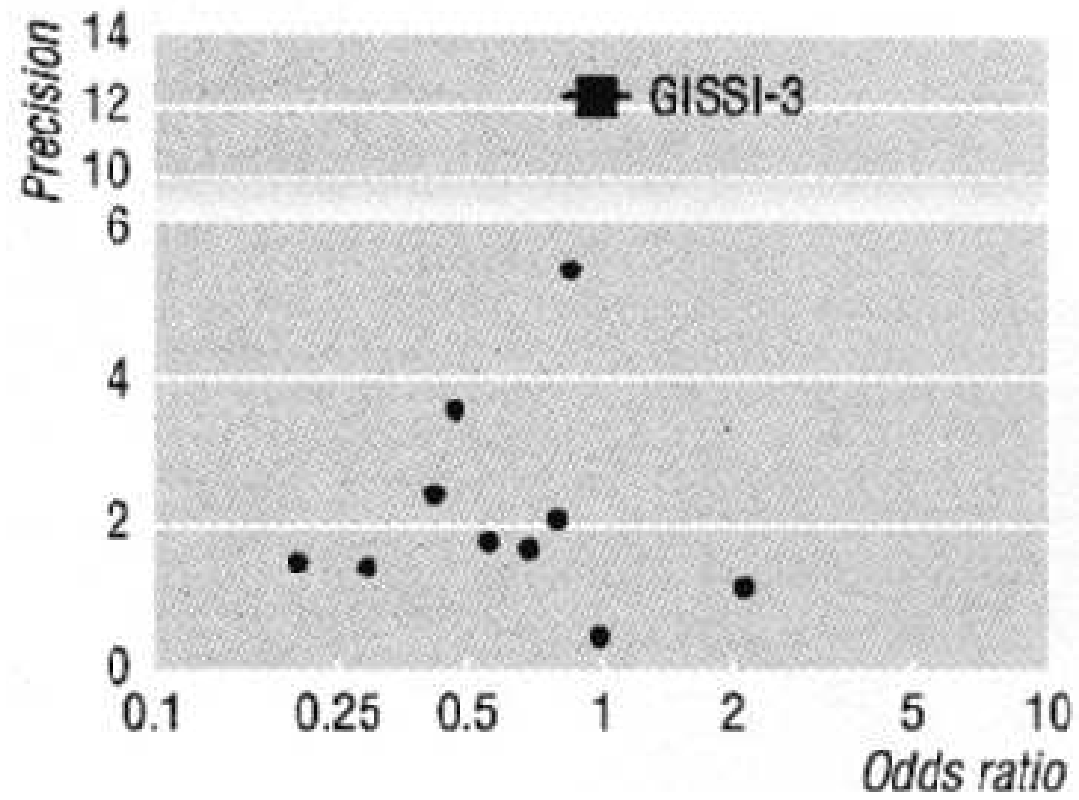
### Aspirin for prevention of pre-eclampsia



### Magnesium in myocardial infarction

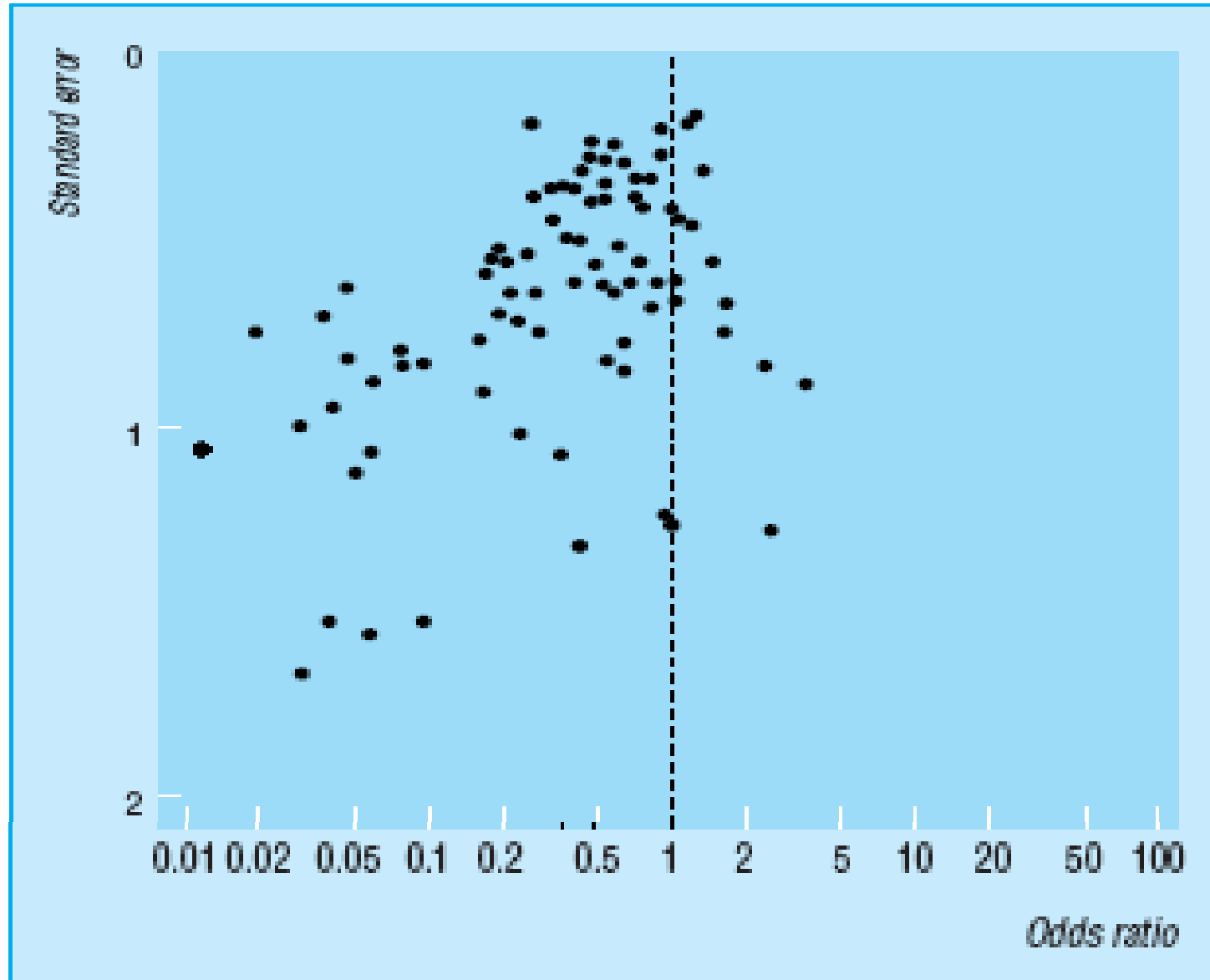


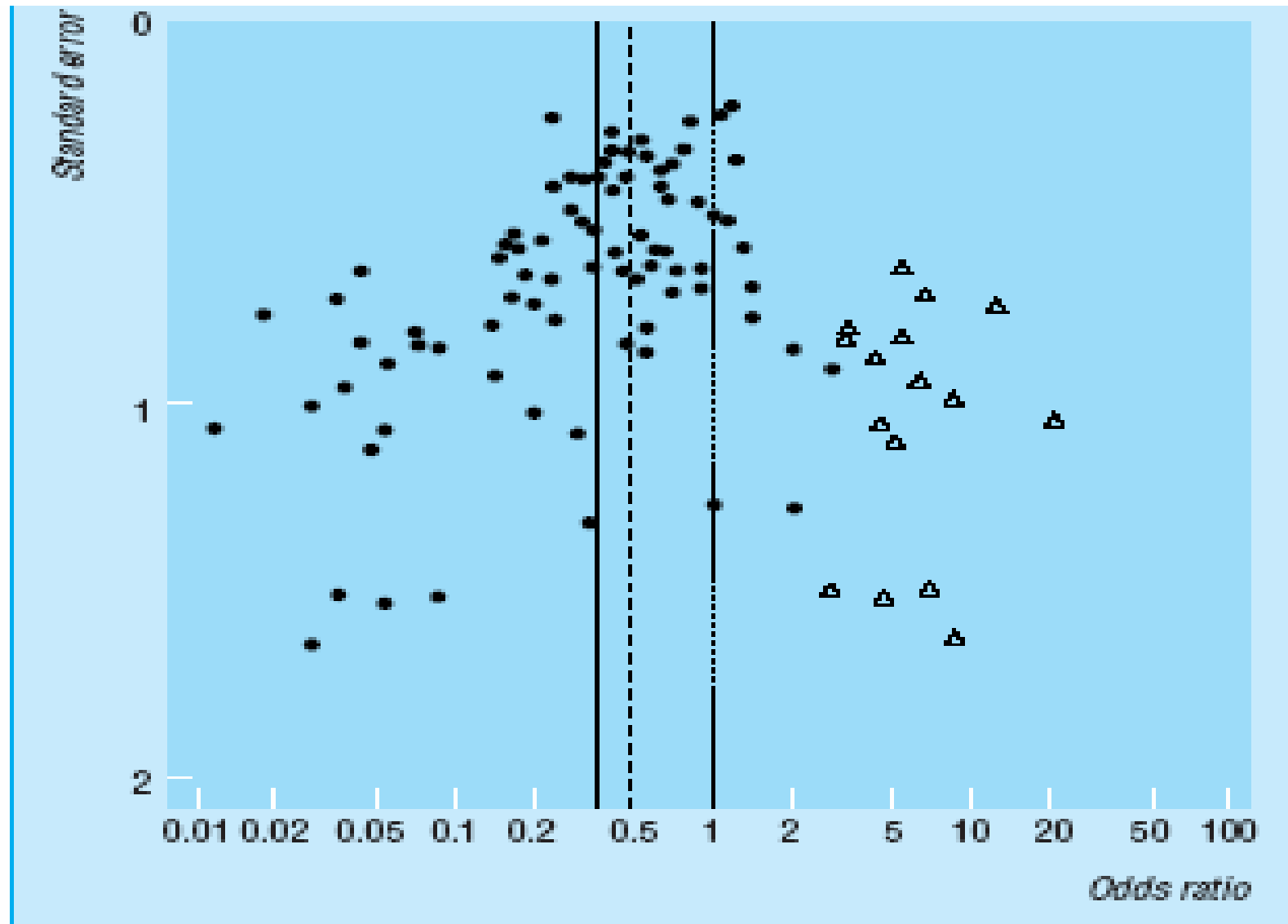
### Nitrates in myocardial infarction





## *Metanalisi sulla omeopatia (Lancet 2005)*





**Fig 3** Asymmetrical funnel plot of 89 randomised controlled trials comparing homoeopathic medicine with placebo identified by Linde et al<sup>28</sup> (top) and application of the "trim and fill" method (bottom).

# *Il controllo del Publication Bias*

- Registri di trial
  - In cui ogni nuovo trial viene registrato
  - E può essere rintracciato anche se i suoi risultati non vengono pubblicati
- [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (per gli USA)
  - che contiene anche un guida metodologica agli RCT
  - nel 2004 11000 record in 50 paesi (50% non ancora pubblicati)
  - ma solo il 40% dei trial oncologici dell'industria vs il 90% di quelli finanziati dal pubblico
- [eudract.emea.eu.it](http://eudract.emea.eu.it) (European Clinical Trial Database)
  - nato dalla direttiva 2001/20/EC

# Clinical Trial Registration

## A Statement From the International Committee of Medical Journal Editors

a small proportion of trials. In this Editorial, published simultaneously in all member journals, the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) proposes comprehensive trials registration as a solution to the problem of selective awareness and announces that all 11 ICMJE member journals will adopt a trials-registration policy to promote this goal.

The ICMJE member journals will require, as a condition of consideration for publication, registration in a public trials registry. Trials must register at or before the onset of patient enrollment. This policy applies to any clinical trial starting enrollment after July 1, 2005. For trials that began enrollment prior to this date, the ICMJE member journals will require registration by September 13, 2005, before considering the trial for publication. We speak only for ourselves, but we encourage editors of other biomedical journals to adopt similar policies. For this purpose, the ICMJE defines a clinical trial as any research project that prospectively assigns human subjects to intervention or comparison groups to study the cause-and-effect relationship between a medical intervention and a health outcome. Studies designed for other purposes, such as to study pharmacokinetics or major toxicity (eg, phase 1 trials), would be exempt.



# *Come sintetizzare i risultati di più studi?*

- Rassegna ‘classica’
  - **assenza regole esplicite e condivise** di:
    - strategia di ricerca degli studi
    - criteri di selezione degli studi sulla base della qualità
    - estrazione dei dati
    - sintesi dei dati (di solito qualitativa)
  - rischio di **influenza dell’autore** nella:
    - selezione degli studi
    - valutazione critica
    - sintesi dei risultati
    - interpretazione della sintesi

# *Qualità delle rassegne di letteratura*

Rassegna di 106 rassegne sui rischi del fumo passivo  
(Barnes, 1998)

Table 3.—Relationship Between Article Conclusions and Author Affiliations

Article Conclusion	No. (%) of Reviews	
	Tobacco-Affiliated Authors (n = 31)	Non-Tobacco-Affiliated Authors (n = 75)
Passive smoking harmful	2 (6)	65 (87)
Passive smoking not harmful	29 (94)	10 (13)
Significance	$\chi^2_1 = 60.69; P < .001$	

## *Qualità delle rassegne di letteratura (II)*

Table 4.—Factors Associated With Concluding That Passive Smoking Is Not Harmful to Health: Multiple Logistic Regression Analysis

<b>Factors</b>	<b>Odds Ratio* (95% Confidence Interval)</b>	<b>P Value</b>
Mean quality score (continuous)	1.5 (<0.1-67.5)	.83
Peer review status		
Non-peer reviewed vs peer reviewed	1.3 (0.3-5.4)	.70
Author affiliation		
Tobacco industry vs non-tobacco industry	88.4 (16.4-476.5)	<.001
Topic		
Lung cancer vs multiple health effects	1.6 (0.2-10.3)	.63
Heart disease vs multiple health effects	1.6 (0.2-14.7)	.67
Respiratory disorders vs multiple health effects	1.8 (0.3-11.9)	.56
Other health effects vs multiple health effects	4.6 (0.6-32.8)	.13
Year of publication (continuous)	1.1 (0.9-1.3)	.45

\*Odds ratio corresponds to factors associated with concluding that passive smoking is not harmful.

# *Fumo passivo... continua*

## Papers

---

Environmental tobacco smoke and tobacco related  
mortality in a prospective study of Californians, 1960-98

James E Enstrom, Geoffrey C Kabat

Enstrom BMJ 17 May 2003



**Conclusions** The results do not support a causal relation between environmental tobacco smoke and tobacco related mortality, although they do not rule out a small effect. The association between exposure to environmental tobacco smoke and coronary heart disease and lung cancer may be considerably weaker than generally believed.

Enstrom BMJ 17 May 2003

Funding: The American Cancer Society initiated CPS I in 1959, conducted follow up until 1972, and has maintained the original database. Extended follow up until 1997 was conducted at the University of California at Los Angeles with initial support from the Tobacco-Related Disease Research Program, a University of California research organisation funded by the Proposition 99 cigarette surtax ([www.ucop.edu/srphome/trdrp](http://www.ucop.edu/srphome/trdrp)). After continuing support from the Tobacco-Related Disease Research Program was denied, follow up through 1999 and data analysis were conducted at University of California at Los Angeles with support from the Center for Indoor Air Research, a 1988-99 research organisation that received funding primarily from US tobacco companies.<sup>24</sup>

Competing interests: In recent years JEE has received funds originating from the tobacco industry for his tobacco related epidemiological research because it has been impossible for him to obtain equivalent funds from other sources. GCK never received funds originating from the tobacco industry until last year, when he conducted an epidemiological review for a law firm which has several tobacco companies as clients. He has served as a consultant to the University of California at Los Angeles for this paper. JEE and GCK have no other competing interests. They are both lifelong non-smokers whose primary interest is an accurate determination of the health effects of tobacco.

Enstrom BMJ 17 May 2003

## *Commento # 1*

- Le rassegne classiche non permettono di evitare:
  - il bias da conflitto di interessi
  - il publication bias

## *Come sintetizzare i risultati di più studi?*

- Rassegna sistematica
  - presenta regole esplicite per evitare il **publication bias** e ridurre l'**eterogeneità** :
    - **esaustività della ricerca di studi**
    - sia temporale, che ricerca studi non pubblicati
    - valutazione e scelta degli studi (*critical appraisal*)
    - estrazione dei dati
    - sintesi quantitativa (**metanalisi**)
    - *peer reviewing*
  - la **Collaborazione Cochrane** come modello internazionale

## *Quali disegni di studio?*

- La *Cochrane Collaboration* raccomanda la limitazione delle rassegne sistematiche ai *Studi Randomizzati e Controllati (RCT)*, ma:
  - sempre più sovente si applica questa metodologia agli studi sui fattori di rischio (osservazionali)
  - anche le rassegne di efficacia di interventi cominciano a sentire la necessità di includere studi osservazionali

# *The Cochrane Library*

## Record Counts

<b>Database</b>	<b>Total Records</b>	<b>Comprises</b>
<a href="#">Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR; Cochrane Reviews)</a>	5053	
Complete Reviews		3298
Protocols		1755
<a href="#">Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE; Other Reviews)</a>	6761	
<a href="#">Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; Clinical Trials)</a>	522340	
<a href="#">Cochrane Methodology Register (CMR; Methods Studies)</a>	10008	
<a href="#">Health Technology Assessment Database (HTA; Technology Assessments)</a>	7087	
<a href="#">NHS Economic Evaluation Database (NHS EED; Economic Evaluations)</a>	22731	
Critically Appraised Economic Evaluations		7680
Other Economic Studies: Bibliographic Details		15051
<a href="#">About The Cochrane Collaboration (About; Cochrane Groups)</a>	92	
The Cochrane Collaboration		1
Cochrane Review Groups (CRGs)		51
Fields		15
Methods Groups		12
Centres		12
Possible Cochrane Entities		1

## *Metanalisi: definizione*

E' una *procedura statistica* che mira a :

- effettuare sintesi di studi epidemiologici indipendenti
- produzione stime di effetto (medie pesate) più precise (restringendo gli intervalli di confidenza)

# Introduzione al concetto di media pesata

Esempio: L'esame di chimica farmaceutica è composto da due esami:

- chimica farmaceutica 1
- chimica farmaceutica 2

Risultati degli esami:

- chimica farmaceutica 2 = 30
- chimica farmaceutica 1 = 18

Che voto dare all'esame complessivo ?

Media semplice

$$\text{Voto finale} = \frac{30+18}{2} = 24$$



... si però le due materie non hanno lo stesso grado di difficoltà...

Per studiare tutto il programma di chimica farmaceutica 2 ci si impiega in media 40 giorni mentre per chimica farmaceutica 1 20 giorni

Chimica farmaceutica 2 è due volte più difficile.

... bisognerebbe che la media desse un peso maggiore al voto di chimica farmaceutica 2

## La media pesata

$$\text{Voto finale} = \frac{30 \times 2 + 18 \times 1}{2 + 1} = \frac{78}{3} = 26$$

Voto  
chimica farmaceutica 2

Voto  
chimica farmaceutica 1

Peso  
chimica farmaceutica 2

Peso  
chimica farmaceutica 1

In breve, la media pesata è la somma dei prodotti dei singoli valori per i rispettivi pesi diviso la somma dei pesi

# La media pesata

$$\text{Media pesata} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i w_i}{\sum_{i=1}^n w_i}$$

$x$  è il valore  
 $w$  è il peso

La media è un caso particolare di media pesata.

Le due medie coincidono quando i pesi sono uguali

$$\text{Media} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

# Cosa è una meta-analisi

Rappresenta l'ultimo "step" del processo di revisione sistematica della letteratura

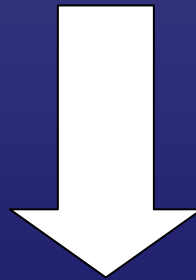
## Definizione

E' una metodologia statistica per combinare i risultati di studi (studi clinici randomizzati) condotti su argomenti analoghi

## Esempio

Domanda: la profilassi antibiotica riduce il rischio di sviluppare infezioni nosocomiali nei pazienti in terapia intensiva?

Processo di revisione sistematica



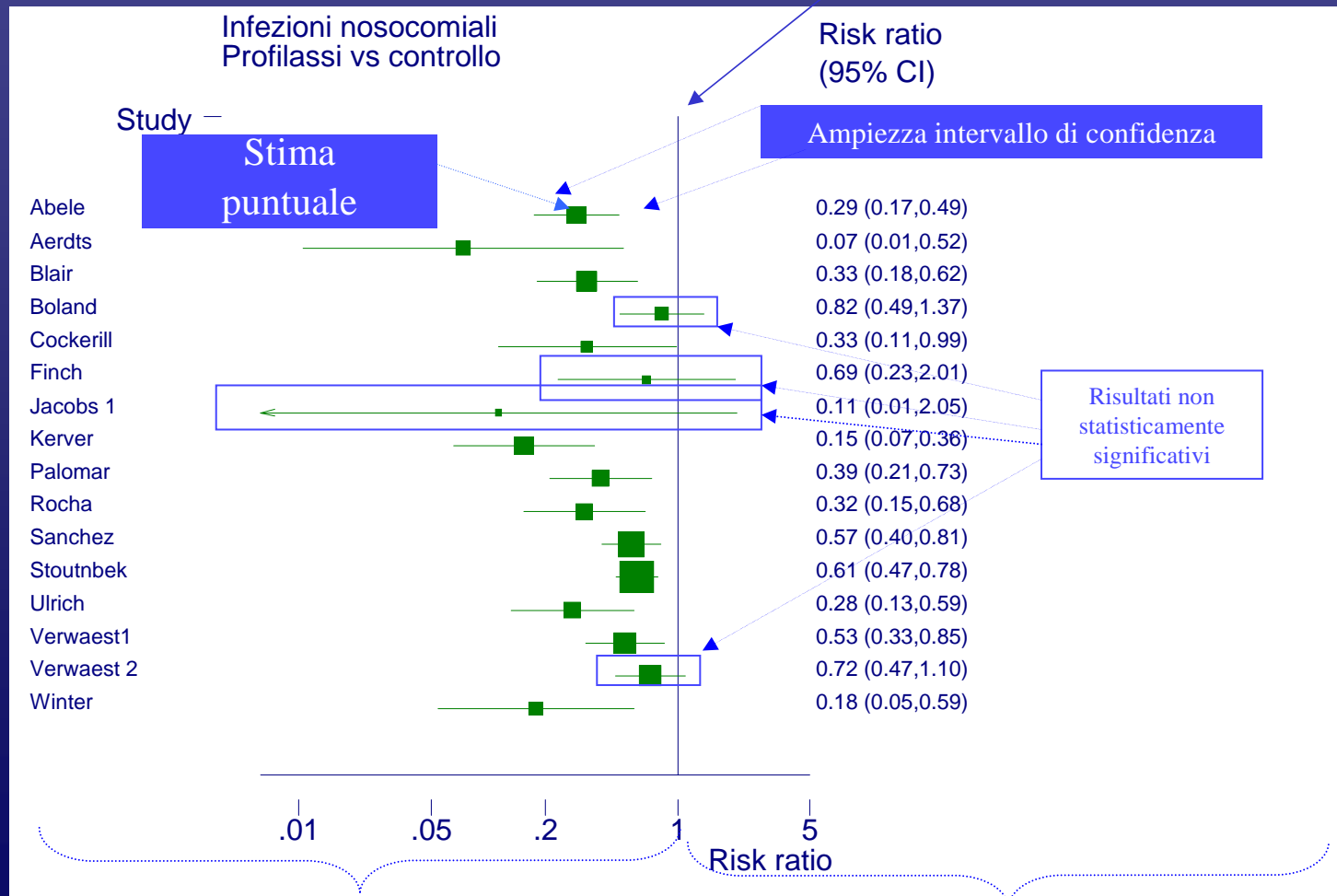
16 studi

Studi	Trattamento Profilassi antibiotica			Controllo			Rischio Relativo 95%CI
	N° pts con infezioni	N° pazienti	Rischio infezioni	N° pts con infezioni	N° pazienti	Rischio infezioni	
1. Abele	13	58	0.22	23	30	0.77	0.29 (0.17, 0.49)
2. Aerdt	1	28	0.04	29	60	0.48	0.07 (0.01, 0.51)
3. Blair	12	161	0.07	38	170	0.22	0.33 (0.18, 0.61)
4. Boland	14	32	0.44	17	32	0.53	0.82 (0.49, 1.37)
5. Cockerill	4	75	0.05	12	75	0.16	0.33 (0.11, 0.99)
6. Finch	4	20	0.2	7	24	0.29	0.69 (0.23, 2.01)
7. Jacobs	0	45	0	4	46	0.09	0.11 (0.01, 2.04)
8. Kerver	5	49	0.1	31	47	0.66	0.15 (0.7, 0.36)
9. Palomar	10	50	0.2	25	49	0.51	0.39 (0.21, 0.73)
10. Rocha	7	47	0.15	25	54	0.46	0.32 (0.15, 0.68)
11. Sanchez	32	131	0.24	60	140	0.43	0.57 (0.40, 0.81)
12. Stoutenbeek	61	202	0.3	99	200	0.5	0.61 (0.47, 0.78)
13. Ulrich	7	55	0.13	26	57	0.46	0.28 (0.13, 0.59)
14. Verwaest1	22	193	0.11	40	185	0.22	0.53 (0.33, 0.85)
15. Verwaest2	31	200	0.16	40	185	0.22	0.72 (0.47, 1.09)
16. Winter	3	91	0.03	17	92	0.18	0.18 (0.5, 0.59)

# Studi effettuati su l'uso della profilassi antibiotica in pazienti in terapia intensiva

## Forrest plot

Linea di non differenza



A favore del trattamento

A favore del controllo

## Domanda:

Se i vari studi sono simili rispetto a:

- trattamento
- disegno
- pazienti
- outcome

perché non combinarli ?



## Requisiti per la combinazione degli studi

Più di uno studio che stima l'effetto di un intervento (trattamento, terapia)

Non differenza tra gli studi in termini di pazienti, interventi e altre caratteristiche che possono influenzare gli outcome

Stessa misura di outcome tra studi

Disponibilità dei dati

## *Identificare la presenza di eterogeneità attraverso l'uso del test statistico*

- Esiste un test statistico per valutare se i risultati degli studi considerati sono compatibili con l'ipotesi di omogeneità
- Si calcola una misura di variabilità ( $Q$ ). Questa quantità esprime la distanza tra i risultati degli studi e la loro media
- Valori grandi di  $Q$  suggeriscono eterogeneità (ovvero una variabilità più grande di quella aspettata solo per effetto del caso)
- Quanto deve essere grande  $Q$ ?
- Regola spannometrica: si rifiuta l'ipotesi di omogeneità dei risultati quando  $Q$  è maggiore del numero degli studi (con eventi) meno uno

## *Come leggere il test di eterogeneità*

Heterogeneity chi-squared (Q) = 36.65 (d.f. = 15)  $p = 0.001$

Il risultato è statisticamente significativo ( $p < 0.05$ ).



Si rifiuta l'ipotesi che la variabilità osservata sia casuale

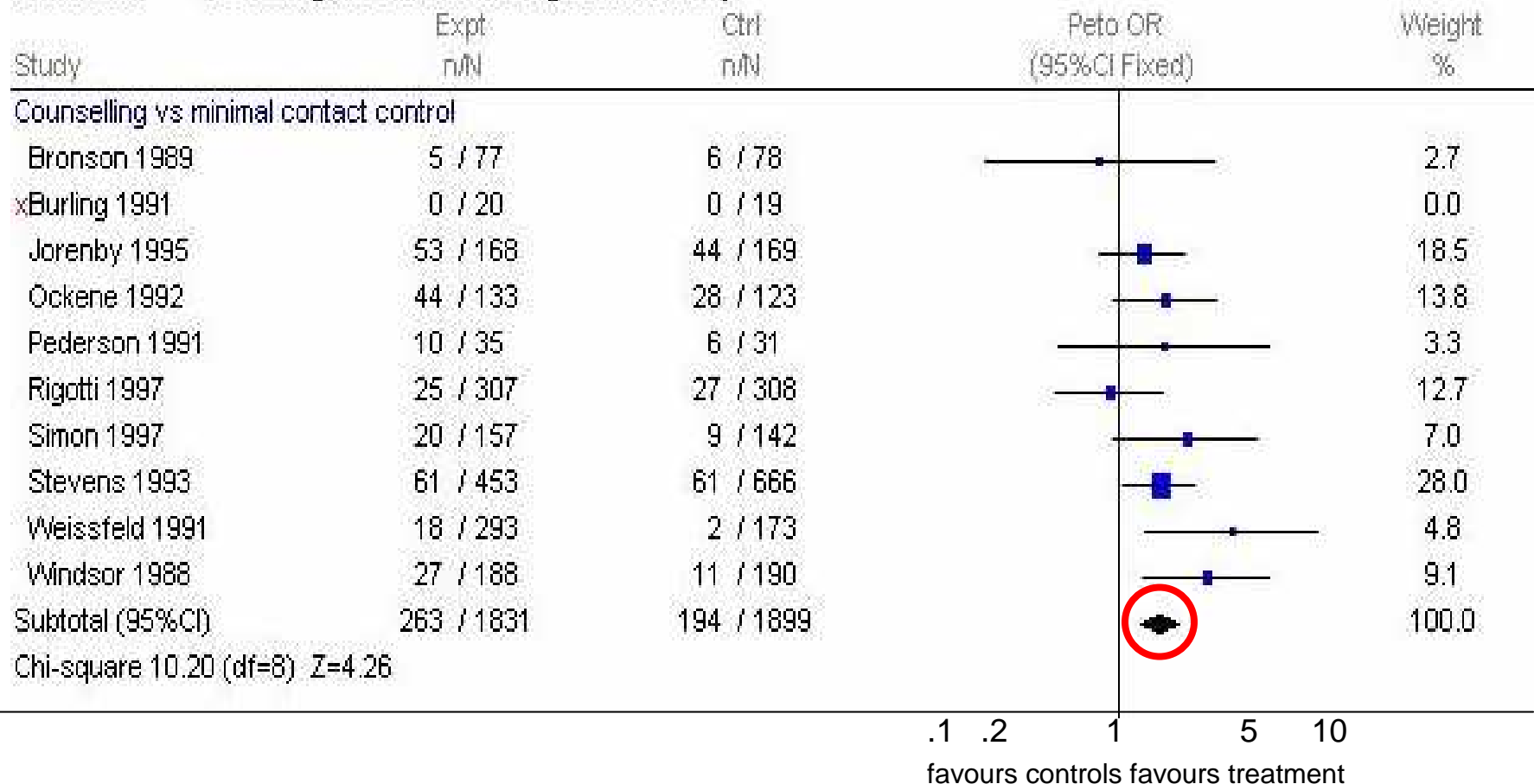


Il test suggerisce che le differenze tra gli studi possono modificare le stime dell'effetto del trattamento

# *Metanalysis on: Individual behavioural counselling for smoking cessation*

**Comparison: Individual counselling compared to comparison intervention**

**Outcome: Smoking cessation at longest follow-up**



# *Metanalisi prognosi IMA*

Mortalità	REF	studio	<i>n</i>	<i>N</i>	Incidenza	<i>IC min</i>	<i>IC max</i>
1 anno	metanalisi	n=4	3744	14010	19.6%	19.0%	20.2%
2 anni	metanalisi	n=2	799	4195	10.8%	9.9%	11.7%
3 anni	metanalisi	n=2	797	3661	21.2%	19.9%	22.5%
4 anni	De Lorgeril 2002	coorte (M)	42	350	12.0%	8.6%	15.4%
5 anni	Frasure-Smith 2002	RCT	236	1334	17.7%	15.6%	19.7%
10 anni	Herlitz 2002	coorte	527	793	66.5%	63.2%	69.7%

*IMA*

## *Commento # 2*

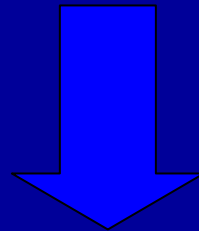
- Se non vengono considerate le fonti di bias degli studi originale...
- Le rassegne sistematiche possono solo produrre *tight confidence intervals around spurious results.*

## *L'eterogeneità*

- Diversità clinica/eterogeneità
  - Formulazione, interventi, dose, durata della terapia
- Diversità metodologica/eterogeneità
  - cecità nell'assegnazione dei pazienti al trattamento
  - qualità dello studio
- Eterogeneità statistica
  - La variabilità dei risultati è compatibile con la variazione casuale intorno all'effetto combinato del trattamento?

## *L'eterogeneità statistica*

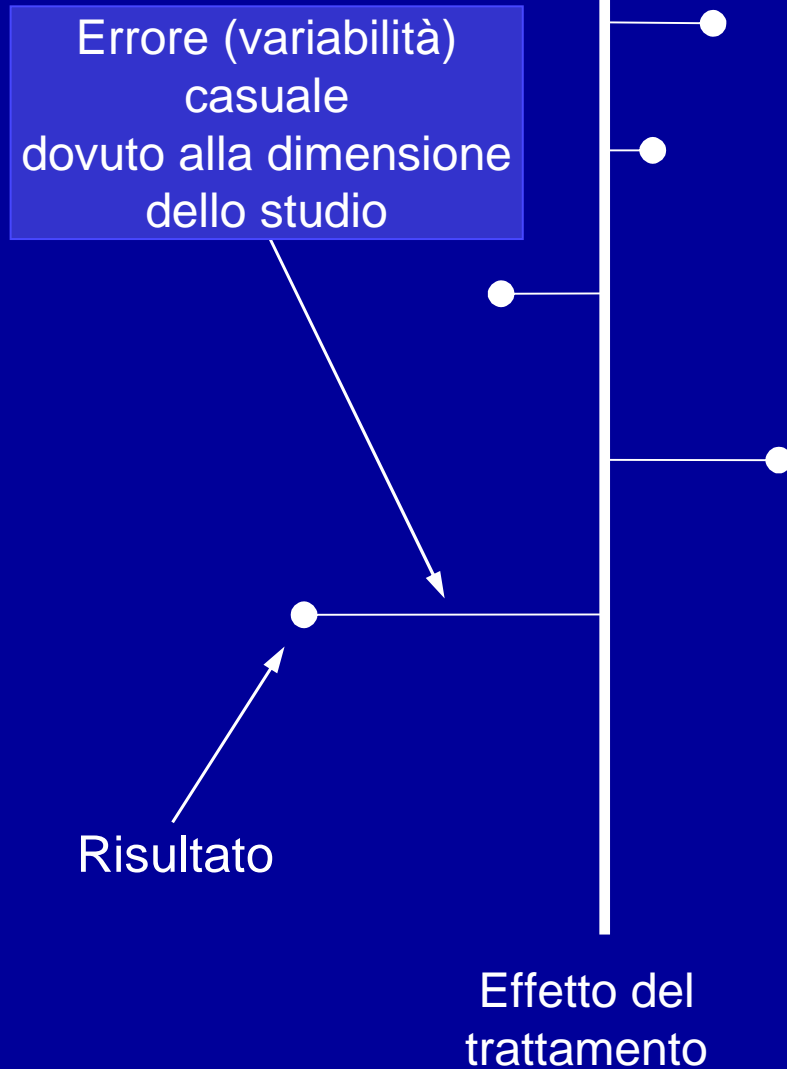
Eccessiva variazione dei risultati degli studi



Variabilità dell'effetto del trattamento nei vari studi superiore a quella aspettata per il solo effetto del caso



## *Omogeneità statistica*



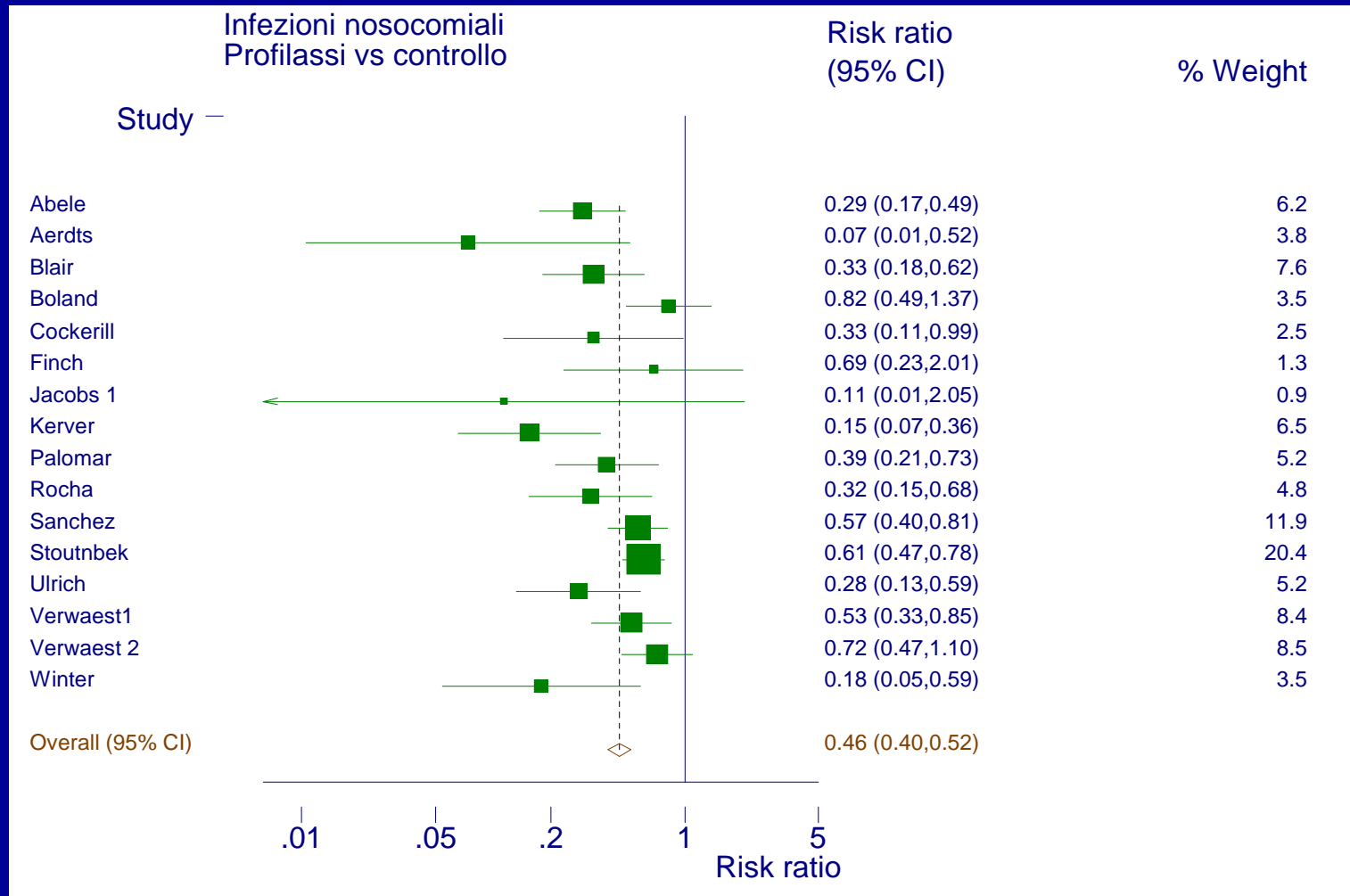
- Tutti gli studi valutano lo stesso effetto del trattamento
- *i.e.* se tutti gli studi fossero di grandi dimensioni si otterrebbero gli stessi risultati

## *Identificare l'eterogeneità graficamente*

- Se gli studi sono simili ci si aspetta che gli intervalli di confidenza si sovrappongano
- L'eterogeneità statistica si manifesta nella mancanza di sovrapposizione degli intervalli di confidenza
- Oppure in presenza di risultati anomali

# Identificare l'eterogeneità statisticamente

## Il test per l'eterogeneità del chi-quadro



Heterogeneity chi-squared (Q) = 36.65 (d.f. = 15) p = 0.001

# *Eterogeneità*

Def: differenze nelle stime degli effetti di studi che mirano a misurare la **stessa relazione di occorrenza**

- e che possono essere controllate da rassegne sistematiche accurate



# *Fonti di eterogeneità (I)*

1. Errore casuale

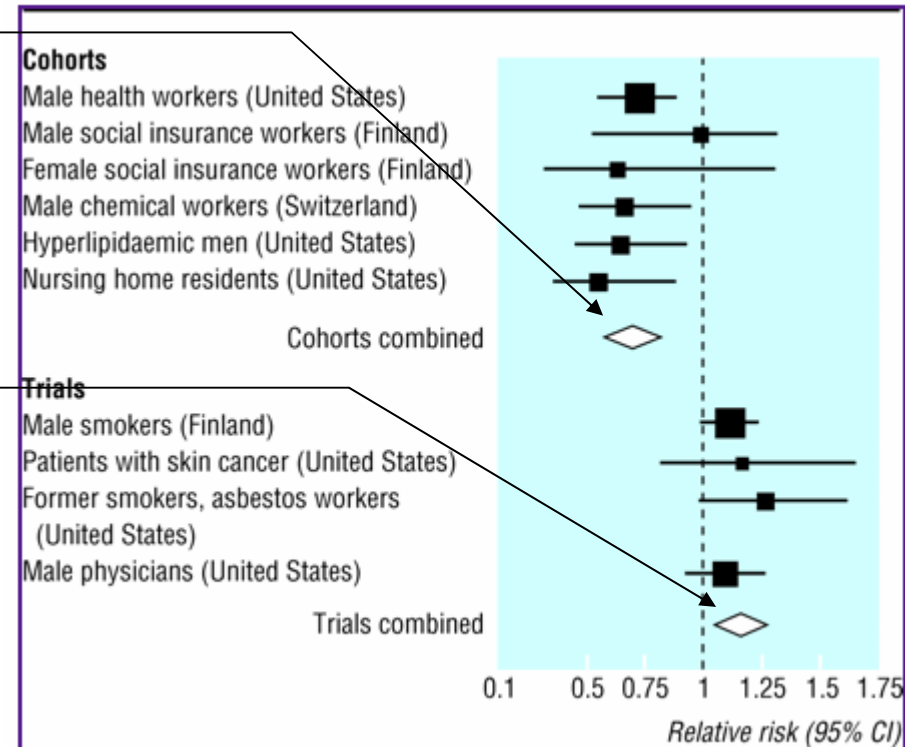
2. Errori sistematici

- confondimento (cause alternative dell'evento in studio statisticamente associate al determinante in studio)

# *The case of the $\beta$ -carotene*

$\beta$ -carotene intake shows considerable benefit in the prevention of cardiovascular mortality, in cohort studies

... but not in RCTs, showing an increase risk of death

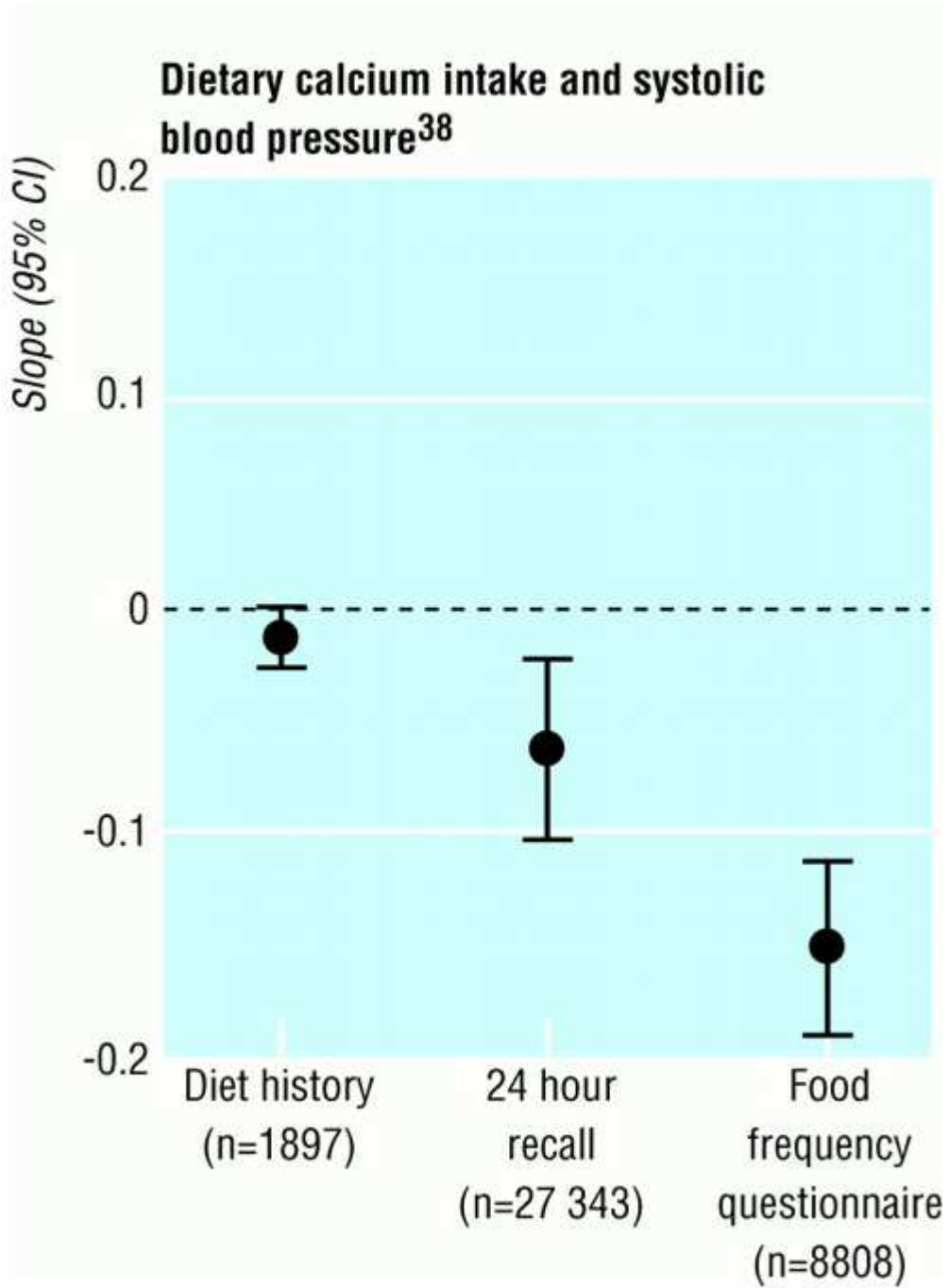


## *Fonti di eterogeneità (II)*

### 1. Errore casuale

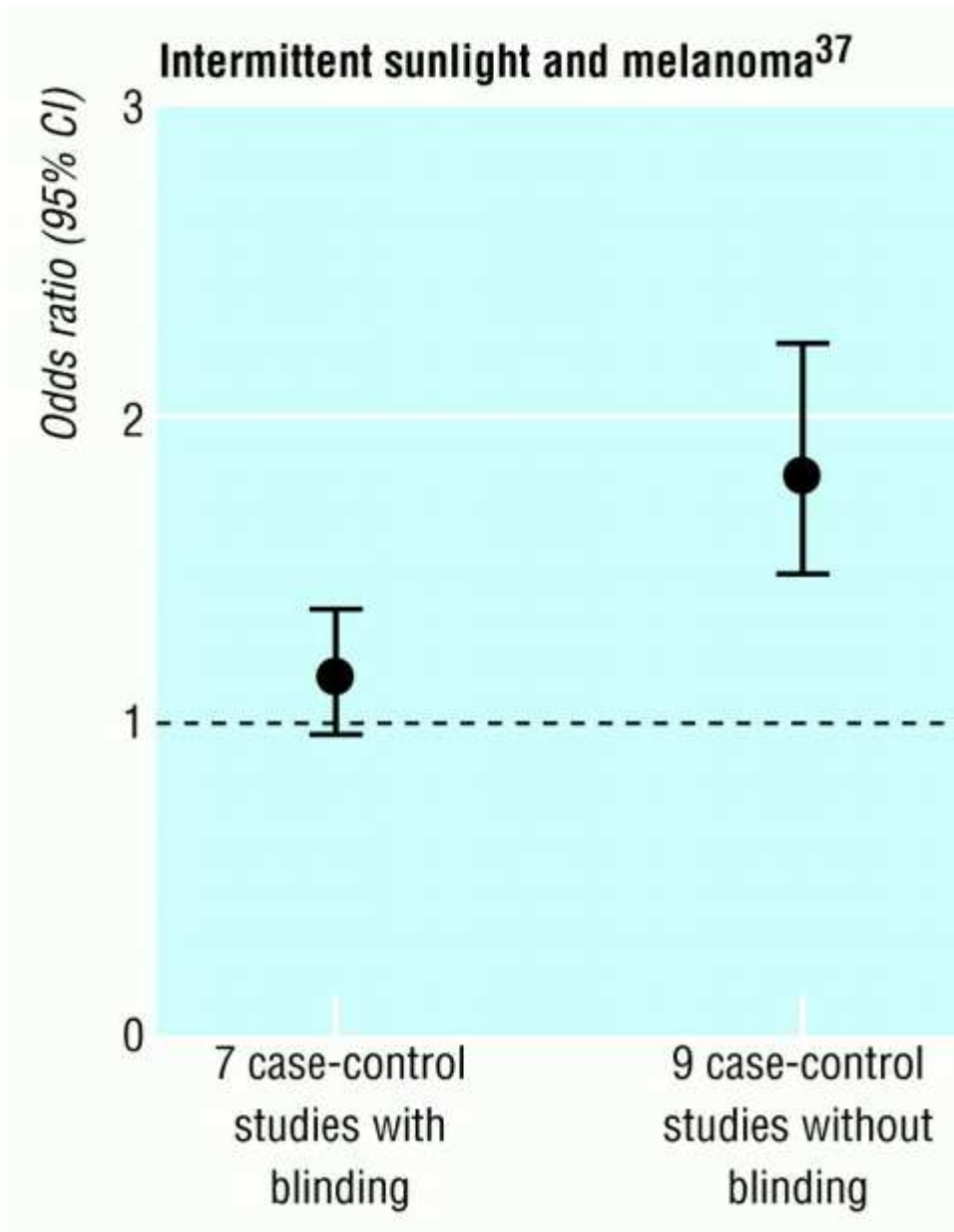
### 2. Errori sistematici

- confondimento (cause alternative dell'evento in studio statisticamente associate al determinante in studio)
- Detection bias (misclassificazione del determinante o dell'evento in studio)



*Accuratezza?*





*Interview  
bias?*

# *Fonti di eterogeneità (III)*

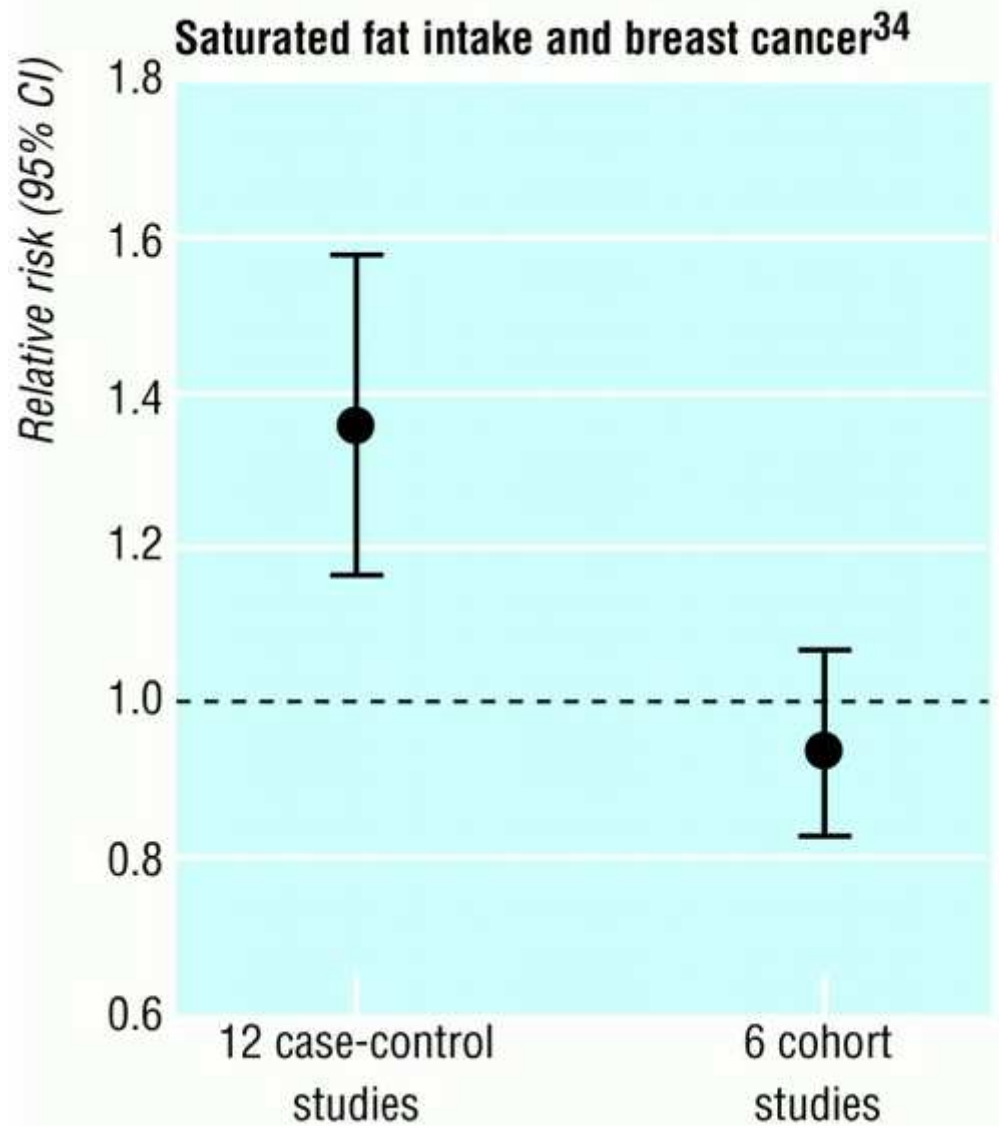
## 1. Errore casuale

## 2. Errori sistematici

- confondimento (cause alternative dell'evento in studio statisticamente associate al determinante in studio)
- Detection bias (misclassificazione del determinante o dell'evento in studio)
- disegno dello studio (caso-control vs coorte)

## *Study design (II)*

Characteristic	Case-control	Cohort
Frequency of events under study	rare	frequent
Frequency of determinants	frequent	rare
Number of events	1	>1
Number of determinants	>1	1
Accuracy of the event definition	high	poor (usually)
Accuracy of the exposure definition	poor (self reported)	high
Time	short	long
Costs	low	High
Possibility to manipulate exposition	n	y



# *Misure epidemiologiche*

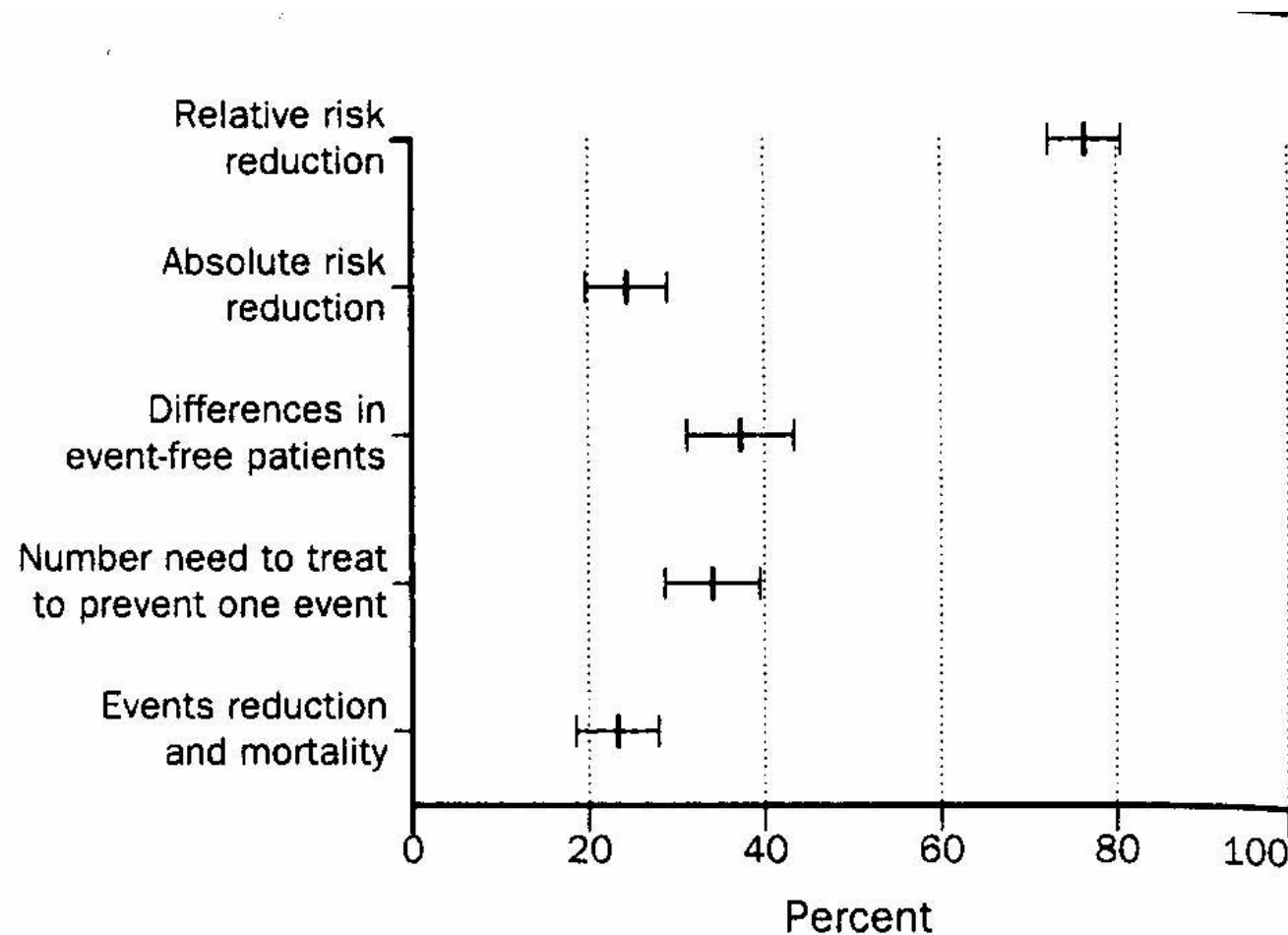


Figure: **Physicians' agreement to prescribe the drug when data are reported in different terms**

Means and 95 percent confidence intervals.

Bobbio, Lancet, 1994

## *Cosa fare in caso di eterogeneità statistica*

Due approcci:

- Analisi per sottogruppi
- Stima dell'effetto del trattamento con il modello ad effetti casuali

## *Analisi per sottogruppi*

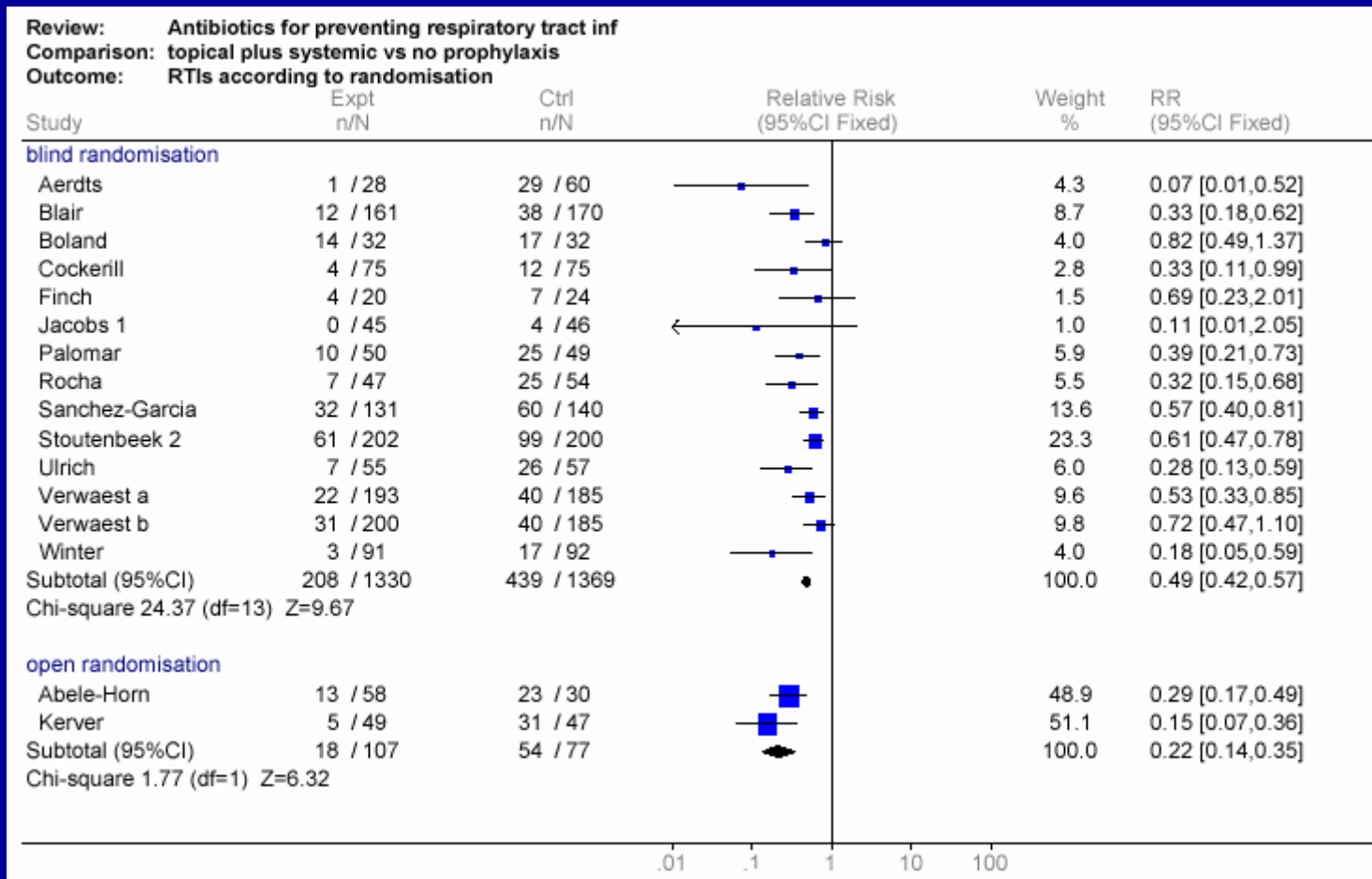
- Suddividere gli studi in base ad alcune caratteristiche **prespecificate** nel protocollo
- Effettuare meta-analisi in ogni gruppo formato
  - allo scopo di ridurre l'eterogeneità all'interno di ogni gruppo
- Attenzione: tale approccio può fornire delle conclusioni spurie se non utilizzato con cautela

## *Per riassumere... sull' eterogeneità*

- L'eccesso di eterogeneità dovrebbe essere controllato in sede di stesura del protocollo della revisione sistematica
- In presenza di eterogeneità:
  - ricerca delle possibile cause (predefinite nel protocollo)
  - utilizzo del modello ad effetti random



# Esempio di analisi per sottogruppi

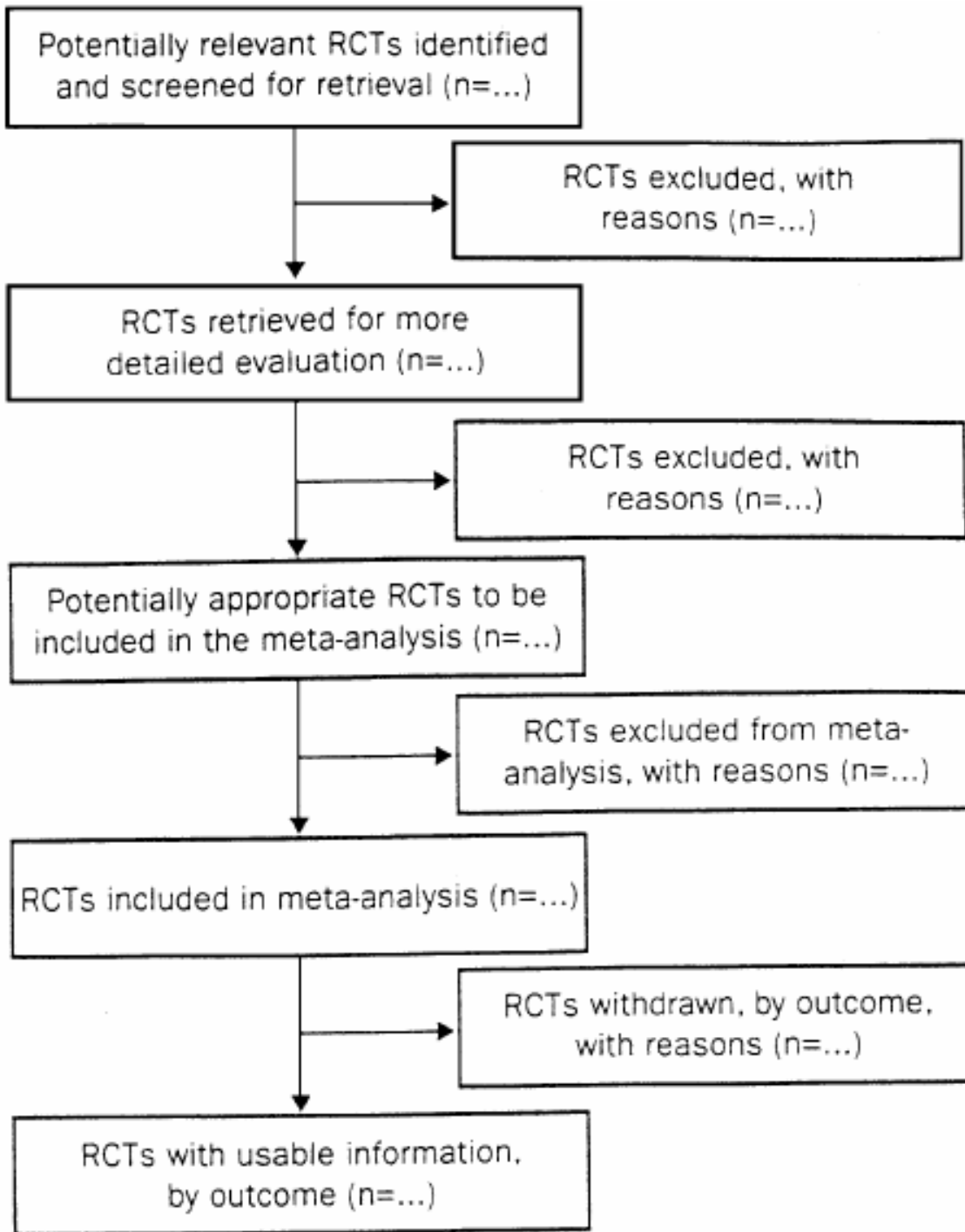


## *The QUORUM statement*

- Moher D et al. Improving the Quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUORUM statement. Lancet 1999; 354: 1896-1900

# Quorum Statement

## Quality of Reporting of Metanalysis





*Ministero della Salute*

DIREZIONE GENERALE PER LA VALUTAZIONE  
DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

1

NUMERO

ANNO 2001

# clinical evidence

## edizione italiana

UNA SINTESI  
DELLE MIGLIORI  
PROVE DI EFFICACIA

clinical  
evidence  
edizione italiana

# *CLINICAL EVIDENCE*

## *Come è nata l'idea?*

- Nel 1995 il Department of Health inglese ha commissionato al British Medical Journal la realizzazione di un “prontuario sull’efficacia degli interventi sanitari”.  
Nasce così l’idea di Clinical Evidence (CE)
- Nel 1998 viene pubblicata la prima edizione di CE.  
La pubblicazione viene aggiornata ogni 6 mesi e ogni nuovo numero contiene circa 10 nuovi capitoli,  
con l’aggiornamento di tutti i precedenti

# *CLINICAL EVIDENCE*

## *Come è nata l'idea? (2)*

- Oggi esistono una versione cartacea e una in CD ROM, aggiornate ogni 6 mesi, e una versione online che viene aggiornata con ritmi più rapidi
- Sono state realizzate traduzioni di CE in francese, in tedesco e in giapponese, stampate da editori commerciali
- **L'edizione italiana è *la sola* distribuita gratuitamente a medici e operatori sanitari per iniziativa del SSN**

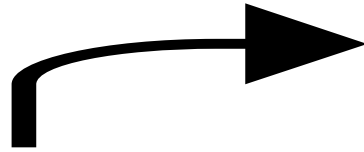
## *Il contenuto dei capitoli di CLINICAL EVIDENCE*

- Presentazione dei quesiti clinici
- Riassunto dei messaggi chiave (su effetto, beneficio e rischio) secondo una classificazione standardizzata
- Dati di incidenza, prevalenza, prognosi
- Presentazione e discussione dettagliata dei dati disponibili  
per i singoli quesiti con esplicitazione dei benefici e dei rischi di ogni intervento

# Scompenso cardiaco



Quesiti  
clinici

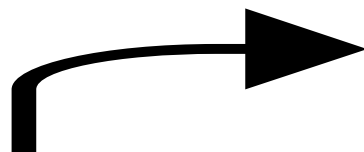


QUESITI CLINICI	
Trattamenti non farmacologici per lo scompenso cardiaco	33
Trattamenti farmacologici e invasivi per lo scompenso cardiaco	35
ACE inibitori nei soggetti ad alto rischio di scompenso cardiaco	44
INTERVENTI	
<b>Utili</b>	
• ACE inibitori	35
• Digossina (migliora la morbilità nei soggetti che già ricevono diuretici e ACE inibitori)	38
• Betabloccanti	40
• Spironolattone nello scompenso cardiaco grave	42
<b>Probabilmente utili</b>	
• Interventi multidisciplinari	33
• Esercizio fisico	34
• Antagonisti dei recettori dell'angiotensina II	37
• Amiodarone	43
• Defibrillatori cardiaci impiantabili	44
<b>DI utilità discutibile</b>	
• Calcioantagonisti	41
<b>Probabilmente inutili o dannosi</b>	
• Inotropi positivi (non digitalici)	39
• Farmaci antiaritmici (a parte l'amiodarone)	44
<b>Glossario</b>	46
<b>Discussi nei prossimi aggiornamenti</b>	
Aspirina • Anticoagulanti • Vasodilatatori • Rivascolarizzazione cardiaca • Modificazione dei fattori di rischio ateromascico • Trattamento della disfunzione diastolica	

Classificazio  
ne  
standardizzat  
a  
degli  
interventi



Messaggi  
chiave



**➔ Messaggi chiave**

**■ Trattamenti non farmacologici**

- Abbiamo trovato dati contraddittori per quanto riguarda gli interventi multidisciplinari. Da una revisione sistematica di studi controllati e randomizzati è emerso che l'approccio multidisciplinare caratterizzato da raccomandazioni dietetiche, terapia di sostegno e programmi educativi riduce i ricoveri ospedalieri, può migliorare la qualità della vita e aumentare le conoscenze dei pazienti. Nella revisione, però, non è stato incluso un ampio studio controllato e randomizzato da cui risultava che l'intervento aumentava la frequenza dei ricoveri.
- Diversi studi controllati e randomizzati hanno dimostrato che la prescrizione dell'esercizio fisico migliorava la capacità funzionale e la qualità della vita e diminuiva la frequenza di eventi cardiaci avversi.

**■ Trattamenti farmacologici e invasivi**

- Da una revisione sistematica e da studi controllati e randomizzati recenti è risultato che nei soggetti con scompenso cardiaco gli ACE inibitori riducono la mortalità, i ricoveri ospedalieri per scompenso cardiaco e gli eventi ischemici. Gli effetti positivi relativi sono simili nei diversi gruppi di soggetti ma quelli assoluti sono maggiori nei soggetti con scompenso cardiaco grave.
- Negli studi controllati e randomizzati non sono state trovate differenze tra gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II e gli ACE inibitori per quanto riguarda gli effetti sulla capacità funzionale e i sintomi ma gli studi erano troppo piccoli per escludere differenze cliniche importanti. Da uno studio controllato e randomizzato è risultato che gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II erano efficaci quanto gli ACE inibitori nel ridurre gli eventi clinici (morte o ricovero ospedaliero).
- Da studi controllati e randomizzati è risultato che i farmaci inotropi positivi migliorano i sintomi ma non riducono la mortalità. Molti dei farmaci inotropi positivi non digitalici possono aumentare la mortalità. Solo la digossina è in grado di migliorare la morbilità nei soggetti che già assumono diuretici e ACE inibitori.
- Da revisioni sistematiche sono emerse prove solide che associando il betabloccante all'ACE inibitore diminuiscono la mortalità e i ricoveri ospedalieri. Dalle revisioni non sono emerse prove altrettanto solide che i betabloccanti migliorino la capacità all'esercizio e riducano tutte le cause di morte.
- Non vi sono prove a favore dell'uso dei calcioantagonisti nello scompenso cardiaco.

# Sintesi iniziale

## QUESITI CLINICI

Trattamenti non farmacologici per lo scompenso cardiaco . . . . .	33
Trattamenti farmacologici e invasivi per lo scompenso cardiaco . . . . .	35
ACE inibitori nei soggetti ad alto rischio di scompenso cardiaco. . . . .	44

## INTERVENTI

### Utili

● ACE inibitori. . . . .	35
● Digossina (migliora la morbilità nei soggetti che già ricevono diuretici e ACE inibitori). . . . .	38
● Betabloccanti . . . . .	40
● Spironolattone nello scompenso cardiaco grave . . . . .	42

### Probabilmente utili

● Interventi multidisciplinari . . . . .	33
● Esercizio fisico . . . . .	34
● Antagonisti dei recettori dell'angiotensina II. . . . .	37
● Amiodarone. . . . .	43

● Defibrillatori cardiaci impiantabili . . . . .	44
--	----

### Di utilità discutibile

● Calcioantagonisti . . . . .	41
-------------------------------	----

### Probabilmente inutili o dannosi

● Inotropi positivi (non digitalici). . . . .	39
● Farmaci antiaritmici (a parte l'amiodarone). . . . .	44

<b>Glossario</b> . . . . .	46
----------------------------	----

### Discussi nei prossimi aggiornamenti

Aspirina • Anticoagulanti • Vasodilatatori • Rivascolarizzazione cardiaca • Modificazione dei fattori di rischio ateromasico •  
Trattamento della disfunzione diastolica

## *Edizione Italiana 2009*

- [www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)
- Limitata ai medici iscritti agli ODM
- Ma forse verrà aperta anche agli studenti di medicina