

Dallo studio ALLHAT allo studio ASCOT

Vi sono reali differenze negli outcome clinici fra le varie categorie di farmaci antipertensivi

Paolo Verdecchia, Fabio Angeli, MariaGrazia Sardone, Roberto Gattobigio*

Struttura Complessa di Cardiologia, Ospedale R. Silvestrini, Perugia;
* Ospedale Beato G. Villa, Città della Pieve.

Come è noto, le linee guida Nord Americane¹ raccomandano i farmaci diuretici di tipo tiazidico (idroclorotiazide, clortalidone, etc) come trattamenti di prima scelta nella “*maggior parte dei pazienti ipertesi*”. Al contrario, le linee guida Europee² considerano le ben note 5 classi principali di farmaci antiipertensivi (diuretici, β -bloccanti, ACE-inibitori, calcio-antagonisti, inibitori diretti dell’angiotensina II) come sostanzialmente equivalenti per l’inizio del trattamento.

Entrambe le linee guida, tuttavia, concordano sulla necessità di dover spesso *combinare varie classi farmacologiche* allo scopo di cercare di raggiungere la normalizzazione dei valori di pressione arteriosa^{1,2}. Entrambe le linee guida, inoltre, concordano su alcune indicazioni obbligate per certe classi di farmaci (esempio: ACE-inibitori, diuretici spartani in caso di scompenso cardiaco associato all’ipertensione, beta-bloccanti in caso di angina pectoris, etc). Infine, entrambe le linee guida concordano sugli obbiettivi pressori da raggiungere (140/90 mmHg negli ipertesi non diabetici, 130/80 mmHg negli ipertesi diabetici).

Lo studio ALLHAT

Indubbiamente, una pietra miliare a sostegno delle raccomandazioni Nord Americane è rappresentato dallo studio *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*³, eseguito su oltre 33.000 pazienti ipertesi con almeno 1 fattore di rischio aggiuntivo.

Nello studio ALLHAT, l’end-point primario (infarto miocardico, morte per cause coronariche) ha mostrato un’incidenza sovrapponibile nei pazienti che iniziavano la terapia con diuretico (clortalidone), ACE-inibitore (lisinopril) e calcio-antagonista (amlodipina). Lo scompenso cardiaco era risultato addirittura meno frequente con il diuretico rispetto ad altri trattamenti.

Gli autori dello studio ALLHAT concludevano che il diuretico è da preferire come farmaco di prima scelta non solo per suo costo inferiore, ma anche per la sua efficacia, analoga o superiore a quella degli altri trattamenti.

In realtà, il protocollo dello studio ALLHAT ha penalizzato, di fatto, i pazienti che iniziavano il trattamento con l’ACE-inibitore obbligandoli, nelle terapie di combinazione, ad associare il β -bloccante (e non, come sarebbe stato più razionale, il

calcio-antagonista oppure il diuretico). Per tale ragioni lo studio ALLHAT è stato aspramente criticato.

Lo Studio ASCOT-BPLA

Sono recentemente comparsi sul *The Lancet*⁴ i risultati dello studio *Anglo-Scandinavian Cardiac outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm* (ASCOT-BPLA) che, apparentemente, contraddicono i risultati di ALLHAT. In sintesi, 19257 pazienti ipertesi di età 40-79 anni e con almeno 3 fattori di rischio aggiuntivi (ipertrofia ventricolare sinistra, altre anomalie elettrocardiografiche, diabete mellito, fumo di sigaretta, arteriopatia periferica, precedente ictus o attacco ischemico transitorio, sesso maschile, età ≥ 55 anni, microalbuminuria o proteinuria, rapporto colesterolemia totale/HDL ≥ 6 , anamnesi familiare di cardiopatia ischemica prematura) sono stati randomizzati ad iniziare un trattamento antiipertensivo con amlodipina oppure con atenololo. In caso di mancata normalizzazione pressoria ($< 140/90$ mmHg nei pazienti non diabetici, $< 130/80$ mmHg nei diabetici) poteva essere aggiunto l'ACE inibitore perindopril nel gruppo amlodipina, ed il diuretico tiazidico bendroflumetazide nel gruppo atenololo.

In pratica, lo studio ASCOT-BPLA ha messo a confronto, nella maggior parte dei pazienti, una *combinazione logica e razionale di farmaci antiipertensivi 'tradizionali'* (β -bloccante e diuretico) con una *combinazione altrettanto logica e razionale di farmaci antiipertensivi 'nuovi'* (calcio-antagonisti ed ACE-inibitori), con amlodipina ed atenololo come farmaci di prima scelta.

Rispetto ai valori iniziali, la pressione arteriosa (PA) sistolica/diastolica è scesa di 2,7/1,9 mmHg di più con i farmaci 'nuovi' rispetto ai farmaci 'tradizionali' (addirittura, al terzo mese di trattamento la PA era scesa di 5,9/2,4 mmHg di più nel gruppo amlodipina rispetto al gruppo atenololo). Al termine dello studio, solo il 15% dei pazienti nel gruppo amlodipina, e l'8% dei pazienti nel gruppo atenololo, erano in trattamento con la monoterapia iniziale. I restanti pazienti erano in trattamento con la combinazione (in media, 2,2 farmaci nel gruppo amlodipina e 2,3 farmaci nel gruppo atenololo). Un completo controllo della PA è stato raggiunto, in media, nel 53% dei pazienti.

Lo studio ASCOT-BPLA è stato prematuramente interrotto dopo un periodo medio di follow-up di 5,5 anni a causa di un eccesso di beneficio nel gruppo farmaci 'nuovi' rispetto al gruppo farmaci 'tradizionali'.

In cosa è consistito il beneficio dei farmaci 'nuovi' su quelli 'tradizionali' nello studio ASCOT-BPLA ? L'end-point primario (somma dei pazienti con infarto miocardico non fatale più morte per cardiopatia ischemica insorti come prima complicanza cardiovascolare) è risultato ridotto del 10%, in misura non significativa ($p=0,11$), nel gruppo amlodipina rispetto al gruppo atenololo.

Tuttavia, numerosi end-points secondari sono risultati sostanzialmente ridotti nel gruppo amlodipina rispetto al gruppo atenololo. Ad esempio, la mortalità per tutte le cause, end-point sicuramente importante, si è ridotta dell'11% ($p=0,02$), la mortalità per cause cardiovascolari del 24% ($p=0,001$), gli eventi cardiovascolari totali del 16% ($p<0,0001$), l'angina instabile del 33% ($p=0,011$), l'ictus cerebrale del 23% ($p=0,0003$) ed il diabete di nuova insorgenza del 30% ($p<0,0001$). Questo beneficio è risultato presente non solo nella popolazione totale dello studio, ma anche in importanti

sottogruppi definiti prima dell'inizio dello studio (diabetici e non diabetici, fumatori e non fumatori, obesi e non obesi, maschi e femmine, etc).

Come mai lo studio è stato sospeso prima che l'end-point primario sia stato raggiunto ?

In effetti, l'end-point primario è risultato ridotto 'solo' del 10% ($p=0,11$) nel gruppo amlodipina rispetto al gruppo atenololo. Gli autori spiegano che la decisione del *Data Safety and Monitoring Board* di interrompere prematuramente lo studio pur in assenza di una riduzione significativa dell'end-point primario è stata motivata dal *beneficio sulla mortalità totale e sui diversi end-point secondari* (vedi sopra). In particolare, se le rivascolarizzazioni coronariche vengono aggiunte all'end-point primario (analisi post-hoc) la differenza tra i 2 gruppi diviene altamente significativa (riduzione del 24% nel gruppo amlodipina, $p=0,0058$). Analogamente, se si escludono gli 'infarti silenti' dal computo dell'end-point primario (end-point secondario pre-definito) il beneficio nel gruppo amlodipina rispetto al gruppo atenololo diviene del 13% ($p=0,0458$).

Come si può spiegare il beneficio nel gruppo amlodipina rispetto al gruppo atenololo ?

La PA sistolica è diminuita di più (2,7 mmHg) nel gruppo amlodipina rispetto al gruppo atenololo (addirittura, di 5,9 mmHg di più nei primi 3 mesi di trattamento). *E' bene chiarire che queste differenze non sono né piccole né ininfluenti in uno studio di queste dimensioni.* Una differenza 'media' di 2,7 mmHg in quasi 10000 pazienti implica una differenza superiore, nell'ordine di 3-6 mmHg o anche di più, nel 50% dei pazienti, e comunque un beneficio, anche se di grado minore, nella maggior parte dei casi restanti. In pazienti caratterizzati da ipertensione arteriosa e ben 3 (o più) fattori di rischio concomitanti, queste differenze non possono non aver condizionato in misura importante le differenze di *outcome*.

Come fa giustamente notare *Jan Staessen*⁵ nel suo Editoriale di accompagnamento, il beneficio nel gruppo amlodipina appare spiegabile dalla maggiore risposta antiipertensiva, sulla base di equazioni sviluppate in precedenti meta-analisi⁵. Ciò non toglie che i farmaci calcio-antagonisti e gli ACE-inibitori possano esplicare un qualche beneficio *aggiuntivo*, i primi sull'ictus cerebrale ed i secondi sull'infarto miocardico, al di là di quanto spiegabile dal solo abbassamento pressorio⁶. Va anche considerata la minore incidenza (-30%) di diabete di nuova insorgenza tra i pazienti randomizzati all'amlodipina rispetto a quelli randomizzati all'atenololo. E' noto che il diabete di nuova insorgenza si accompagna ad un alto rischio di eventi cardiovascolari maggiori⁷. Diuretici e β -bloccanti, come è noto, possono accompagnarsi ad un aumento dei livelli di glicemia attraverso vari meccanismi, tra cui il peggioramento della sensibilità all'insulina.

E' stato calcolato che 1 evento cardiovascolare maggiore imputabile allo sviluppo di diabete di nuova insorgenza può essere evitato per ogni 400 pazienti ipertesi trattati con ACE-inibitori e/o calcio-antagonisti rispetto a diuretici e/o β -bloccanti⁸.

Le conclusioni dello studio ASCOT-BPLA sono applicabili a tutti gli ipertesi ?

Probabilmente no. Lo studio è stato eseguito in una popolazione di pazienti ipertesi ad alto rischio cardiovascolare a causa della concomitanza di almeno 3 fattori di rischio. Come sempre accade in questi studi, la ragione dell'inclusione solo di pazienti ad alto rischio è stata quella di poter accumulare un numero sufficiente di complicanze cardiovascolari nel corso del follow-up da facilitare la dimostrazione di una superiorità, qualora esistente, di un trattamento in studio sul trattamento di confronto.

L'applicabilità dei risultati a quella minoranza di pazienti ipertesi senza fattori di rischio concomitanti può essere problematica.

Quale è il messaggio clinico dello studio ASCOT-BLPA ? Al di là delle obiezioni metodologiche sopra riportate, lo studio ASCOT-BPLA segna un importante passo avanti nella terapia dell'ipertensione arteriosa. Le prossime linee guida sul trattamento dell'ipertensione arteriosa non potranno non prendere in considerazione i risultati di questo studio.

Da un punto di vista pratico, i messaggi sono i seguenti:

- a) Nella maggior parte dei pazienti ipertesi, cioè in quelli con fattori di rischio concomitanti, *l'associazione iniziale tra calcio-antagonisti diidropiridinici ed ACE-inibitori appare preferibile all'associazione tra diuretici e β -bloccanti.*
- b) Non sappiamo fino a che punto i risultati dello studio ASCOT, così come quelli dello studio ALLHAT ovvero della maggior parte dei *mega-trial* finora pubblicati, siano applicabili alla consistente minoranza di pazienti ipertesi senza fattori di rischio concomitanti (circa il 25-30% di tutti gli ipertesi).
- c) *La riduzione della PA resta il principale obiettivo della terapia anti-ipertensiva^{1,2,9}.* Per raggiungere tale obiettivo, diuretici e β -bloccanti, possibilmente a piccole dosi, vanno comunque considerati nei pazienti non ancora controllati dal trattamento iniziale.
- d) ACE-inibitori e calcio-antagonisti sembrano portare benefici aggiuntivi rispetto a quelli dovuti al solo controllo della PA: i primi nella prevenzione dell'infarto, i secondi nella prevenzione dell'ictus cerebrale^{6,10}.
- e) La raccomandazione di impiegare i diuretici tiazidici come farmaci di prima scelta in tutti i pazienti ipertesi ovvero nella maggioranza di questi non appare giustificata secondo i canoni della *Evidence Based Medicine*.

Bibliografia

1. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.
2. European Society of Hypertension/European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21:1011-53
3. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. 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; 288: 2981-2897.
4. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet.* 2005;366:895-906
5. Staessen J, Birkenhager WH. Evidence that new antihypertensive are superior to older drugs. *Lancet.* 2005;366:869-70
6. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, Staessen JA, Porcellati C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension.* 2005; 46: 386-92.
7. Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension.* 2004;43:963-969.
8. Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G, Gattobigio R. Is the Development of Diabetes in Antihypertensive Therapy a Problem ? *J Clin Hypertens.* 2005 (in press).
9. Staessen JA, Wang Ji-Guang Wang, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 1305-1315.
10. Angeli F, Verdecchia P, Reboldi GP, Gattobigio R, Bentivoglio M, Staessen JA, Porcellati C. Calcium channel blockade to prevent stroke in hypertension: a meta-analysis of 13 studies with 103,793 subjects. *Am J Hypertens.* 2004;17:817-22.