

Efficacia dei farmaci antipertensivi: le nuove evidenze dai grandi studi

COSA SI SAPEVA GIÀ SULL'EFFICACIA DELLE TERAPIE ANTIPERTENSIVE

La **prevenzione di eventi cardiovascolari** dipende, oltre che dall'abbassamento pressorio e dal controllo della ipercolesterolemia, anche da meccanismi biochimici specifici per ciascuna classe di antipertensivi.

Nei confronti contro placebo, le prove di efficacia disponibili hanno finora dimostrato che, a parità di abbassamento pressorio (*Lancet* 2000;356:1955-64)

- √ i **tiazidici** e i **beta-bloccanti** riducono mortalità totale, ictus, scompenso e malattia coronarica;
- √ gli **ACE-inibitori** riducono mortalità totale, ictus e malattia coronarica;
- √ i **calcio antagonisti** riducono ictus e - come indicatori combinati - eventi cardiovascolari e mortalità cardiovascolare; non riducono invece malattia coronarica, scompenso e mortalità totale.

IMMAGINE NON DISPONIBILE

Nel **pacchetto informativo n° 1** (disponibile sul sito: www.ceveas.it) erano state presentate due recenti metanalisi di studi controllati randomizzati (*Lancet* 2000;356:1949-54 e 1955-64) che confrontavano direttamente queste classi di farmaci ed evidenziavano una sostanziale equivalenza di efficacia clinica tra diuretici e/o beta-bloccanti e ACE-inibitori nella terapia antipertensiva di prima linea; l'uso di calcio antagonisti risultava invece associato a una maggiore incidenza di scompenso cardiaco, infarto e malattia coronarica e a una minore incidenza di ictus.

INDICE

Studio ALLHAT (JAMA 18 dicembre 2002;288:2981-97)

Clortalidone; amlodipina; doxazosina; lisinopril Ipertesi con almeno un fattore di rischio

Studio ANBP2 (NEJM 13 febbraio 2003;348:583-92)

ACE-inibitori; diuretici Popolazione generale di ipertesi

6-7

Studio LIFE (Lancet 23 marzo 2002;359:995-1010)

Losartan; atenololo Ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra

8-9

Studio PROGRESS (Lancet 29 settembre 2001;358:1033-41)

Perindopril; perindopril + indapamide (vs placebo) Pazienti normo o ipertesi con precedente ictus o TIA

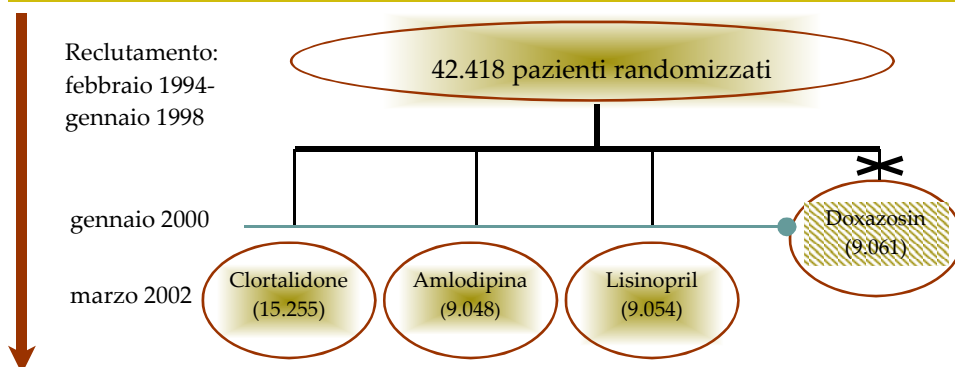
10-11

Confronto tra quattro classi di antipertensivi: lo studio ALLHAT (JAMA 2002;288:2981-97)

CARATTERISTICHE ED OBIETTIVI DELLO STUDIO

È uno studio randomizzato multicentrico in doppio cieco realizzato in Nord America, con l'obiettivo di **verificare se un ACE-inibitore (lisinopril), un calcio antagonista (amlodipina) e un alfa-bloccante (doxazosin) siano più efficaci di un diuretico tiazidico (clortalidone) - come farmaci di prima scelta -** nella prevenzione dei principali esiti cardiovascolari in pazienti ipertesi con almeno un fattore di rischio per eventi coronarici. Lo studio ha coinvolto 42.418 pazienti; l'obiettivo pressorio specifico da raggiungere per ciascun paziente era di 140/90. Una parte dello studio (che potrà essere oggetto di un successivo approfondimento) valuta anche l'efficacia della terapia ipolipemizzante con pravastatina.

Pazienti inclusi	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 42.418 pazienti con ipertensione di stadio I (140-159 / 90-99) o II (160-179 / 100-109); media: 146 / 84 ➤ con almeno uno dei seguenti fattori di rischio: fumo; HDL < 35 mg/dL o altra malattia vascolare aterosclerotica; ipertrofia ventricolare sinistra (da ECG o ecocardiografia); diabete di tipo 2; infarto o ictus pregressi ➤ escludendo i pazienti: con frazione di eiezione < 35%; con scompenso cardiaco già trattato ➤ età > 55 anni (media 67); 53% maschi; 60% bianchi, 35% neri, 5% altre razze 			
Trattamenti a confronto (in "cieco") e dosi	Farmaco	1^a dose	2^a dose*	3^a dose*
	➤ Clortalidone	12,5 mg/die	12,5 mg/die	25 mg/die
	➤ Amlodipina	2,5 mg/die	5 mg/die	10 mg/die
	➤ Lisinopril	10 mg/die	20 mg/die	40 mg/die
	➤ Doxazosin <i>(interrotto nel gennaio 2000)</i>	2 mg/die	4 mg/die	8 mg/die
<small>* nel caso l'obiettivo pressorio non venga raggiunto con la dose precedente</small>				
Eventuale terapia aggiuntiva decisa dal medico (per target pressorio 140/90)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Atenololo (da 25 a 100 mg/die) ➤ Reserpina (da 0,05 a 0,2 mg/die) ➤ Clonidina (da 0,1 a 0,3 mg 2 volte al di) ➤ Idralazina (da 25 a 100 mg 2 volte al di) 	} 2° step		3° step
Durata media	4,9 anni			
Esiti clinici valutati	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Infarto non fatale + malattia coronarica fatale</u> (esito principale) ➤ Mortalità totale ➤ Ictus (fatale e non fatale) ➤ Malattia coronarica, rivascolarizzazione, ricovero per angina ➤ Scompenso cardiaco ➤ Indicatore composito (la somma dei precedenti + malattia vascolare periferica) 			



Risultati dello studio ALLHAT (JAMA 2002;288:2981-97)

LE DIFFERENZE NEGLI ESITI CLINICI TRA I FARMACI STUDIATI

Incidenza di esiti clinici (espressa come tasso % di eventi in 6 anni) nei trattati con clortalidone, amlodipina e lisinopril (in rosso le differenze statisticamente significative; ns = non significativo)

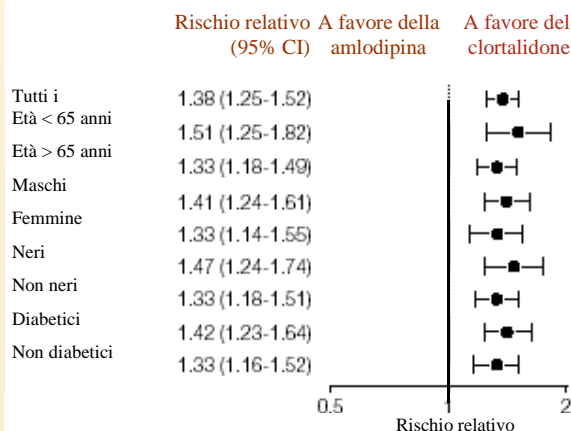
Esito	Farmaco			Differenze % e NNT*			
	Clortalidone (15.255paz.)	Amlodipina (9.048 paz)	Lisinopril (9.054 paz.)	Clortalidone vs amlodipina		Clortalidone vs lisinopril	
				Diff.%	NNT*	Diff.%	NNT*
Infarto non fatale + malattia coronarica fatale	11,5%	11,3%	11,4%	ns	ns	ns	ns
Mortalità totale	17,3%	16,8%	17,2%	ns	ns	ns	ns
Ictus	5,6%	5,4%	6,3%	ns	ns	-0,7%	143
Malattia coronarica, rivascolarizzazione e angina (ricovero)	19,9%	19,9%	20,8%	ns	ns	ns	ns
Indicatore composito	30,9%	32,0%	33,3%	ns	ns	-2,4%	42
Scompenso cardiaco	7,7%	10,2%	8,7%	-2,5%	40	-1,0%	100

*NNT= numero di persone da trattare con clortalidone (rispetto all'altro farmaco) per evitare un evento

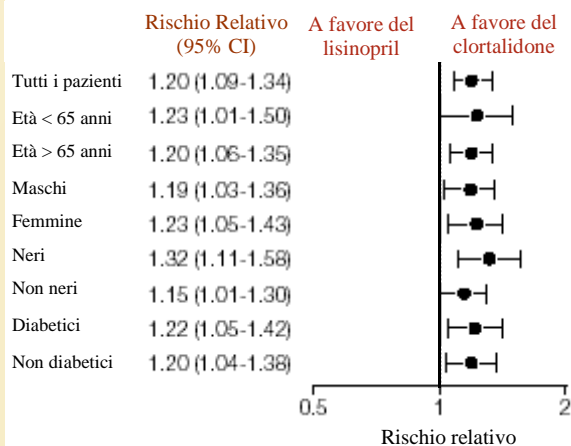
PRINCIPALI RISULTATI

- ✓ L'incidenza di infarto fatale e non fatale (esito principale dello studio) è simile nei pazienti trattati con clortalidone, amlodipina e lisinopril.
- ✓ L'incidenza di **scompenso cardiaco** è **inferiore** nei pazienti trattati con **clortalidone** rispetto a quelli trattati con **amlodipina** o **lisinopril**. La minore incidenza di scompenso si evidenzia anche nei vari sottogruppi di popolazione e **resta favorevole al clortalidone anche nei pazienti diabetici, negli anziani (> 65 anni) e nei pazienti di razza bianca.**
- ✓ L'incidenza di ictus e di malattie cardiovascolari (indicatore composito) è inferiore nei pazienti trattati con clortalidone rispetto a quelli trattati con lisinopril. Non si evidenziano differenze se si considerano solo i pazienti di razza bianca.
- ✓ La mortalità totale è simile nei pazienti trattati con clortalidone, amlodipina o lisinopril
- ✓ La maggiore incidenza di iperglicemia e ipokaliemia nei pazienti trattati con clortalidone è di modesta rilevanza clinica (vedi pag. seguente) e non ha determinato differenze negli esiti clinici. Non sono state osservate fra i tre gruppi differenze nella variazione della colesterolemia.
- ✓ L'abbassamento medio della pressione sistolica è maggiore nei pazienti trattati con clortalidone (di 2 mm Hg vs lisinopril; di 0.8 mm Hg vs amlodipina), mentre l'abbassamento medio della pressione diastolica è maggiore nei pazienti trattati con amlodipina (di 0.8 mm Hg vs clortalidone)

Rischio relativo di **scompenso cardiaco** (95% CI):
trattati con **amlodipina** vs trattati con **clortalidone**



Rischio relativo di **scompenso cardiaco** (95% CI):
trattati con **lisinopril** vs trattati con **clortalidone**



Risultati dello studio ALLHAT (JAMA 2002;288:2981-97)

FREQUENZA DI POLITERAPIE E COMPLIANCE AL TRATTAMENTO (IN 5 ANNI)

	Clort (15.255)	Amlo (9.048)	Lisin (9.054)
% paz. per cui è stato necessario un 2°/3° step di terapia	40,7	39,5	43,0
% paz. che hanno assunto altri farmaci antipertensivi	4,9	8,0	12,7
% paz. trattati per 5 anni con il farmaco assegnato	71,2	72,1	61,2
% paz. trattati per 5 anni con il farmaco assegnato o con un farmaco della stessa classe	80,5	80,4	72,6

✓ In circa la metà dei pazienti la pressione arteriosa è risultata ben controllata in monoterapia

✓ Nel periodo di studio la compliance è stata elevata se si considera il lungo periodo di follow-up.

EFFETTI METABOLICI DEI FARMACI STUDIATI (AL 4° ANNO DI TRATTAMENTO)

	Clort (15.255)	Amlo (9.048)	Lisin (9.054)	Clort vs amlo	Clort vs lisin
				NNH	
Glicemia media in mg/dL	126,3	123,7	121,5		
% paz. con glicemia > 126 mg/dL (e variazione rispetto al baseline)	32,7% (+ 3,8%)	30,5% (+ 1,3%)	28,7% (- 0,7%)	ns	23
Potassiemia media in mEq/L	4,1	4,4	4,5		
% paz. con potassio < 3,5 mEq/L (e variazione rispetto al baseline)	8,5% (+ 5,1%)	1,9% (- 1,5%)	0,8% (- 1,8%)	16	15

✓ **Iperglicemia** (> 126 mg/dL): un caso in più—in 4 anni—ogni 23 pazienti trattati con clortalidone invece che con lisinopril

✓ **Ipokaliemia** (< 3,5 mEq/L): un caso in più—in 4 anni—ogni 15 (16) pazienti trattati con clortalidone invece che con lisinopril (o amlodipina)

✓ Questi effetti metabolici **NON** hanno determinato differenze negli esiti clinici a sfavore dei pazienti trattati con clortalidone

PERCHÉ FU INTERROTTO IL BRACCIO DI TRATTAMENTO CON DOXAZOSIN (JAMA 2000;283:1967-75)

✓ Nel gennaio del 2000, in seguito ad un'analisi "ad interim", il National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) americano decise di interrompere il braccio di trattamento con doxazosin.

✓ La decisione venne presa dopo che fu evidenziata, nei trattati con doxazosin, un'incidenza doppia di ricovero per **scompenso cardiaco** e un tasso di eventi cardiovascolari superiore del 25% (in termini relativi) rispetto ai trattati con clortalidone.

✓ In base a tali risultati, il NHLBI raccomandò inoltre - in un comunicato *ad hoc* - che tutti i pazienti in trattamento con alfa-bloccanti consultassero il loro medico curante per una possibile alternativa terapeutica (www.nhlbi.nih.gov/new/press/mar08-00.htm)

✓ Successive analisi statistiche hanno evidenziato che il **rischio di scompenso** associato al trattamento con doxazosin è di **3,1 volte maggiore** quando questo farmaco è usato in **monoterapia** e di **1,4 volte maggiore** quando è **associato ad altri antipertensivi**. Tale rischio è inoltre **indipendente dal livello di pressione arteriosa raggiunto** (*Ann Intern Med* 2002;137:313-20)

Incidenza di esiti clinici (espressa come tasso % di eventi in 4 anni) nei trattati con clortalidone e doxazosin - i valori statisticamente significativi sono in rosso

ESITI CLINICI	Clortalidone (15.268 pz)	Doxazosin (9067 pz)	Rischio Relativo (95% CI) doxazosin vs clortalidone	Paz. da trattare in 4 anni con doxazosin per avere un evento in più rispetto al clortalidone (NNH)
Infarto del miocardio*	6,3	6,3	1,03 (0,90-1,17)	
Mortalità totale	9,1	9,6	1,03 (0,90-1,15)	
Infarto + rivascolarizzazione coronarica + angina con ricovero	12,0	13,1	1,10 (1,00-1,12)	91
Ictus *	3,6	4,2	1,19 (1,01-1,40)	167
Scompeso cardiaco*	4,5	8,1	2,04 (1,79-2,32)	28
Rivascolarizzazione coronarica	5,2	6,2	1,15 (1,00-1,32)	100
Angina	10,2	11,5	1,16 (1,05-1,27)	77
Vasculopatia arteriosa periferica	2,9	2,9	1,07 (0,88-1,30)	

* Queste diagnosi sono state validate su un campione di pazienti ospedalizzati o deceduti da un gruppo predefinito di revisori clinici

IMMAGINE NON
DISPONIBILE

Studio ALLHAT: riflessioni

Lo studio ALLHAT è la più grande ricerca mai realizzata per valutare l'efficacia di quattro classi di farmaci come terapie antipertensive di prima scelta. Lo studio è stato progettato e gestito nell'ambito di un istituto di ricerca pubblico negli Stati Uniti (National Institutes of Health). Contrariamente agli obiettivi iniziali dichiarati (superiorità di un calcio antagonista, un ACE-inibitore e un alfa-bloccante nei confronti di un tiazidico) lo studio ha dimostrato che:

- ✓ il trattamento con un **diuretico di tipo tiazidico a basse dosi (clortalidone)** è **più efficace** del trattamento con un **calcio antagonista (amlodipina)** o con un **ACE-inibitore (lisinopril)** nel **prevenire lo scompenso cardiaco**. Non sono state evidenziate invece differenze su mortalità complessiva, infarto e ictus tra i farmaci studiati (a parte una maggiore incidenza di ictus nei pazienti di razza nera trattati con lisinopril rispetto a quelli trattati con clortalidone)
- ✓ il trattamento con un **diuretico di tipo tiazidico** è **più efficace** del trattamento con **alfa-bloccanti** nel ridurre il rischio di **scompenso cardiaco** e di **ictus**. Queste differenze hanno condotto, due anni prima del termine dello studio, alla **interruzione del braccio di trattamento con doxazosin**
- ✓ le **differenze relative allo scompenso cardiaco permangono in diversi sottogruppi della popolazione studiata (bianchi, diabetici, anziani)**.

IMMAGINE NON DISPONIBILE

COSA VIENE AGGIUNTO RISPETTO ALLE EVIDENZE PRECEDENTEMENTE DISPONIBILI

- ✓ I risultati dell'ALLHAT, provenienti da un campione molto ampio, confermano i dati già disponibili da metanalisi (*Lancet* 2000;356:1949-54 e 1955-64) sulla maggiore efficacia dei tiazidici rispetto ai calcio-antagonisti nel prevenire lo scompenso cardiaco.
- ✓ Lo studio ALLHAT non conferma invece la superiorità dei calcio antagonisti rispetto ai tiazidici nella prevenzione dell'ictus (suggerita dai risultati di studi effettuati su campioni meno numerosi e dalle metanalisi).

LA PRESCRIZIONE DI ALCUNI FARMACI CARDIOVASCOLARI IN PROVINCIA DI MODENA

Provincia di Modena

	% DDD		% spesa
	2001	2002	2002
Diuretici tiazidici	4,6%	4,3%	1,4%
Calcio antaq. (diidro)	23,0%	21,4%	22,7%
ACE-inibitori	25,8%	26,1%	23,7%
ACE-inibitori + tiazidici	11,8%	11,6%	16,1%
Alfa-bloccanti	2,6%	2,6%	5,0%
Beta-bloccanti	10,1%	10,3%	7,6%
Sartani	6,1%	7,3%	9,1%
Sartani + tiazidici	2,8%	3,9%	6,9%
Altri antipertensivi	13,2%	12,5%	7,5%
Totale	100,0%	100,0%	100,0%

IMPLICAZIONI PER LA PRATICA CLINICA

Sulla base di questi risultati, il **National Heart, Lung & Blood Institute americano conclude che:**

- data la loro **superiorità** nel prevenire uno o più eventi cardiovascolari e il loro **minore costo**, i **diuretici tiazidici** dovrebbero essere utilizzati come **farmaci di prima scelta** nella gran parte dei pazienti ipertesi;
- in particolare, dovrebbe essere considerata una alternativa terapeutica per i pazienti in terapia di prima scelta con alfa-bloccanti;
- dato che molti pazienti ipertesi richiedono più di un farmaco per un efficace controllo della pressione, i diuretici tiazidici dovrebbero essere inseriti - se non controindicati - in ogni regime di trattamento.

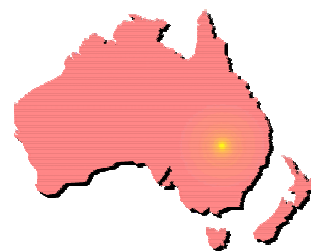
IMMAGINE NON DISPONIBILE

ACE-inibitori vs diuretici nell'ipertensione non complicata: lo studio ANBP2 (Australian National Blood Pressure study group) NEJM 2003;348:583-92

CARATTERISTICHE ED OBIETTIVI DELLO STUDIO

È uno studio randomizzato multicentrico in aperto (medico e paziente sapevano a quale terapia il paziente era stato allocato), con l'obiettivo di **confrontare - come farmaci di prima scelta - ACE-inibitori e diuretici** nella prevenzione dei principali esiti cardiovascolari. Lo studio ha coinvolto 6.083 pazienti ipertesi (> 160/90) reclutati in medicina generale.

Pazienti inclusi	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 6.083 pazienti ipertesi (>160/90; media 168 /91) ✓ selezionati in 1594 ambulatori di medicina generale in Australia ✓ esclusi pazienti con eventi cardiovascolari negli ultimi 6 mesi, ipertensione maligna o cattive condizioni cliniche generali (pericolo di vita) ✓ età 65-84 anni (media 72); 49% maschi; 95% bianchi
Target pressorio	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Sistolica: riduzione di almeno 20 mm Hg, comunque < 160 mm Hg (fino a < 140 mm Hg se la terapia è tollerata) ✓ Diastolica: riduzione di almeno 10 mm Hg, comunque < 90 mm Hg (fino a < 80 mm Hg se la terapia è tollerata)
Trattamenti a confronto (in aperto)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Enalapril o altro ACE-inibitore a scelta del medico (dosi libere) ✓ Idroclorotiazide o altro diuretico a scelta del medico (dosi libere)
Eventuale terapia aggiuntiva per target pressorio	Beta-bloccanti, calcio antagonisti, alfa-bloccanti
Durata mediana	4,1 anni
Principali esiti clinici valutati	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <u>Eventi cardiovascolari totali + mortalità totale</u> (esito primario) ✓ Mortalità totale ✓ Infarto ✓ Scompenso ✓ Ictus



LE DIFFERENZE NEGLI ESITI CLINICI TRA I FARMACI STUDIATI

Incidenza di esiti clinici (espressa come tasso % di eventi all'anno) nei trattati con ACE-inibitori e diuretici

Esito	ACE-inibitori	Diuretici	Diff %	NNT
Eventi cardiovascolari totali e mortalità totale (esito primario)	5,6%	6,0%	-0,4%	250
Primo evento cardiovascolare e mortalità totale	4,2%	4,6%	-0,4%	ns
Mortalità totale	1,6%	1,7%	-0,1%	ns
Infarto	0,5%	0,7%	-0,2%	500
Scompenso	0,6%	0,6%	-	ns
Ictus	0,9%	0,9%	-	ns

Rischio relativo di eventi nei trattati con ACE-inibitori vs diuretici



- ✓ Nella popolazione studiata, i pazienti trattati con ACE-inibitori hanno un minore rischio complessivo di eventi cardiovascolari e morte (indicatore combinato) e un minore rischio di infarto rispetto ai pazienti trattati con diuretici
- ✓ Le differenze osservate si riferiscono unicamente ai pazienti di sesso maschile.
- ✓ In generale, questi risultati si riferiscono a una popolazione con pochi fattori di rischio (vedi pag. seguente), con ipertensione medio-grave (stadio II o superiore) e relativamente anziana (età media 72 anni).

Studi ANBP2 e ALLHAT: differenze e riflessioni generali

CARATTERISTICHE DEGLI STUDI ANBP2 E ALLHAT A CONFRONTO

	ANBP2 (NEJM 2003;348:583-92)	ALLHAT (JAMA 2002;288:2981-97)
N° partecipanti	6.083	42.418
POPOLAZIONE STUDIATA:		
✓ Fattori di rischio	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 62% precedentemente trattati con antipertensivi ✓ 8% malattia coronarica ✓ 7% diabete mellito ✓ 7% fumatori 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 90% precedentemente trattati con antipertensivi ✓ 25% malattia coronarica ✓ 36% diabete mellito ✓ 22% fumatori ✓ <u>I partecipanti dovevano avere almeno uno di questi fattori di rischio (o anche: ipertrofia ventricolare sinistra; ictus pregresso; malattia cardiovascolare aterosclerotica)</u>
✓ Età	65-84 (media 72)	> 55 (media 67)
✓ Livelli e target pressori	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Inclusi i pazienti con ipertensione di stadio II o superiore (media 168/91) ✓ Target pressorio: almeno <160/90 (<140/80 se possibile) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Inclusi i pazienti con ipertensione di stadio I o II (media 146/84) ✓ Target pressorio: <140/90
✓ Pazienti di razza nera	< 5%	35% (fatta analisi per sottogruppi)
"Cecità" nel disegno di studio	Solo nell'analisi dei dati (medico e paziente sapevano a quale terapia il paziente era stato allocato)	In "cieco" sia la somministrazione dei farmaci che l'analisi dei dati
FARMACI A CONFRONTO	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ACE-inibitori a scelta del medico (di preferenza enalapril con flessibilità sulle dosi) ✓ Diuretici a scelta del medico (di preferenza idroclorotiazide con flessibilità sulle dosi) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Clortalidone (12,5-25 mg) ✓ Amlodipina (2,5-10 mg) ✓ Lisinopril (10-40 mg) ✓ Doxazosin (<i>interrotto gen 2000</i>: 2-8 mg)
Altri antipertensivi per raggiungere il target pressorio	Beta-bloccanti, calcio antagonisti o alfa-bloccanti (a scelta del medico)	Atenololo, reserpina o clonidina (a scelta del medico); idralazina (3° step)
Controllo pressorio (differenze tra i farmaci a confronto)	Dopo 5 anni ACE-inibitore e diuretico riducono sistolica e diastolica in misura uguale (di 26/12 mm Hg)	Dopo 5 anni il clortalidone riduce la sistolica di 1,8 mm Hg più del lisinopril (12,3 vs 10,5 mm Hg). La diastolica viene ridotta in misura uguale dai due farmaci (8,6 vs 8,7 mm Hg)
Finanziamento studi	Pubblico e privato (ditta produttrice enalapril)	Pubblico e privato (fornitura farmaci)

STUDI ANBP2 - ALLHAT E PRECEDENTI EVIDENZE: RIFLESSIONI

- ✓ Una metanalisi sui precedenti studi randomizzati che confrontavano ACE-inibitori con diuretici e/o beta-bloccanti (*Lancet 2000;356:1955-64*) aveva evidenziato una sostanziale equivalenza tra queste classi di farmaci sui principali esiti clinici.
- ✓ Gli studi ANBP2 e ALLHAT differiscono per numerosità (6.083 vs 42.418 pazienti) e tipologia delle popolazioni studiate. In particolare, lo studio ALLHAT ha una numerosità di gran lunga superiore rispetto a qualsiasi altro studio sull'efficacia di terapie antipertensive, comprende una popolazione estremamente rappresentativa (con un'ampia gamma di fattori di rischio) e fornisce dati su specifici sottogruppi (bianchi, diabetici, anziani, ecc)
- ✓ La numerosità e le caratteristiche generali delle popolazioni studiate sono elementi da considerare nell'interpretazione delle differenze tra gli studi ANBP2 e ALLHAT e, più in generale, nella scelta della terapia antipertensiva.

Sartani *versus* β -bloccanti nei pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra: lo studio "LIFE" (*Lancet* 2002;359:995-1003 e 1004-10)^{1,2}

CARATTERISTICHE ED OBIETTIVI DELLO STUDIO

È uno studio randomizzato multicentrico in doppio cieco, con l'obiettivo di confrontare l'efficacia di un bloccante dei recettori dell'angiotensina II (**losartan**) e di un beta-bloccante (**atenololo**) nella prevenzione dei principali esiti cardiovascolari, in pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra.

Pazienti inclusi	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 9.193 pazienti ipertesi (160-200 / 95-115 ; media 174 / 98 ➤ con <i>ipertrofia ventricolare sinistra</i> (verificata con ECG); ➤ esclusi pazienti con ipertensione secondaria, ictus o infarto nei precedenti 6 mesi, angina, scompenso, frazione di eiezione < 40% ➤ età 55-80 anni (media 67); 46% maschi;
Trattamento (dosi)	<i>Losartan (50 mg)</i> , con possibilità di aumentare la dose (100 mg) e di aggiungere idroclorotiazide (12,5-25 mg), a seconda dei livelli pressori
Gruppo di controllo	<i>Atenololo (50 mg)</i> , con possibilità di aumentare la dose (100 mg) e di aggiungere idroclorotiazide (12,5-25 mg), a seconda dei livelli pressori
Durata media	4,8 anni
Esiti clinici valutati	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ictus (fatale/non fatale) ➤ Infarto ➤ Mortalità cardiovascolare ➤ End-point composito (somma dei precedenti) ➤ Mortalità totale



LE DIFFERENZE NEGLI ESITI CLINICI TRA I FARMACI STUDIATI

Incidenza % di esiti clinici nei trattati con losartan e atenololo in tutti i pazienti e in due sottogruppi (diabetici/non diabetici - in rosso le differenze statisticamente significative)

Esito clinico	Tutti i pazienti				Pazienti diabetici				Pazienti non diabetici			
	Losartan (n=4605)	Atenololo (n=4588)	Diff. %	NNT*	Losartan (n=586)	Atenololo (n=609)	Diff. %	NNT*	Losartan (n=4019)	Atenololo (n=3979)	Diff. %	NNT*
Ictus	5%	7%	-2%	50	9%	11%	ns	ns	5%	6%	-1%	100
Infarto	4%	4%	ns	ns	7%	8%	ns	ns	4%	3%	ns	ns
Mortalità cardiovascolare	4%	5%	ns	ns	6%	10%	-4%	25	4%	4%	ns	ns
End-point composito	11%	13%	-2%	50	18%	23%	-5%	20	10%	11%	ns	ns
Mortalità totale	8%	9%	ns	ns	11%	17%	-6%	17	8%	8%	ns	ns

*NNT= numero di persone da trattare con losartan (invece che con atenololo) per evitare un evento
ns = statisticamente NON significativo

Sartani *versus* β -bloccanti nello studio "LIFE": riflessioni sui risultati pubblicati

CORRESPONDENCE

IMMAGINE NON DISPONIBILE

Was the LIFE trial independent?

Tre mesi dopo la pubblicazione del LIFE, il Lancet ha pubblicato una serie di lettere che avanzano dubbi sui metodi e sui risultati dello studio stesso, evidenziando alcuni limiti alla trasferibilità delle conclusioni.

È stata particolarmente stigmatizzata la promozione dei risultati attraverso una lettera firmata dal Prof. Bjorn Dahlhof (il responsabile dello studio LIFE) scritta su carta

intestata dell'Università di Goteborg (il centro principale dello studio). In questa lettera, nella quale l'azienda sponsor non era citata, si descriveva lo studio come indipendente da influenze commerciali. Da parte sua, il Prof. Dahlhof ha spiegato di non essere stato informato di essere il firmatario della lettera in questione¹.

ALCUNI DUBBI DALL'ANALISI APPROFONDATA DELLO STUDIO

IMPLICAZIONI PER LA PRATICA CLINICA

✓ **Gli autori non hanno presentato i dati relativi ai pazienti non diabetici.** In questo sottogruppo - di numerosità molto superiore al sottogruppo dei diabetici - losartan e atenololo riducono in misura uguale la mortalità⁴.

✓ Nei pazienti non diabetici con ipertrofia ventricolare sinistra, la terapia basata su losartan è associata a una minore incidenza di diabete e a una minore incidenza di ictus rispetto alla terapia basata su atenololo. La mortalità totale è invece simile nei due gruppi.

✓ **Relativamente pochi pazienti hanno ricevuto solo losartan o atenololo** (11% vs 12%, rispettivamente).

✓ Nei pazienti diabetici con ipertrofia ventricolare sinistra, la terapia basata su losartan è associata a una più bassa mortalità totale e a una più bassa mortalità cardiovascolare rispetto alla terapia basata su atenololo.

✓ I risultati dello studio potrebbero essere difficilmente trasferibili ai pazienti in monoterapia^{5,6}.

✓ **I dati dello studio sono di esclusiva proprietà della azienda sponsor;** ciò non consente la realizzazione di analisi e valutazioni indipendenti partendo dal database originale⁵.

✓ Ulteriori ricerche dovranno meglio chiarire il ruolo dei sartani nella terapia antipertensiva, attraverso ricerche indipendenti nelle quali questi farmaci siano confrontati anche con diuretici e con ACE-inibitori (considerati farmaci di prima istanza nei pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra)

BIBLIOGRAFIA

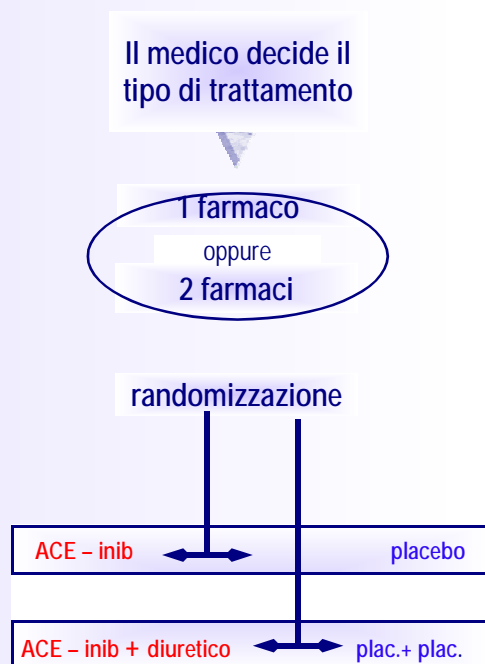
1. Vandenbroucke JP, Dahlhof B. Was the Life trial independent? *Lancet* 2002;360:1171
2. Dahlhof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003
3. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlhof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10
4. Cockcroft JR, Brown MJ. *Lancet* 2002;359:2202
5. *BIF* 2002 (Vol. 6):252-6
6. Wiedermann CJ. *Lancet* 2002;359:2199

Ace-inibitori (perindopril) nella prevenzione secondaria dello stroke: lo studio "PROGRESS" (*Lancet* 2001;358:1033-41)¹

CARATTERISTICHE ED OBIETTIVI DELLO STUDIO

È uno studio randomizzato multicentrico in doppio cieco, con l'obiettivo di verificare l'efficacia di una strategia terapeutica basata sull'uso di un ACE-inibitore (perindopril) - eventualmente associato a un diuretico tiazidico (indapamide) - nella prevenzione secondaria dello stroke, anche in soggetti non ipertesi. Come braccio di controllo era stato utilizzato un placebo.

Pazienti inclusi	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 6.105 pazienti normotesi o ipertesi con PA controllata ➤ con storia pregressa di ictus o TIA nei precedenti 5 anni ➤ senza specifiche indicazioni (es. scompenso) o controindicazioni (es. intolleranza) all'uso di ACE-inibitori ➤ pressione media: 147 / 86 ➤ età media: 64 anni; 70% maschi
Trattamento (dosi)	Perindopril (4 mg) eventualmente associato a indapamide (2,5 mg/die) nei pazienti per i quali veniva deciso un trattamento in associazione – secondo il giudizio del medico sperimentatore)
Gruppo di controllo	Placebo (o doppio placebo - nei pazienti per i quali il medico decideva un trattamento in associazione)
Durata media	➤ 3,9 anni
Esiti clinici valutati	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ictus fatale/non fatale (esito principale) ➤ Eventi vascolari maggiori (ictus + infarto + morte per cause vascolari) ➤ Mortalità totale



PROBLEMI METODOLOGICI NELLO STUDIO PROGRESS

Sono stati evidenziati alcuni importanti problemi metodologici che limitano fortemente la validità dello studio e la trasferibilità dei risultati, così come riportati dagli autori (ACP Journal Club 2002;136:51). In particolare:

- i risultati dello studio PROGRESS rappresentano in realtà la combinazione dei risultati di due differenti studi effettuati su pazienti con caratteristiche e fattori prognostici differenti. Questi due studi prevedevano rispettivamente il confronto tra perindopril e placebo e il confronto tra l'associazione perindopril-indapamide e placebo;
- non sono chiare le caratteristiche dei pazienti inclusi nello studio (ipertesi vs normotesi) e le caratteristiche specifiche dei pazienti sottoposti alla terapia combinata con perindopril e indapamide
- non era stato previsto un braccio di trattamento solo con indapamide, che avrebbe permesso di valutare l'efficacia dell'associazione ACE inibitore-diuretico rispetto al trattamento con il solo diuretico;
- una quota dei pazienti inizialmente selezionati (14%) sono stati esclusi dallo studio perché non avevano tollerato un trattamento a base di perindopril (della durata di 4 settimane: 2 mg per 2 settimane seguiti da 4 mg per altre 2 settimane) per ipotensione o altri effetti collaterali.

IMMAGINE
NON
DISPONIBILE

Ace-inibitori (perindopril) nella prevenzione secondaria dello stroke: riflessioni sui risultati dello studio "PROGRESS"

LE DIFFERENZE NEGLI ESITI CLINICI TRA I TRATTAMENTI STUDIATI

Incidenza % di esiti clinici, nei trattati con perindopril - con o senza indapamide - e placebo (in rosso le differenze statisticamente significative)

	Solo perindopril (n=1281)	Placebo (n=1280)	Diff. %	NNT*
Ictus	12,3%	12,9%	ns	ns
Eventi cardiovascolari maggiori	17,7%	18,5%	ns	ns
	Perindopril + indapamide (n=1770)	Doppio placebo (n=1774)	Diff. %	NNT*
Ictus	8,5%	14,0%	-5,5%	17
Eventi cardiovascolari maggiori	13,0%	21,0%	-7,0%	14
	Trattamento attivo (n=3051)	Placebo (n=3054)	Diff. %	NNT*
Ictus	10,1%	13,8%	3,7%	27
Eventi cardiovascolari maggiori	15,0%	19,8%	4,8%	21

IMMAGINE
NON
DISPONIBILE

Somma dei dati
dei due studi

PRINCIPALI RISULTATI E COMMENTI

- ✓ Il trattamento con il solo perindopril non è più efficace del placebo nel ridurre l'incidenza di ictus ed eventi cardiovascolari maggiori. L'efficacia terapeutica viene dimostrata *solo* nel gruppo che utilizza l'ACE-inibitore in associazione con il diuretico.
- ✓ Il vantaggio dell'associazione perindopril-indapamide potrebbe dipendere dalla presenza del diuretico più che all'associazione stessa. Non è però possibile valutare se il trattamento con il solo diuretico sia di per sé efficace, data l'assenza del relativo braccio di trattamento.
- ✓ La mortalità totale è simile nei pazienti randomizzati al trattamento attivo o al placebo

IMPLICAZIONI PER LA PRATICA CLINICA

- ✓ I risultati dello studio PROGRESS sono di **difficile trasferibilità nella pratica clinica** poiché non sono chiare le caratteristiche specifiche dei pazienti sottoposti alla terapia combinata con perindopril e indapamide (ovvero, i motivi per cui il medico curante optava per l'uso di una terapia combinata).
- ✓ Ulteriori studi dovranno dimostrare:
 1. per quali pazienti esiste un vantaggio nell'utilizzare una terapia combinata ACE inibitore-diuretico (rispetto a una terapia singola con ACE-inibitore) nella prevenzione secondaria dello stroke.
 2. se il vantaggio terapeutico possa essere ottenuto semplicemente con l'utilizzo di un diuretico di tipo tiazidico a basse dosi

Efficacia dei farmaci antipertensivi: che cosa aggiungono i nuovi studi

- ✓ Nel trattamento iniziale dell'ipertensione i **diuretici di tipo tiazidico a basse dosi** (clortalidone) sono più efficaci (prevenzione dello scompenso cardiaco) o ugualmente efficaci (prevenzione di altri esiti cardiovascolari) rispetto a calcio antagonisti (amlodipina) e ACE-inibitori (lisinopril), in una popolazione generale di ipertesi con almeno un fattore di rischio. **Il National Heart, Lung & Blood Institute americano conclude che i diuretici tiazidici dovrebbero essere utilizzati come farmaci di prima scelta nella gran parte dei pazienti ipertesi.**
- ✓ Nello studio ALLHAT viene confermata la maggiore incidenza di scompenso nei pazienti trattati con **calcio antagonisti** (amlodipina) rispetto a quelli trattati con il tiazidico (Lancet 2000;356:1949-54 e 1955-64). La maggiore efficacia dei calcio antagonisti rispetto ai diuretici di tipo tiazidico nella prevenzione dell'ictus non è confermata.
- ✓ Non sono inoltre confermati dallo studio ALLHAT la maggiore efficacia degli **ACE-inibitori** rispetto ai tiazidici nella prevenzione dello scompenso cardiaco, così come i particolari benefici degli ACE-inibitori nei pazienti diabetici o con insufficienza renale. Uno studio australiano di minori dimensioni (studio ANBP2) ha invece evidenziato che gli ACE-inibitori sono almeno altrettanto efficaci (e in alcuni casi, più efficaci) rispetto ai diuretici tiazidici in una popolazione di ipertesi a minor rischio rispetto alla popolazione dell'ALLHAT.
- ✓ Gli **alfa-bloccanti** (doxazosin) sono associati a una maggiore incidenza di scompenso e ictus rispetto ai diuretici di tipo tiazidico (clortalidone) e dovrebbero essere utilizzati solo quando altri farmaci siano controindicati o non siano sufficienti a controllare adeguatamente la pressione (studio ALLHAT).
- ✓ Il ruolo dei **sartani** nella terapia antipertensiva richiede ulteriori approfondimenti. Lo studio LIFE ha per ora messo in evidenza che il losartan è superiore all'atenololo in una popolazione di ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra.
- ✓ Il ruolo degli **ACE-inibitori nella prevenzione secondaria dell'ictus** richiede ulteriori approfondimenti; nello studio PROGRESS, il solo trattamento in associazione con un diuretico si è dimostrato efficace, ma non è chiaro quali tipologie di pazienti ne possano trarre beneficio.

IMMAGINE NON
DISPONIBILE

Coordinamento editoriale

Giulio Formoso

Coordinamento scientifico

*Giulio Formoso
Anna Maria Marata
Nicola Magrini*

Hanno inoltre collaborato

*Emilio Maestri
Francesco Nonino
Annalisa Campomori
Angelo Menna (dati locali)*