



NIFIC Breaking News

Regione
Lombardia
ASL Milano

a cura
Nucleo di Informazione Farmaceutica
Indipendente e Comparativa (NIFIC)

Notizia n° 1

Al contrario di quanto afferma una recente metanalisi pubblicata su JAMA, nei pazienti con diabete di tipo 2 una PAS <130 mmHg non è risultata associata a una riduzione della mortalità.

I suoi stessi dati mostrano in realtà una tendenza all'aumento di mortalità

Le ultime Linee Guida Europee sulla gestione del paziente con ipertensione (*ESH/ESC. Hypertension 2013*), in coerenza con le Linee Guida USA e con le prove scientifiche attuali, hanno modificato i target di pressione arteriosa sistolica (PAS) per diabetici, cardiopatici e nefropatici, raccomandando per tutti target <140 mmHg, anziché <130 come era stato lungamente sostenuto.

Alcuni importanti clinici hanno accettato con riluttanza questo importante cambiamento di indicazioni, e parte dei medici non lo ha forse ancora chiaramente recepito.

Nel filone cautamente *revisionista* rispetto alle citate Linee Guida si colloca una metanalisi su pazienti diabetici (*Emdin CA et al. JAMA 2015*) appena pubblicata. Nell'abstract, la parte di gran lunga più letta, gli autori affermano: "Ogni 10 mmHg di riduzione di PAS è risultata associata a un significativo minor rischio di mortalità..."; e concludono: "Tra i pazienti con diabete di tipo 2 l'abbassamento della PA è risultato associato con una minor mortalità...".

Tuttavia i loro stessi dati mostrano che ciò è vero solo per pazienti con PAS iniziale >140 mmHg e in chi ha raggiunto una PAS effettiva maggiore di 130 mmHg. Invece, con terapia farmacologica di pazienti con PAS già <140, o con la riduzione della PAS a <130 mmHg, i dati mostrano che la **mortalità tende ad aumentare del 7% e del 6%** rispettivamente (RR 1,07 e 1,06, pur senza raggiungere la significatività statistica).

La "valutazione individualizzata dei benefici e dei rischi con **decisioni condivise**" invocata dagli autori, richiede che questa informazione critica sia fornita ai pazienti e – prima ancora - presentata ai medici con chiarezza.

L'editorialista (*Williams B. JAMA 2015*) sostiene: "Gli studi clinici relativi a terapie con antipertensivi spesso reclutano popolazione anziana [faccio per altro notare che, nei quattro studi in cui si è raggiunto una PAS <130, l'età media andava dai 57 anni di ROADMAP ai 64 di MERIT-HF, l'unico che RCT che ha mostrato un beneficio in termini di mortalità]... Tuttavia il trasferimento dell'evidenza dai





NIFIC Breaking News

Regione
Lombardia
ASL Milano

a cura
Nucleo di Informazione Farmaceutica
Indipendente e Comparativa (NIFIC)

pazienti più vecchi ai più giovani... può lasciare molti pazienti sottotrattati e sottoprotetti ...”.

Le espressioni utilizzate, rilanciate dalla comunicazione medica corrente e dai media, possono spingere molti medici a scegliere ancora target di PAS <130 mmHg in pazienti diabetici. Tali target possono in effetti ridurre ictus e albuminuria. Ma:

- l'esito *albuminuria* è di interesse discutibile, poiché può migliorare mentre gli esiti di reale interesse clinico per il paziente peggiorano, come si è verificato in ONTARGET quando telmisartan è stato aggiunto a ramipril, o in ROADMAP con olmesartan contro placebo, in cui l'albuminuria è migliorata, mentre la funzionalità renale e la mortalità sono aumentate, in tendenza, e, nel caso di olmesartan, in modo significativo per la mortalità cardiovascolare). Inoltre nei RCT della metanalisi con PAS <130 mmHg il rischio relativo di insufficienza renale non è affatto migliorato, ma semmai aumentato in lievissima misura (RR 1,01 - *Emdin CA et al. JAMA 2015*)
- inoltre si associano a un tendenziale aumento dell'insieme degli eventi avversi gravi, che incorporano anche gli ictus, e della mortalità totale. Questi ultimi due sono i parametri di esito più completi, e la mortalità totale è anche l'esito meno soggetto a distorsioni
- infine, il controllo intensivo della PA sembra peggiorare la qualità della vita, in misura lieve ma statisticamente significativa, come emerso nell'unico grande e indipendente RCT in cui questo parametro è stato formalmente rilevato (ACCORD), oltre ad aumentare fortemente i costi della terapia.

Per finire, il messaggio degli autori (*Emdin CA et al. JAMA 2015*) travisa un altro punto: se una parte dei pazienti diabetici nel mondo reale è “più giovane e più sana” rispetto alla popolazione tipicamente inclusa nei RCT, la maggior parte di loro è in realtà più anziana rispetto ai partecipanti degli RCT inclusi in questa metanalisi, e anche con più malattie, dati i molteplici criteri di esclusione che gli RCT utilizzano. Applicando a pazienti anziani e molto anziani target di PAS <140 mmHg, o anche inferiori a 130, li esporrebbe a un maggior rischio di morte.

E' stato dunque molto opportuno che le Linee Guida Europee 2013 sull'ipertensione (*ESH/ESC. Hypertension 2013*) “raccomandano un trattamento farmacologico in pazienti anziani ipertesi quando la PAS è ≥ 160 mmHg. Il trattamento farmacologico **può** essere **considerato** in anziani (quanto meno in soggetti con **meno di 80 anni**) quando la PAS è tra i 140-159 mmHg, purché il trattamento risulti ben tollerato”. In pazienti fragili i target vanno commisurati alla tollerabilità, e possono essere (ancor) meno stringenti.