- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 03:54:44

Editoriale

Lo studio ALLHAT: contributi, limiti e prospettive

Giuseppe Mancia

Clinica Medica, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo, Monza (MI)

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (2): 77-84)

© 2003 CEPI Srl

Ricevuto il 7 febbraio 2003; accettato il 14 febbraio 2003.

Per la corrispondenza:

Prof. Giuseppe Mancia

Clinica Medica
Università degli Studi di Milano-Bicocca
Ospedale San Gerardo
Via Donizetti, 106
20052 Monza (MI)
E-mail: giuseppe.mancia@unimib.it

Lo studio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), pubblicato su *JAMA* alla fine dello scorso anno[1,2], ha suscitato e sta suscitando notevole interesse, anche per l'impatto che esso potrà avere sulla revisione delle linee guida americane (Joint National Committee VII) ed europee (Joint Task Force Recommendations of Cardiology Societies and European Society of Hypertension Guidelines) sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari e la terapia antipertensiva prevista per la seconda parte e la metà del 2003, rispettivamente. Può essere pertanto utile discuterne ulteriormente i risultati, dopo i commenti già apparsi su questa[3] ed altre riviste scientifiche, alla luce dei suoi punti di forza e di debolezza. Ciò potrà aiutare a correggere gli eccessi interpretativi che in senso positivo o negativo hanno ricevuto ampio spazio anche nella stampa non medica (e quindi anche presso i pazienti) e facilitare una corretta collocazione dei dati nell'insieme di quanto sino ad ora disponibile su come meglio combattere gli elevati rischi di una condizione così frequente come l'ipertensione arteriosa.

Razionale e disegno

Lo studio ALLHAT ha cercato di dare risposta ad un quesito emerso negli anni '80 e all'inizio degli anni '90. Che cioè una riduzione della pressione arteriosa ottenuta con farmaci tradizionali come i diuretici e/o betabloccanti riduceva l'incidenza di cardiopatia ischemica meno di quanto fosse prevedibile sulla base della relazione epidemiologica tra questa patologia ed i valori pressori sistolici o diastolici[4]. L'ipotesi allora avanzata fu che ciò potesse essere legato agli effetti dismetabolici (incremento di glicemia, colesterolemia e trigliceridemia con riduzione del colesterolo HDL) di tali farmaci che potevano in linea teorica annullare parte dei benefici ottenuti con la riduzione pressoria. E che, di conseguenza, la protezione coronarica potesse risultare maggiore con farmaci come ACE-inibitori, calcioantagonisti ed alfabloccanti (già allora largamente impiegati) che di tali effetti dismetabolici erano privi e che invece sembravano possedere, sulla base di studi sull'animale da esperimento ed in parte sull'uomo, proprietà antiaterogene[5]. L'interesse di vagliare tale ipotesi subì un ulteriore impulso, sia pure per ragioni opposte, a metà degli anni '90 quando fu pubblicata una serie di dati osservazionali, caso-controllo e retrospettivi che, pur nell'ambito di una complessiva debolezza scientifica[6], posero il problema se i calcioantagonisti potevano incrementare anziché ridurre la malattia coronarica, peggiorando invece di migliorare la protezione del paziente iperteso[7-10].

Lo studio ALLHAT[11] affrontò, analogamente ad altri studi, il problema, prevedendo l'arruolamento di pazienti ipertesi con elevato rischio coronarico i quali dovevano essere, dopo la sospensione dell'eventuale terapia antipertensiva precedente, randomizzati alla somministrazione in doppio cieco di quattro diversi farmaci: un diuretico tiazidico (il clortalidone), un calcioantagonista (l'amlodipina), un ACE-inibitore (il lisinopril) ed un alfa$_1$-bloccante (la doxazosina) con l'obiettivo di ridurre la pressione sotto i 140 mmHg di sistolica ed i 90 mmHg di diastolica, se necessario con l'aggiunta dei pochi farmaci rimasti esclusi

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 03:54:44

dal confronto diretto, e cioè betabloccanti, reserpina, clonidina ed idralazina. Come altri studi della stessa natura, lo studio ALLHAT fu pianificato per una durata terapeutica da 4 a 7 anni ma a differenza di questi esso fu condotto su un numero di pazienti enormemente elevato (oltre 42 000). Inoltre l'organizzazione fu centralizzata al National Institute of Health statunitense, limitando il ruolo dell'Industria farmaceutica alla fornitura gratuita di farmaci e ad un supporto economico parziale anche se comunque rilevante. Infine, proprio per meglio rispondere al quesito di partenza, l'obiettivo primario dello studio fu limitato alla prevenzione della cardiopatia ischemica (come evidente anche dalla scelta dell'acronimo), relegando l'insieme degli altri eventi patologici cardiovascolari nel novero degli obiettivi secondari. I ricercatori dello studio ipotizzarono che i nuovi farmaci potessero ridurre la cardiopatia ischemica di almeno il 16% rispetto al diuretico e sottolinearono con forza l'importanza, anche metodologica, di basare sull'obiettivo primario le conclusioni, perché indubbiamente è su tale obiettivo che uno studio è disegnato anche in termini di potenza statistica. Essi affermarono, per essere precisi, che *"… saranno esaminati … endpoint secondari. Tuttavia essi saranno considerati come evidenza 'soft' che potrà al massimo confermare o implementare l'endpoint primario"*[11].

Risultati principali

I primi risultati dello studio ALLHAT si resero, alquanto inaspettatamente, disponibili prima del suo completamento, quando il Comitato Etico decise di interrompere la somministrazione di doxazosina perché il gruppo di pazienti trattato con tale farmaco risultò, quando paragonato al gruppo in trattamento con diuretico, avere una simile incidenza di cardiopatia ischemica e mortalità cardiovascolare o globale, ma anche una minore efficacia antipertensiva, una lievemente maggiore morbilità cardiovascolare e, soprattutto, una più che doppia incidenza di scompenso cardiaco[12]. A ciò si sono ora aggiunti i risultati finali dei rimanenti tre gruppi che non hanno confermato, in pazienti con un'età media di 67 anni ed una durata media del trattamento di circa 5 anni, l'ipotesi originaria dello studio, ma al contrario dimostrato che, a fronte di una riduzione pressoria che ha portato i valori terapeutici a circa 135 mmHg di sistolica e 75 mmHg di diastolica, l'incidenza di cardiopatia ischemica è simile nei pazienti trattati con calcioantagonista o ACE-inibitore rispetto a quelli trattati con diuretico. Ciò conferma i risultati di altri trial che, valendosi anch'essi di disegni sperimentali parzialmente o totalmente controllati, hanno osservato simili livelli di protezione cardiaca tra "vecchie" e nuove terapie antipertensive[13-18]. Conferma anche la conclusione che in tal senso è stata formulata dalla metanalisi di questi trial pubblicata nel 2000 e basata su circa 75 000 pazienti nei quali patologia coronarica, morbilità e mortalità cardiovascolare e mortalità totale risultarono sovrapponibili con trattamento convenzionale (diuretici e/o betabloccanti), con calcioantagonisti e con ACE-inibitori[19]. Rinforza infine quanto raccomandato dalle linee guida WHO-ISH[20] e della Joint Task Force delle Società Europee Cardiologiche[21], entrambe recepite anche in Italia, che, aderendo ai dati sopra ricordati, avevano allargato a varie classi di farmaci la definizione di prima scelta, considerando il beneficio soprattutto legato alla riduzione della pressione in sé, e cioè indipendentemente da come ottenuta.

La natura confermatoria dei risultati dello studio ALLHAT non deve peraltro suonare come minimizzatrice dell'importanza di una ricerca che ha cospicuamente allargato la mole di osservazioni sulle quali le precedenti conclusioni sono state tratte, rendendole scientificamente più solide. E consentendo la loro estensione ad anch'essi assai ampi sottogruppi di pazienti (ad esempio i neri afroamericani, i diabetici, le donne) nei confronti dei quali i trial precedenti e la loro metanalisi meno avevano potuto dire per evidenti limiti numerici. Né deve essere dimenticato che la conclusione che esistono diversi farmaci antipertensivi ugualmente protettivi riveste grande importanza pratica perché ogni singolo farmaco non è in grado di ridurre efficacemente la pressione se non in una frazione di pazienti, il loro numero essendo ancora più piccolo per le pressioni raggiunte dallo studio ALLHAT che oggi vengono sempre più considerate l'obiettivo della terapia, e cioè valori sistolici e diastolici vicini a 130/80 mmHg. Per il medico poter contare su farmaci diversi significa quindi accrescere il numero di ipertesi con buona probabilità di eccellente controllo pressorio.

Altri risultati e limiti dello studio

Lo studio ALLHAT ha mostrato differenze tra i farmaci studiati su alcune patologie specifiche considerate tra gli obiettivi secondari, e cioè sull'incidenza di 1) ictus, risultata rispetto al gruppo "diuretico" del 7% inferiore, peraltro in modo non significativo, nel gruppo "calcioantagonista" ed invece superiore del 15% nel gruppo "ACE-inibitore" e 2) scompenso cardiaco risultato, rispetto al gruppo "diuretico", superiore (19%) nel gruppo "ACE-inibitore" ed ancor più (38%) nel gruppo "calcioantagonista". È però un'indiscussa regola scientifica che i dati relativi agli obiettivi secondari (in realtà nello studio ALLHAT addirittura a frazioni dell'obiettivo secondario) non debbano avere che un'importanza assai minore rispetto a quelli dell'obiettivo primario sul quale lo studio viene originariamente impostato. Ciò per l'ovvia considerazione che se un farmaco si mostra superiore ad un altro in una singola patologia ma risulta uguale al "rivale" nell'incidenza globale degli eventi patologici quanto guadagna in un caso lo deve poi necessariamente perdere in un altro. È stato inoltre da vari commentatori[3,22-26] sottolineato che a ciò si aggiungono, per l'ALLHAT, motivi di cautela più specifici.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 03:54:44

Nel gruppo con ACE-inibitore per esempio la pressione sistolica risultò alla fine 2 mmHg più elevata rispetto agli altri gruppi, una differenza notevolmente più marcata nella prima parte dello studio. In pazienti ad alto rischio ciò può comportare differenze di incidenza di ictus dell'entità di quelle osservate nello studio ALLHAT[27], anche considerando che il fenomeno risultò soprattutto evidente nel sottogruppo di neri afroamericani nei quali la differenza di pressione fu maggiore (4 mmHg). Inoltre, la diagnosi di scompenso cardiaco è di per sé più esposta ad errore, come anche recentemente sottolineato dallo studio INSIGHT il cui Comitato di valutazione dell'appropriatezza diagnostica ha dovuto scartare il 56% dei casi di scompenso cardiaco, pur essendo tale diagnosi basata anche su criteri obiettivi[28]. In tale contesto, come già rilevato ai tempi dell'interruzione del gruppo in terapia alfabloccante, lo studio ALLHAT si presta a critiche particolari perché 1) i criteri adottati sono stati pressoché esclusivamente sintomatologici, 2) la storia clinica dei pazienti è stata raccolta in modo sommario e 3) a differenza di altri studi l'ALLHAT non si è valso di un Comitato che convalidasse tutti gli eventi patologici, ma ha limitato la convalida ad un'analisi di un ridotto numero (< 10%) di eventi (scelti esclusivamente tra quelli che avevano richiesto ospedalizzazione) concludendo peraltro, anche su questi eventi più gravi, per un'appropriatezza diagnostica di poco superiore all'80% dei casi. Così stando le cose è legittimo supporre che in un certo numero di pazienti (soprattutto i non ospedalizzati e quindi i meno gravi) uno scompenso possa essere stato erroneamente diagnosticato sulla base di elementi aspecifici come la dispnea da sforzo o calcioantagonista-indotti come gli edemi malleolari. O che in altri casi i pazienti avessero già in partenza uno scompenso cardiaco (fatto non impossibile visto il loro profilo elevato di rischio e l'età avanzata) controllato sintomatologicamente dal diuretico ed emerso alla sua sostituzione per effetto della randomizzazione agli altri due farmaci. Ciò sembra essere corroborato da alcuni risultati dello studio ALLHAT, altrimenti di non facile interpretazione. Primo, l'incidenza di scompenso cardiaco è risultata spiccatamente superiore (9-10 volte) a quella riscontrata in altri studi su pazienti ipertesi con simile profilo di rischio[13]. Secondo, la differente incidenza di scompenso tra i gruppi non si è tradotta in differenze di mortalità, come sarebbe stato lecito attendersi per una condizione la cui mortalità a breve termine è tra le più alte in medicina[29]. Terzo, l'incremento di incidenza di scompenso cardiaco nei gruppi "calcioantagonista" ed "ACE-inibitore" si è soprattutto manifestato nella fase immediatamente successiva alla randomizzazione, un intervallo decisamente troppo breve per poter dipendere da una minore capacità preventiva di alcune terapie e più convincentemente spiegabile con una ricomparsa di sintomi di scompenso in precedenza controllati dal diuretico. Quarto, quando sono stati presi in considerazione solo i pazienti ospedalizzati (nei quali la diagnosi di scompenso era verosimilmente più sicura) la maggiore incidenza del gruppo "calcioantagonista" è risultata meno evidente e quella del gruppo "ACE-inibitore" non più significativamente diversa da quella riscontrata nel gruppo "diuretico". Una conferma del passato perché anche il paragone tra alfa$_1$-bloccante e diuretico limitato ai pazienti scompensati e ospedalizzati non rivelò alcuna differenza di mortalità[12].

Non si può tuttavia escludere che i risultati dello studio ALLHAT sullo scompenso cardiaco riflettano, almeno in parte, una reale maggiore incidenza di questa patologia nei gruppi con ACE-inibitore o calcioantagonista rispetto al diuretico per il calcioantagonista con forse una simultanea lieve maggiore prevenzione dell'ictus. Per il gruppo "ACE-inibitore" la spiegazione potrebbe ancora una volta risiedere nel minor controllo pressorio, considerata la relazione che esiste epidemiologicamente tra pressione e scompenso. Per il gruppo "calcioantagonista" essa potrebbe indicare una minore capacità preventiva di questi farmaci, forse in ragione del loro effetto inotropo negativo e neuroumorale[30,31]. Una maggiore incidenza di scompenso cardiaco in ipertesi trattati con calcioantagonista rispetto ad altri farmaci è stata in effetti rilevata anche in altri studi[13] ed è suggerita, sia pur solo come linea di tendenza e senza significatività statistica, dalla metanalisi dei trial con farmaci antipertensivi che hanno incluso questo evento patologico tra i loro obiettivi[19].

Né si può escludere che lo studio abbia ragione sotto un altro aspetto, e cioè sulla mancata ulteriore protezione (in questo caso avendo la mortalità totale come obiettivo primario) del trattamento aggiuntivo con statina[2]. Anche in questo caso, tuttavia, qualche dubbio è lecito perché il protocollo prescelto non escludeva un trattamento ipolipemizzante nel gruppo di controllo, che risultò anch'esso in terapia "attiva" nel 30% dei casi, minimizzando le differenze di riduzioni di colesterolemia tra i due gruppi. Inoltre è difficile riconciliare questi dati con l'enorme mole di risultati positivi ottenuti con la somministrazione di statine[32,33], anche quando l'analisi ha preso in considerazione solo pazienti ipertesi in trattamento antipertensivo. Infine sono in contrasto con l'ALLHAT i recenti risultati dello studio ASCOT[34] nel quale il gruppo di ipertesi trattati con statina ha mostrato un beneficio cardiovascolare così evidente rispetto al gruppo placebo da indurre il Comitato Etico a sospendere la sperimentazione, e cioè a consentire il trattamento anche nei pazienti non trattati con statina.

Contributi ulteriori ed applicabilità alla pratica clinica

Alcuni ulteriori contributi dello studio ALLHAT vanno doverosamente riconosciuti. Primo, lo studio respinge definitivamente le accuse lanciate a metà degli anni '90 sulla pericolosità dei calcioantagonisti che erano stati ritenuti responsabili di un eccesso di incidenza

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 03:54:44

di infarto miocardico, sanguinamento gastrointestinale e cancro[7-10]. Niente di tutto ciò è risultato vero alla prova dei grandi numeri messi in campo dallo studio ALLHAT che quindi torna a far considerare i calcioantagonisti a tutti gli effetti una delle più importanti classi di farmaci a disposizione del medico per il trattamento del paziente iperteso. Secondo, esso riconduce ad una spiegazione realistica la protezione cardiovascolare riscontrata con trattamento ACE-inibitore nei pazienti solo dello studio HOPE[35], troppo frettolosamente ascritta a proprietà specifiche di questa classe di farmaci ed invece verosimilmente legate molto anche al loro effetto antipertensivo, se vero che anche una sua piccola relativa carenza può renderli meno benefici di altri farmaci. Terzo, i suoi risultati dimostrano chiaramente che non è vero che nei diabetici la terapia antipertensiva non deve includere i diuretici e debba considerare gli ACE-inibitori come gli unici farmaci di prima scelta perché non vi furono differenze di eventi patologici primari tra i farmaci impiegati. Anche in questo caso non si tratta di dati nuovi perché ciò era già emerso da trial precedenti e le linee guida sostengono da tempo che nel diabete ciò che serve per ottenere un'adeguata protezione cardiovascolare è una drastica riduzione dei valori pressori, ottenibile peraltro nella stragrande maggioranza dei casi con una terapia di combinazione della quale il diuretico entra spesso a far parte[36-38]. È però una conferma importante perché nello studio ALLHAT i diabetici erano più di 15 000, vale a dire il più ampio numero di diabetici mai studiato in un trial. Quarto, la simile incidenza di insufficienza renale riscontrata per i tre trattamenti dello studio ALLHAT suggerisce una qualche possibilità di rivisitazione dei risultati dei numerosi studi che hanno osservato effetti nefroprotettivi maggiori per alcune classi di farmaci (ACE-inibitori e sartani)[39-42] rispetto ad altre, ancora una volta peraltro suggerendo che un efficiente controllo pressorio può anche per il rene risultare protettivo indipendentemente da come ottenuto. Va però sottolineato che sotto l'aspetto della nefroprotezione i dati dello studio ALLHAT non sono certo così solidi come quelli degli studi specificamente dedicati a questo obiettivo, i cui risultati, almeno in presenza di controllo pressorio meno rigoroso, sembrano essere difficilmente scalfibili.

Problematica invece mi sembra essere l'applicabilità dei risultati dello studio ALLHAT alla pratica clinica, almeno senza dover ricorrere ad un esercizio di estrapolazione. Ciò perché, come sopra ricordato, il paragone tra quattro classi principali di farmaci antipertensivi ha limitato la disponibilità di farmaci per la terapia di combinazione a betabloccanti, clonidina, reserpina e idralazina e cioè, con l'eccezione dei betabloccanti ed in parte della clonidina, a farmaci impiegati saltuariamente se non addirittura scomparsi dai prontuari correnti. Avendo, come in tutti gli altri studi, riscontrato in oltre il 60% dei casi la necessità di ricorrere ad almeno due farmaci (2.1 essendo quelli assunti mediamente dai pazienti) lo studio ALLHAT si trova quindi nella poco felice situazione di dover proporre, se dovesse limitarsi ai propri dati, combinazioni così obsolete da risultare inaccettabili anche perché la loro alta incidenza di effetti collaterali potrebbe aggravare il già serio problema della cattiva compliance del paziente alla terapia e ridurre ulteriormente la già piccola percentuale di ipertesi efficacemente trattati. Di qui la necessità per lo studio ALLHAT di suggerire combinazioni più efficaci e meglio tollerate come il diuretico con il calcioantagonista o l'ACE-inibitore, facendo appello però al buon senso clinico e non a dati che il suo disegno sperimentale non ha consentito di ottenere. Disegno sperimentale che peraltro sarebbe ingeneroso sottoporre a critiche che non tengano conto del fatto che lo studio è nato in anni nei quali la necessità di terapie di combinazione era meno avvertita e le strategie più rivolte all'impiego e quindi al paragone tra singoli farmaci. Ora però che sappiamo come almeno due farmaci siano necessari per un buon controllo pressorio in un gran numero di ipertesi (fino al 90% negli ultimi trial) tale paragone ha perso molta della sua attualità così come l'ha persa il concetto stesso di farmaco di prima scelta. Se il paziente avrà elevata probabilità di dover essere sottoposto a politerapia a tempo indeterminato quale sostanziale importanza può infatti avere il singolo farmaco che gli verrà somministrato per le prime poche settimane?

Presentazione dei dati e reazioni della stampa

Nei due articoli pubblicati su *JAMA*[1,2] i risultati dello studio sono illustrati in modo completo, senza cioè tralasciare, nell'iconografia e nel testo, alcun dato numerico importante alla comprensione dei dati da parte del lettore. Non altrettanto si può dire, tuttavia, della discussione e della conclusione che personalmente ho trovato scientificamente manchevole sotto vari aspetti. Per esempio, il Chairman dello studio ALLHAT, Dr. Curt Furberg, è lo stesso ricercatore che negli anni passati ha sostenuto le accuse di pericolosità a carico dei calcioantagonisti, estremizzandole al punto da incolpare, su tutti i mezzi di informazione, di malasanità i medici che li impiegavano e di scarsa integrità i ricercatori che manifestavano opinioni diverse. Manca però nello studio qualunque riconoscimento dei torti passati propri e delle passate ragioni altrui, il che non può non suscitare perplessità. Inoltre, lo studio abbonda di ipotesi (peraltro anche condivisibili) sul mancato effetto della terapia ipolipemizzante sulla mortalità (concludendo peraltro, paradossalmente, perché in contrasto con i suoi stessi risultati, per l'utilità dell'impiego di statine) ma non spende una parola nei confronti della concreta possibilità che i risultati del gruppo "ACE-inibitore" possano essere stati influenzati dal meno efficiente controllo pressorio. Né che tale meno efficiente controllo fosse in qualche modo nel DNA dello studio

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 03:54:44

che includeva nel 36% dei casi pazienti neri afroamericani (nei quali l'ACE-inibitore è notoriamente meno efficace)[43] e che escludeva per questo farmaco la sua migliore associazione (con il diuretico) imponendone una notoriamente meno buona (con il betabloccante). Un limite non dissimile da quello relativo al gruppo in terapia alfabloccante ritenuto meno efficace nel ridurre la pressione per l'impiego nella metà dei casi di combinazioni con farmaci inibitori centrali dell'attività simpatica in evidente ridondanza con la simultanea inibizione periferica. Infine, viene minimizzata dagli autori la portata di un risultato, anch'esso confermatorio di altri[13,15,17] ma comunque importante, e cioè la nettamente maggiore incidenza di diabete mellito nel gruppo diuretico rispetto a quello calcioantagonista (fino al 25%) e ACE-inibitore (fino al 40%), con l'argomentazione che ciò non si è tradotto in una maggiore incidenza di patologia cardiovascolare. Argomentazione illogica perché è evidente che l'incremento di incidenza di malattie cardiovascolari che accompagna il diabete tende a manifestarsi non nell'arco di 1, 2 o 3 anni dall'insorgenza, ma molti anni dopo.

Per ultimo, a fronte dell'uguaglianza di risultati nei confronti dell'obiettivo primario, lo studio conclude sorprendentemente a favore del diuretico enfatizzando l'importanza degli obiettivi secondari in contrasto con la difesa dell'esclusiva importanza dell'obiettivo primario attuata in precedenza[11]. Ed introducendo l'argomento del ridotto costo del diuretico senza che nel lavoro appaia alcun dato o calcolo al riguardo. Se, come è auspicabile, gli autori affronteranno questo importante problema con i dati quantitativi ricavabili da un corretto approccio di farmacoeconomia essi dovranno tener conto del ridotto costo del diuretico ma anche della sua associazione con un maggior incremento di diabete, dal quale deriva 1) la necessità di visite mediche e terapie supplementari, 2) un forte incremento di mortalità e morbilità anche quando il diabete è indotto dai farmaci[44] e la pressione arteriosa è sotto controllo[45], e 3) la cospicua (fino a 10 volte) maggiore incidenza di ipopotassiemia rilevata nel gruppo "diuretico" rispetto agli altri due gruppi probabilmente perché alle dosi impiegate il clortalidone ha effetti più spiccati rispetto per esempio ad un altro diuretico di comune impiego come l'idroclorotiazide, il che incidentalmente non consente di definire lo studio ALLHAT come uno studio con diuretico a basse dosi. Ciò comporta non solo la necessità di periodici esami di laboratorio ma anche la possibilità di una neutralizzazione del beneficio stesso della terapia antipertensiva. L'ipopotassiemia da diuretico è infatti stata associata ad incremento della morte improvvisa[46,47] (non menzionata nello studio ALLHAT) ed anche ad una perdita della protezione cardiovascolare prodotta dalla riduzione pressoria[48].

L'enfasi inopinatamente data ai risultati del gruppo diuretico ha fortemente influenzato l'informazione della stampa divulgativa internazionale che ha parlato, spesso, dei risultati in termini di vittoria di un vecchio farmaco sui nuovi, sottolineando l'inutilità di questi ultimi rispetto al loro costo più elevato. Ciò ha costretto Società Scientifiche Ipertensiologiche di vari paesi (per esempio la British Hypertension Society) a precisare in comunicati stampa rivolti a medici e pazienti quale dovesse ritenersi una interpretazione appropriata dei risultati. Un fenomeno analogo si è verificato in Italia, dove però all'erronea descrizione dei risultati e del loro significato apparsa in alcuni casi sulla stampa divulgativa hanno dato purtroppo il loro contributo anche alcuni commenti di "esperti" usi a parlare dei più diversi settori della medicina, spesso senza alcuna esperienza clinica e specifica competenza scientifica. Si è trattato in alcuni casi degli "esperti" che hanno in passato enfatizzato le proprietà mirabolanti di alcuni nuovi farmaci antipertensivi e che ora hanno inneggiato alla supposta vittoria del "vecchio" diuretico come se ciò significasse non un ridimensionamento delle loro affermazioni passate ma una smentita delle raccomandazioni delle linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità che, essendo la riduzione di una pressione elevata protettiva in sé, essa rappresenta un obiettivo che si può e si deve perseguire con diversi farmaci[20]. Omettendo anche di ricordare a proposito dei costi delle diverse terapie che le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità collocano al primo posto, tra i criteri che il medico deve adottare nella scelta dei farmaci, i fattori socio-economici, sottolineando peraltro che a questi vanno aggiunti criteri basati sulle caratteristiche cliniche dei pazienti, la cui protezione ed il cui benessere devono rimanere l'obiettivo primario del medico. Abbiamo quindi assistito nel nostro paese ad alcune rappresentazioni mistificanti della realtà scientifica che possono essere caritatevolmente spiegate con una superficiale lettura sia dello studio ALLHAT che delle linee guida ma alle quali non si può non rivolgere una severa critica perché, proprio in quanto espresse nella stampa divulgativa, esse possono disinformare e quindi fare danno al paziente.

Implicazioni per il futuro

È probabile che lo studio ALLHAT avrà importanti ripercussioni sul futuro della ricerca ipertensiologica. Essa può al momento contare su tre studi di grandi dimensioni, sempre peraltro rivolti al paragone della protezione cardiovascolare ottenute con diversi farmaci a parità di riduzione di pressione arteriosa[49-51]. I risultati, che si renderanno disponibili tra il 2003 e il 2008, contribuiranno senz'altro ad una migliore conoscenza di vari aspetti del problema tuttora non chiari. Si va però facendo strada l'opinione che forse i grandi trial non sono la forma migliore di ricerca quando l'obiettivo è quello di determinare differenze di protezione cardiovascolare tra diversi tipi di terapie antipertensive. Una ragione è che, come risulta evidente anche dallo studio ALLHAT, gli anni necessari al completamento di un

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 03:54:44

trial possono rendere inattuale o obsoleto un disegno sperimentale ritenuto all'inizio interessante. È poi elevato il numero di pazienti che nel corso dei vari anni di durata del trial passano da una terapia all'altra, pur continuando ad essere considerati ai fini dell'analisi dei dati (eseguita secondo l'intenzione di trattare) al gruppo originario. Nello studio ALLHAT, per esempio, circa il 25% dei pazienti di ogni gruppo aveva aggiunto o sostituito al farmaco previsto il farmaco concorrente, con una considerevole "diluizione" delle differenze di trattamento tra gruppi. I grandi trial, inoltre, devono basarsi su pazienti ad alto rischio perché solo in tal modo è possibile, nell'arco di pochi anni, ottenere il numero di eventi patologici necessari a dare solidità statistica ai risultati (siano essi indicativi di diversità o di somiglianza tra diverse terapie) lasciando inaffrontata la protezione terapeutica dei tanti pazienti ipertesi a rischio meno elevato. Infine, e questo è forse il limite più importante[52], l'evidenza scientifica dei trial riguarda tutto sommato il breve termine ed i risultati possono non applicarsi a quanto succede nei 20-30 anni che rappresentano l'aspettativa di vita di un iperteso di 40-45 anni. È possibile ipotizzare che nei pazienti ad alto rischio la protezione più immediata origini dalla riduzione pressoria comunque ottenuta ma che nel caso di pazienti meno compromessi e per periodi più lunghi i farmaci possano avere diversi effetti, anche considerando che i fattori responsabili del progredire del danno d'organo subclinico non sono interamente sovrapponibili a quelli che scatenano l'evento clinico acuto o subacuto.

Forse tra le conseguenze dello studio ALLHAT vi sarà dunque quella non pianificata di accelerare la fine dell'era dei grandi trial e di indirettamente stimolare la ricerca fisiopatologica e clinica sul danno d'organo[53] per ottenere misure sensibili, riproducibili e di semplice acquisizione che possano consentire alle terapie antipertensive di essere valutate anche nell'arco di molti anni su pazienti meno a rischio. Tenendo presente che, e questo è un ultimo limite che non solo lo studio ALLHAT ma tutti i grandi trial hanno rivelato in questi anni, la diversa protezione di diversi farmaci può essere chiaramente dimostrata solo a parità di riduzione pressoria, in mancanza della quale le ipotesi finiscono inevitabilmente per prevalere sui dati. Ciò si sta in effetti verificando anche per lo studio ALLHAT da alcuni interpretato, in modo del tutto speculativo, come dimostrativo di una maggiore cardioprotezione degli ACE-inibitori che avrebbero la capacità di ottenere una simile incidenza di patologia coronarica con una minore riduzione pressoria. Il problema non è di poco conto perché è ormai dimostrato che, per essere certi che la riduzione pressoria sia la stessa nei diversi gruppi di pazienti, non bastano le misurazioni ottenute con la tecnica tradizionale ma è necessario ricorrere al monitoraggio nelle 24 ore i cui valori hanno un elevato significato prognostico[54] mostrando peraltro una correlazione assai limitata con i valori della pressione tradizionale[54-57]. Una difficoltà aggiuntiva per studi di grandi dimensioni che coinvolgono un elevatissimo numero di centri, alla quale bisognerà comunque far fronte.

Bibliografia

1. The 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; 288: 2981-97.
2. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). JAMA 2002; 288: 2998-3007.
3. Verdecchia P. Risultati principali in pazienti ipertesi ad alto rischio randomizzati ad un ACE-inibitore, ad un calcioantagonista o ad un diuretico. Ital Heart J Suppl 2003; 1: 64-70.
4. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990; 335: 827-38.
5. Zanchetti A. The antiatherogenic effect of antihypertensive treatment: trials completed and ongoing. Curr Hypertens Rep 2001; 3: 350-9.
6. Mancia G, van Zwieten PA. How safe are calcium antagonists in hypertension and coronary heart disease? J Hypertens 1996; 14: 13-7.
7. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation 1995; 92: 1326-31.
8. Kritchevsky SB, Pahor M. Calcium-channel blockers and risk of cancer. (letter) Lancet 1997; 349: 1400.
9. Kaplan RC, Heckbert SR, Koepsell TD, Rosendaal FR, Psaty BM. Use of calcium channel blockers and risk of hospitalized gastrointestinal tract bleeding. Arch Intern Med 2000; 160: 1849-55.
10. Hole DJ, Gillis CR, McCallum IR, et al. Cancer risk of hypertensive patients taking calcium antagonists. J Hypertens 1998; 16: 119-24.
11. Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ, et al. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Am J Hypertens 1996; 9: 342-60.
12. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2000; 283: 1967-75.
13. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, 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; 356: 366-72.
14. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999; 354: 1751-6.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 03:54:44

15. Dahlof 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.
16. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, 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; 356: 359-65.
17. Hansson L, Lindholm LH, Niskanene 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; 353: 611-6.
18. Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. Second Australian National Blood Pressure Study (ANBP2). Australian comparative outcome trial of ACE inhibitor- and diuretic-based treatment of hypertension in the elderly. Management Committee on behalf of the High Blood Pressure Research Council of Australia. Clin Exp Hypertens 1997; 19: 779-91.
19. Neal B, MacMahon S, Chapman N, for the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Lancet 2000; 356: 1955-64.
20. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-83.
21. Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of the European and other Societies on coronary prevention. Eur Heart J 1998; 19: 1434-503.
22. Williams B. Drug treatment of hypertension. BMJ 2003; 326: 61-2.
23. Fagard RH. The ALLHAT trial: strengths and limitations. J Hypertens 2003; 21: 229-32.
24. McInnes GT. Size isn't everything - ALLHAT in perspective. J Hypertens 2003, in press.
25. Weber MA. The ALLHAT report: a case of information and misinformation. J Clin Hypertens 2003; 5: 9-13.
26. Zanchetti A, Mancia G. The ALLHAT trial: a verdict or a challenge? J Hypertens 2003; 21: 223.
27. Williams B. The renin-angiotensin system and cardiovascular disease: hope or hype? J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2000; 1: 142-6.
28. Heagerty A, Deverly A, Palmer C, et al. The role of the critical event committee in a major cardiovascular outcome study. Blood Press 2002; 11: 339-44.
29. Adams KF, Zannad F. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. Am Heart J 1998; 135 (Part 2): S204-S215.
30. Messerli FH, Aepfelbacher FC. Cardiac effects of calcium antagonists in hypertension. In: Messerli FH, ed. Cardiovascular drug therapy. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1996: 908-15.
31. Grossman E, Messerli FH. Effect of calcium antagonists on plasma norepinephrine levels, heart rate, and blood pressure. Am J Cardiol 1997; 80: 1453-8.
32. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 1999; 282: 2340-6.
33. Violi F, Micheletta F, Iuliano L. MRC/BHF Heart Protection Study. Lancet 2002; 360: 1782-3.
34. Nadar S, Lim HS, Beevers DG, Lip GY. Lipid lowering in hypertension and heart protection: observations from the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) and the Heart Protection Study. J Hum Hypertens 2002; 16: 815-7.
35. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145-53.
36. Mancia G, Grassi G. Quali sono i farmaci antipertensivi preferibili nel paziente diabetico? Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo 2000; 20: 160-3.
37. Bakris GL, Weir M. ACE-inhibitors and protection against kidney disease progression in patients with type 2 diabetes: what's the evidence. J Clin Hypertens 2002; 4: 420-3.
38. Mancia G, Grassi G. Combination treatment in hypertension. In: Mancia G, Chalmers J, Julius S, et al, eds. Manual of hypertension. London: Churchill Livingstone, 2002: 489-98.
39. Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1997; 127: 337-45.
40. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbersartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 851-60.
41. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al, for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345: 861-9.
42. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, for the Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 870-8.
43. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC. Department of Veterans Affairs single-drug therapy of hypertension study. Revised figures and new data. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Am J Hypertens 1995; 8: 189-92.
44. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. Hypertension 1999; 33: 1130-4.
45. Zanchetti A, Hansson L, Menard J, et al. Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. J Hypertens 2001; 19: 819-25.
46. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. N Engl J Med 1994; 330: 1852-7.
47. Hoes AW, Grobbee DE. Diuretics and risk of sudden death in hypertension - evidence and potential implications. Clin Exp Hypertens 1996; 18: 523-35.
48. Pahor M, Psaty B, Alderman MH, Applegate WB, Furberg CD. Blood-pressure-lowering treatment. Lancet 2001; 358: 152-3.
49. Mann J, Julius S. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial of cardiovascular events in hypertension. Rationale and design. Blood Press 1998; 7: 176-83.
50. Pepine CJ, Handberg-Thurmond E, Marks RG, et al. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): an Internet-based randomized trial in coronary artery disease patients with hypertension. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1228-37.
51. Yusuf S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis. Am J Cardiol 2002; 89: 18A-25A.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 03:54:44

52. Mancia G, Grassi G. Considerations on current and future trials in hypertension. Blood Press 1996; 5: 327-32.
53. Hansson L, Mancia G. Evaluation of end-points in hypertension. Blood Press 1997; 6 (Suppl 2): 1-123.
54. Mancia G, Di Rienzo M, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring use in hypertension research and clinical practice. Hypertension 1993; 21: 510-24.
55. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, et al, for the European Lacidipine Study on Atherosclerosis Investigators. 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; 106: 2422-7.
56. Mancia G, Omboni S, Parati G, et al. Twenty-four hour ambulatory blood pressure in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. J Hypertens 2001; 19: 1755-63.
57. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. Circulation 1997; 95: 1464-70.