Il terremoto delle linee guida NICE 2006 per il trattamento dell'ipertensione

Data 24 agosto 2006
Categoria cardiovascolare

Le nuove Linee Guida Nice sulla terapia dell' ipertensione primaria rappresentano un vero documento di rottura, non solo se confrontate con la filosofia di altre linee guida, ma anche rispetto al documento NICE pubblicato in precedenza nel2004.

Prima novità NICE 2006: stop ai betabloccanti
Le nuove Linee Guida NICE non includono più i beta-bloccanti come farmaci di prima e di seconda scelta nella terapia farmacologica dell'ipertensione essenziale.
Queste conclusioni sono basate su una metanalisi di confronti "head to head" eseguita dagli stessi autori BHS-NICE, che ha dimostrato minor efficacia dei betabloccanti rispetto ad altri trattamenti attivi nel ridurre l'incidenza di stroke.
Anche una metanalisi pubblicata nel 2005 da Lindholm & coll aveva dimostrato - sostanzialmente solo per l'atenololo - una maggiore incidenza di stroke quando veniva utilizzato al posto di altri farmaci nei pazienti affetti da ipertensione . Lindholm sostiene che l'effetto subottimale dei betabloccanti nei pazienti ipertesi nella prevenzione d'outcome cardiovascolari maggiori non era stato rilevato in esperienze precedenti vuoi perchè i trial in cui erano confrontati "vecchi" e "nuovi" farmaci utilizzavano spesso nello stesso braccio diuretici o betabloccanti come comparator presupponendo effetti identici di queste due classi di farmaci sugli outcome cardiovascolari, vuoi perchè i megatrial basati su confronti betabloccanti verso terapie alternative rappresentano esperienze di ricerca pubblicate solo negli ultimi anni (Lindholm LH et al. Lancet 2005 366:1545).
Le considerazioni sui betabloccanti espressa dagli autori NICE e da Lindholm sono in contrasto con quelle pubblicate da Khan e McAlister in un recente articolo del 2006. Questi autori canadesi sostengono nella loro metanalisi che per gli ipertesi giovani i betabloccanti dovrebbero essere ancora considerati un punto di riferimento in quanto l'aumento dell'incidenza di stroke riguarderebbe solo gli ipertesi appartenenti alle classi di età più avanzate (Khan N.,McAlister FA CMAJ 2006 174). La qualità metodologica di questa revisione appare però molto modesta vedi:
http://www.evidenzaqualitametodo.it/files/METANALISI_BETABLOCCANTI_GIOVANI_ANZIANI_PER_IL_SITO.pdf.
Una rivalutazione metodologica delle metanalisi di Lindholm e di NICE 2006 effettuata da EQM vedi:
http://www.evidenzaqualitametodo.it/files/LINEA_GUIDA_NICE_2006.pdf conferma che le raccomandazioni NICE 2006 e Lindholm 2005 sull'utilizzo dei betabloccanti nell'ipertensione arteriosa possono essere sostanzialmente accettate, anche se sono necessari ulteriori studi per verificare se betabloccanti diversi dall'atenololo possano comportare effetti diversi dall'atenololo nell'incidenza di eventi cardiovascolari nei confronti betabloccanti vs altri trattamenti attivi.

Seconda novità NICE 2006: ACE inibitori ai giovani, Diuretici e Ca antagonisti negli anziani
Un'altra raccomandazione NICE 2006 riguarda il criterio di scelta dei farmaci in base ad età, ponendo il cut off a 50 anni; questo discrimine si basa solo su analisi di un outcome surrogato ovvero sulla "differenza rilevata tra i 2 bracci in termini di valori di pressione arteriosa" e sembra alquanto artificiosa. Come riconosciuto dagli stessi autori NICE non esistono ad oggi dati a sostegno di un effetto differenziale di diverse molecole antipertensive in classi di età diverse riguardo l'incidenza di outcome maggiori, ossia direttamente in grado di condizionare lo stato di salute.
Le raccomandazioni NICE 2006 per i pazienti giovani sono basate infatti sui risultati di tre studi a sostegno di una maggior efficacia di ACEi e betabloccanti rispetto a diuretici e ai calcioantagonisti sulla riduzione dei valori pressori (Materson BJ et al NEJM 1993 328:914; Dickerson JE et al Lancet 1999 353:2008; Deary AJ et al Journal of Hypertension 2002 20:771) e sui risultati rilevati sulle riduzioni dei valori pressori in una analisi per sottogruppi di uno studio in cui i pazienti venivano stratificati per tipologia di trattamento (ASCOT 2006 , bibliografia non riportata). Le raccomandazioni per i pazienti anziani sono a loro volta basate sui risultati di cinque studi a sostegno di una maggior efficacia diuretici e calcioantagonisti rispetto ad altri trattamenti sulla riduzione dei valori pressori (ALLHAT JAMA 2000 283:1967; ALLHAT JAMA 2002 288:1981; ALLHAT-LLT JAMA 2002 288:2998; ASCOT BPLA Lancet 2005 366:895; VALUE Lancet 2004 363:2022). Il radicale cambio di rotta nelle raccomandazioni 2006 riguardanti la scelta del farmaco nelle diverse classi di età appare pertanto poco supportata da nuove evidenze scientifiche e molto supportata da opinioni personali. Appare quindi azzardato proporre alla comunità internazionale un uso differenziato dei farmaci antipertensivi in diverse fasce di età senza tener conto delle pesanti conseguenze di una scelta probabilmente poco rispettosa del principio di un ideale rapporto costo/efficacia degli interventi.

Corollario alla seconda novità Nice 2006 : ARBs a chi non tollera gli ACEi
Anche questo argomento a sostegno di chi scrive non sembra basato su prove convincenti. In una recente revisione dellaletteratura(http://www.farmacovigilanza.org/corsi/060531-03.asp) si evince come non esistano al momento prove convincenti per sostituire gli ACEi (quando i pazienti affetti da ipertensione essenziale non li tollerano) con ARBs e non con qualsiasi altro farmaco. I pazienti affetti da nefropatia diabetica o da scompenso cardiaco rappresentano categorie in cui la sostituzione appare razionale ma rappresentano eccezioni isolate.

Terza novità NICE 2006: Diuretici e Ca antagonisti ai pazienti di razza nera
La versione 2006 del documento NICE raccomanda l'utilizzo di diuretici o calcioantagonisti nei pazienti di razza nera (come raccomandazione di grado A). Anche per questa raccomandazione non sembrano emergere motivazioni forti. Gli stessi autori NICE riconoscevano nella versione 2004 della linea guida che le considerazioni sull'efficacia dei farmaci antipertensivi su pazienti di razza diversa sono in genere basate su ragionamenti fisiopatologici o su analisi di outcome

surrogati. Era peraltro riportata dal documento l'analisi per sottogruppi eseguita nello studio ALLHAT che dimostrava vantaggi dell'utilizzo del clortalidone nella razza nera anche per outcome "maggiori". Il confronto Lisinopril / Clortalidone aveva infatti prodotto in questo studio per l'incidenza di Stroke un HR pari a 1,40 (1,17 – 1,68) e per l'incidenza di Eventi Cardiovascolari un HR pari a 1,19 (1,09 – 1,30). (ALLHAT JAMA 2000 283:1967; ALLHAT JAMA 2002 288:1981; ALLHAT-LLT JAMA 2002 288:2998).
Le evidenze pubblicate dopo il documento NICE 2004 a sostegno della nuova strategia NICE 2006 non sono molte.
Nel commento delle raccomandazioni NICE 2006 gli autori infatti aggiungono solo l'analisi per sottogruppi eseguita nello studio LIFE, che mostra una maggiore incidenza di stroke nei pazienti trattati con Atenololo rispetto a quelli in terapia con Losartan (RR = 2,18 IC 1,04 – 4,40) (LIFE, Journal of the American College of Cardiology 2004 43:1047).
Una metanalisi del 2004 (non riportata nel documento NICE 2006) ha studiato l'effetto di diverse molecole antipertensive nei soggetti di razza nera. Gli autori confermavano per questa etnia una scarsa sensibilità ai betabloccanti e agli Ace inibitori. I betabloccanti confrontati con il placebo non dimostravano infatti di ridurre significativamente i valori di pressione sistolica. Negli stessi confronti con placebo gli ACE inibitori, viceversa non dimostravano di ridurre significativamente i valori di pressione diastolica.
Le altre molecole antipertensive considerate dalla revisione (calcio antagonisti, diuretici, simpaticolitici centrali, alfalitici, ARBs) risultavano invece più efficaci del placebo nella riduzione dei valori di pressione. La metanalisi non è stata in grado di dimostrare alcun effetto differenziale delle singole molecole (a parità di valori pressori) sull'incidenza di outcome maggiori come mortalità e morbilità cardiovascolare (Lizzy M et al Ann Intern Med. 2004;141:614-627).
In assenza di evidenze più convincenti su effetti differenziali dei farmaci antipertensivi in pazienti appartenenti a diverse etnie appare quindi prematuro raccomandare l'utilizzo di calcioantagonisti o diuretici in pazienti di razza nera in quanto qualsiasi terapia diversa dagli ACE inibitori e dai betabloccanti risulta in realtà parimenti efficace in termini di riduzione dei valori pressori (senza differenze tra l'utilizzo di un farmaco o di un altro nell'incidenza di outcome maggiori).

Conclusioni
Gli autori NICE ammettono che la scelta delle raccomandazioni 2006 è stata basata anche su considerazioni di carattere fisiopatologico come quelle sulla patogenesi della malattia ipertensiva e sul meccanismo di azione di differenti farmaci in pazienti appartenenti a diverse etnie e a fasce di età diverse. Non sono emerse invece a giudizio di chi scrive evidenze sufficienti a giustificare il rovesciamento della posizione NICE 2004 su questi due importanti aspetti dal management dell' ipertensione. Questa linea di pensiero non sembra convincente soprattutto in quanto raccomandazioni rivolte alla comunità scientifica prodotte da una istituzione prestigiosa quali il National Institute for Clinical Excellence sono in grado di condizionare pesantemente il buon senso comune e lo stile prescrittivo dei medici addetti al management dell'ipertensione arteriosa, condizione morbosa che interessa più di un terzo della popolazione occidentale. Scelte operative basate su evidenze modeste e basate in particolare su analisi di end-point surrogati sono in grado di produrre pesanti conseguenze sul rapporto costo/efficacia del management della malattia ipertensiva. Alla luce delle considerazioni esposte le nuove raccomandazioni delle linee guida NICE 2006 appaiono convincenti solo per quel che concerne la nuova limitazione all'utilizzo dei betabloccanti nei pazienti affetti da ipertensione.

Saffi Ettore Giustini, Alessandro Battaggia; (EQM Evidenza Qualità e Metodo in Medicina Generale)

La versione completa del commento:
http://www.evidenzaqualitametodo.it/files/LINEA_GUIDA_NICE_2006.pdf

La versione completa del documento NICE:
http://www.nice.org.uk/download.aspx?o=CG034fullguideline