

If you're 15 or older and have
a valid blood pressure
reading, you're
1) Studio ALLHAT

2) Critiche, Limiti, Media

3) Take Away

STUDIO ALLHAT

If you're 25 or older and have
enough blood pressure

PLEASE TO TAKE

1)STUDIO ALLHAT

2)CRITICHE, LIMITI, MEDIA

3)TAKE AWAY

STUDIO ALLHAT

Risultati delle Metanalisi dei Trials di Intervento Terapeutico nell'Ipertensione Arteriosa sugli Eventi Cerebrovascolari e Coronarici

Autore	Tipo di ipertensione	Effetti sugli eventi cerebrovascolari	Effetti sugli eventi coronarici
McMahon S (1986)	Diastolica	-38%^{**}	-8% (ns)
Collins R (1994)	Diastolica	-42%^{**}	-14% (ns)
Collins R (1994)	Diastolica	-38%^{**}	-16% (ns)
Thijs L (1992)	Diastolica anziano	-33%^{**}	-26% *
Gueyffier F (1995)	Sisto-diastolica anziano e grande anziano	-34%^{**}	-22% (ns)
Staessen JA (1999)	Sistolica isolata anziano	-37%^{**}	-25% *

**** p < 0,01; * p < 0,05; ns = non significativo**

***I NUOVI FARMACI ANTIIPERTENSIVI
SONO MIGLIORI DEI DIURETICI E
BLOCCANTI NEL PREVENIRE
L'INCIDENZA E LA PROGRESSIONE
DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI?***

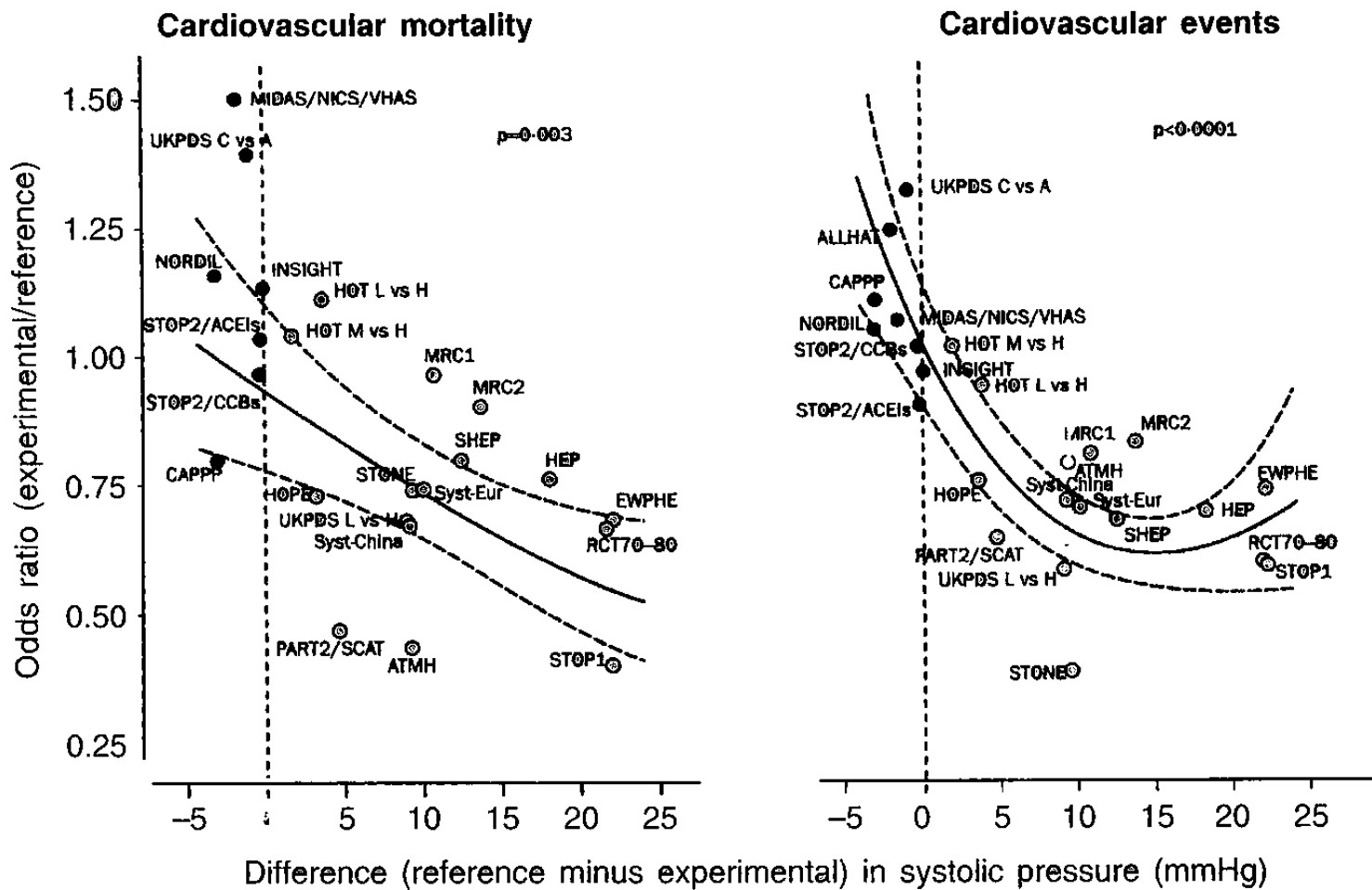


Fig. 5. Relazione tra i rapporti di probabilità (odd ratios) per la mortalità cardiovascolare (a sinistra) e gli eventi cardiovascolari (a destra), e le corrispondenti differenze di pressione sistolica. Da Staessen et al., 20.

Paradigmi competitivi

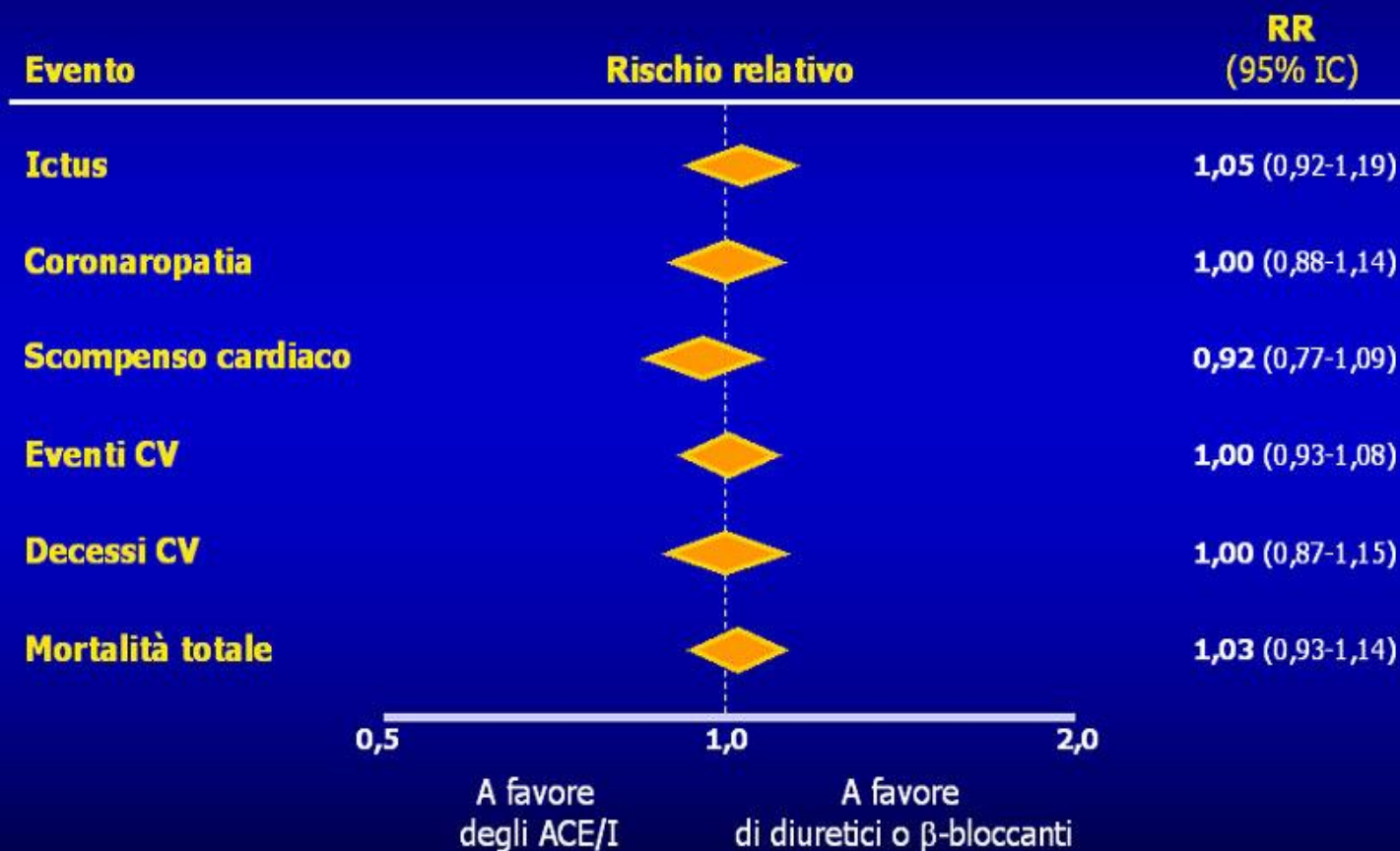
1982 - 2002

Riduzione della
pressione arteriosa

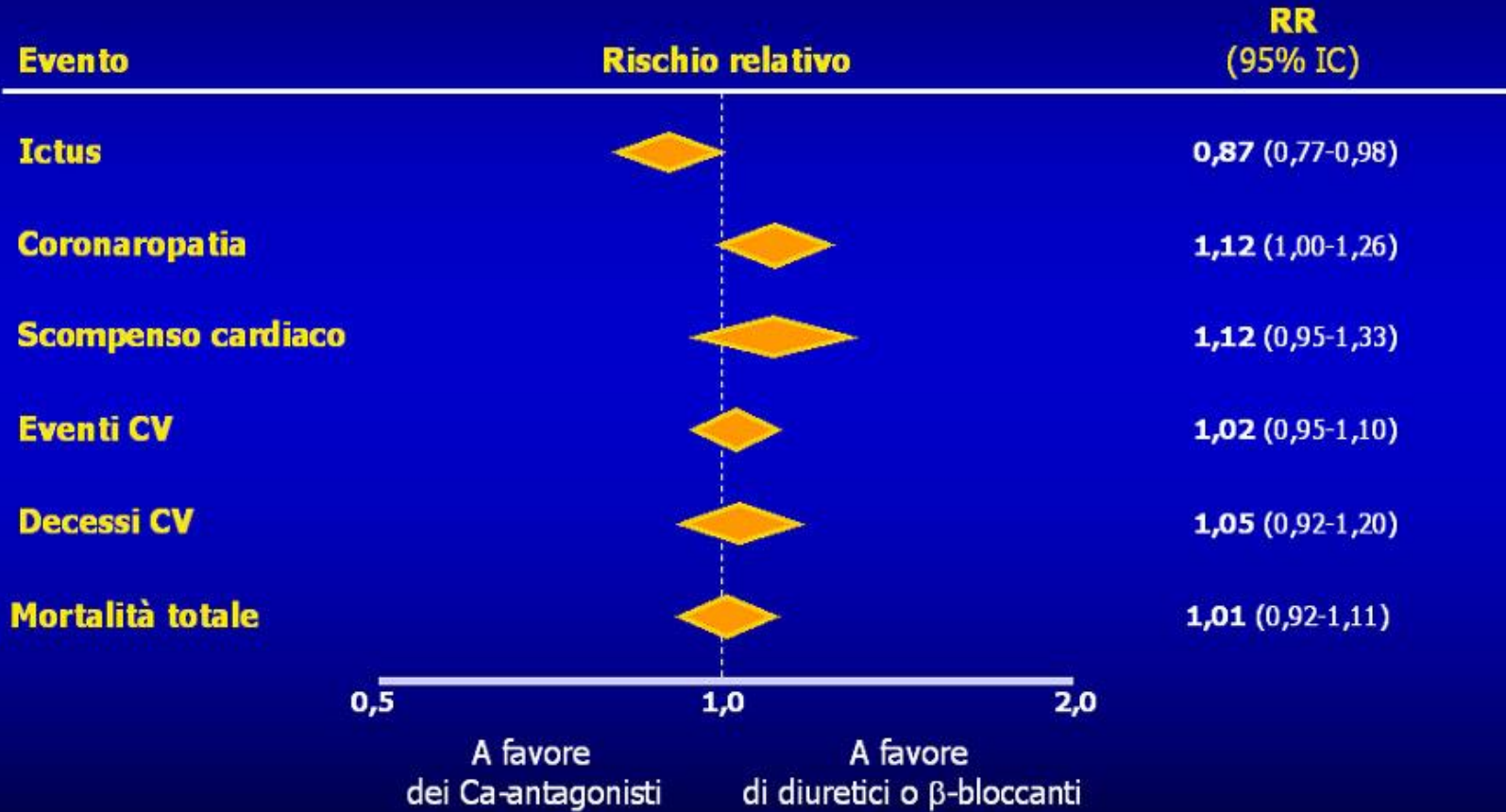


Tipo
di farmaco

Confronto tra Trattamento Basato su ACE-I con quello Basato su Diuretici o Beta-bloccanti



Confronto tra Trattamento Basato su Calcio-Antagonisti con quello Basato su Diuretici o Beta-Bloccanti



Paradigmi competitivi

2003

Riduzione della pressione
arteriosa

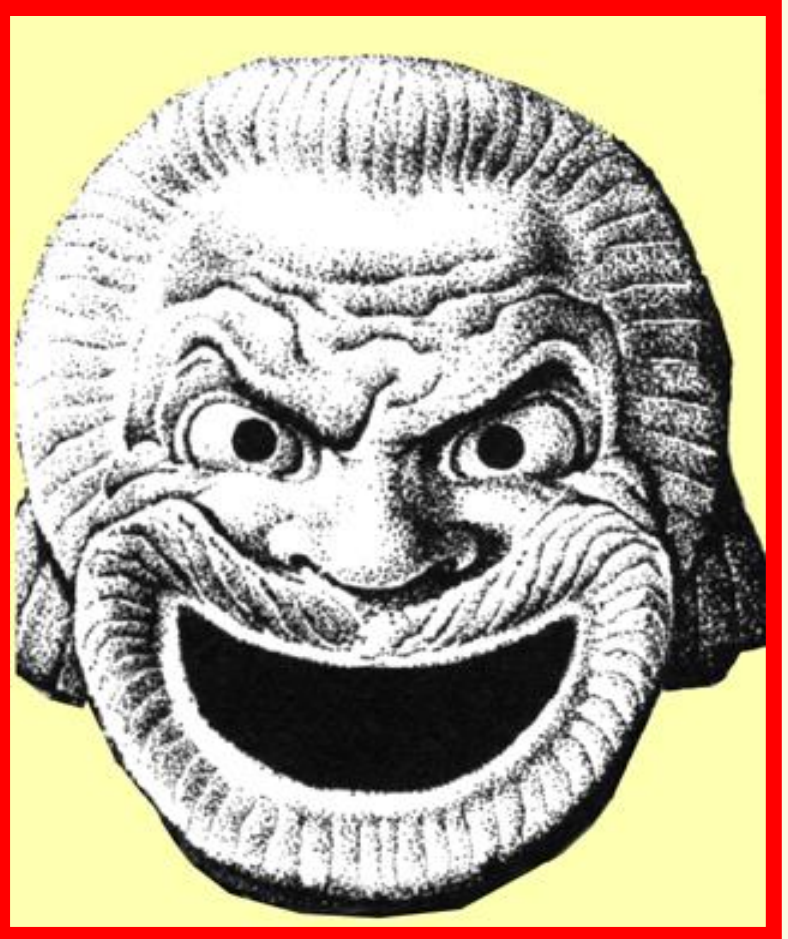
~~Tipo
di farmaco~~

2004

📄 Riduzione della
pressione

📄 Tipo di
farmaco

📄 Profilo di
rischio globale





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)

The ALLHAT Collaborative Research Group
Sponsored by the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)



U.S. Department of
Health and Human Services



National Institutes
of Health



National Heart, Lung,
and Blood Institute

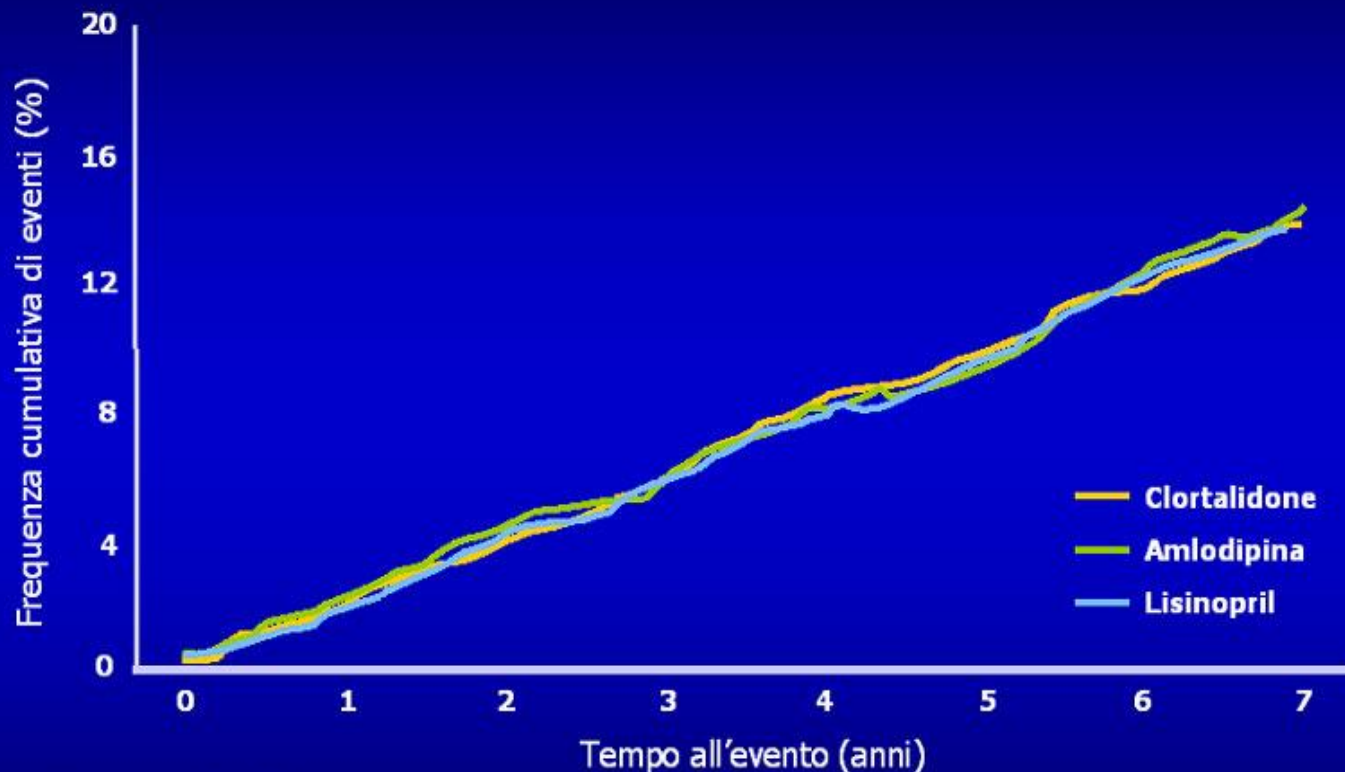
ALLHAT

Obiettivi dello Studio - 1

- **Obiettivo primario:**

Effetto di ciascun trattamento sulla incidenza di coronaropatia fatale + IMA non fatale

ALLHAT - Frequenza Cumulativa di Eventi per l'Endpoint Primario (Coronaropatia Fatale + Infarto Miocardico Non Fatale) per Gruppo di Trattamento



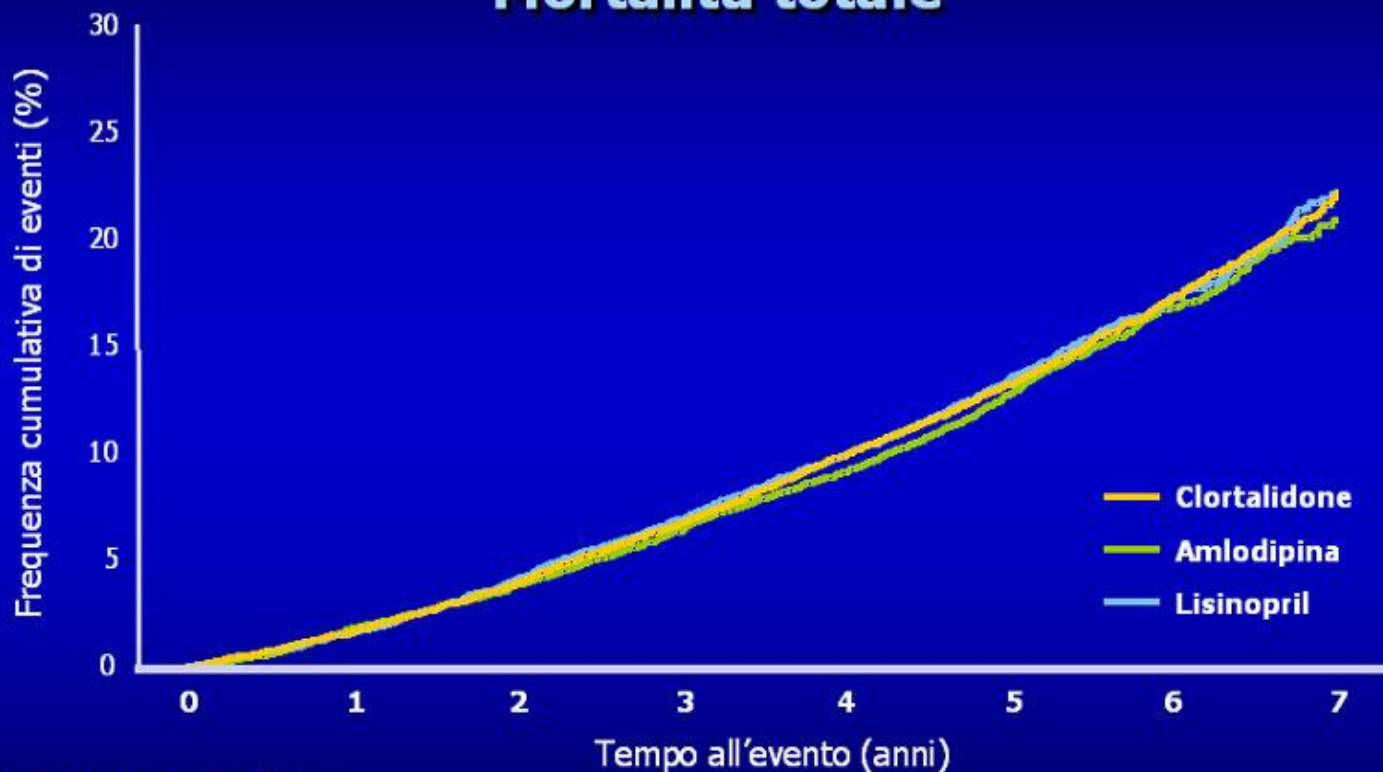
N. pazienti esposti al rischio

Clortalidone	15.255	14.477	13.820	13.102	11.362	6.340	2.956	209
Amlodipina	9.048	8.576	8.218	7.843	6.824	3.870	1.878	215
Lisinopril	9.054	8.535	8.123	7.711	6.662	3.832	1.770	195

ALLHAT

Frequenza Cumulativa di Eventi per Gruppo di Trattamento - 1

Mortalità totale



N. pazienti esposti al rischio

Clortalidone	15.255	14.933	14.564	14.077	12.480	7.185	3.523	428
Amlodipina	9.048	8.847	8.654	8.391	7.442	4.312	2.101	217
Lisinopril	9.054	8.853	8.612	8.318	7.382	4.304	2.121	144

ALLHAT

Variazioni Biochimiche per Gruppo di Trattamento

	Clortalidone	Amlodipina	Lisinopril
Colesterolemia (mg/dl)			
Basale	216,1	216,5	215,6
Finale	197,2	195,6 *	195,0 *
Potassiemia (mEq/l)			
Basale	4,3	4,3	4,4
Finale	4,1	4,4 *	4,5 *
Clearance cr. (ml/min/1,73 m²)			
Basale	77,6	78,0	77,7
Finale	70,0	75,1 *	70,7 *

* p<0,05 vs clortalidone

ALLHAT

Variazioni Glicemiche per Gruppo di Trattamento

	Clortalidone	Amlodipina	Lisinopril
Gruppo complessivo			
Basale	123,5	123,1	122,9
Finale	126,3	123,7	121,5*
	└───────────*───────────┘		
Gruppo pazienti non diabetici			
Basale	93,1	93,0	93,3
Finale	104,4	103,1	100,5*
	└───────────*───────────┘		
Incidenza di diabete (glicemia ≥ 126 mg/dl) al termine dello studio			
	11,6	9,8*	8,1*
	└───────────*───────────┘		

* p<0,05

ALLHAT

Conclusioni **AUTORI** - 1

- I diuretici tiazidici dovrebbero rappresentare l'**approccio terapeutico di prima scelta** nel paziente iperteso, in quanto:
 - riducono efficacemente i valori pressori
 - riducono l'incidenza di eventi cardiovascolari
 - presentano un basso costo economico e un elevato profilo di tollerabilità
- I calcio-antagonisti e gli ACE-inibitori possono essere impiegati nel **trattamento dei pazienti ipertesi** in cui i diuretici non sono indicati
- In un elevato numero di pazienti ipertesi è necessaria una **terapia farmacologica di associazione**, di cui i diuretici dovrebbero essere una componente

ALLHAT

Conclusioni **AUTORI** - 2

- Ca-antagonisti (rappresentati dall'amlodipina), ACE-inibitori (rappresentati dal lisinopril) e diuretici tiazidici (rappresentati dal clortalidone) presentano nel paziente iperteso **uguale efficacia** nel ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari morbosi e/o mortali
- I diuretici tiazidici hanno **maggiore efficacia** rispetto agli ACE-inibitori nel ridurre l'incidenza di ictus, angina e di interventi di rivascolarizzazione coronarica
- I diuretici hanno **maggiore efficacia** rispetto ai Ca-antagonisti nel ridurre l'incidenza di scompenso cardiaco

If you're 25 or older and have
enough blood pressure

IT'S TIME TO TAKE

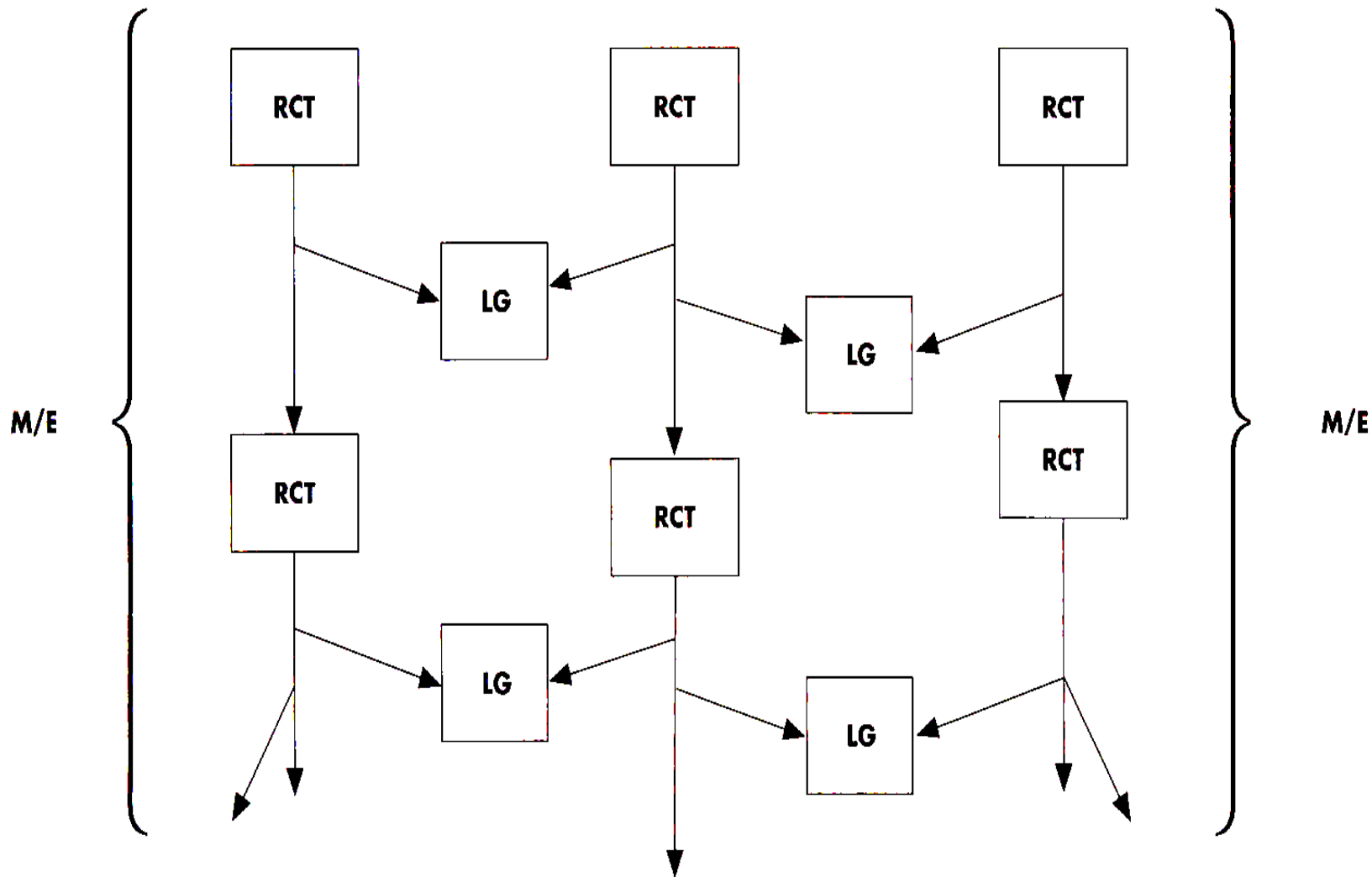
1) STUDIO ALLHAT

2) CRITICHE, LIMITI, MEDIA

3) TAKE AWAY

STUDIO ALLHAT

Matanalisi/"evidenze" (M/E)



Armonie attese tra RCT e linee guida (LG).

“...e' relativamente comune contrapporre il concetto di medicina basata sull'evidenza come prototipo di buona medicina, a quello di medicina basata sull'opinione, immagine negativa della medicina vecchio stampo.

Questo manicheismo non ha ragione di essere”

Gensini, 1997

“Il problema ancora non risolto dell'EBM e' il passaggio- dal modello sperimentale al contesto clinico-tanto che e' stata da alcuni definita una metascienza”

MacGraw-Hill, 2001

Table 8. Clinical trial and guideline basis for compelling indications for individual drug classes

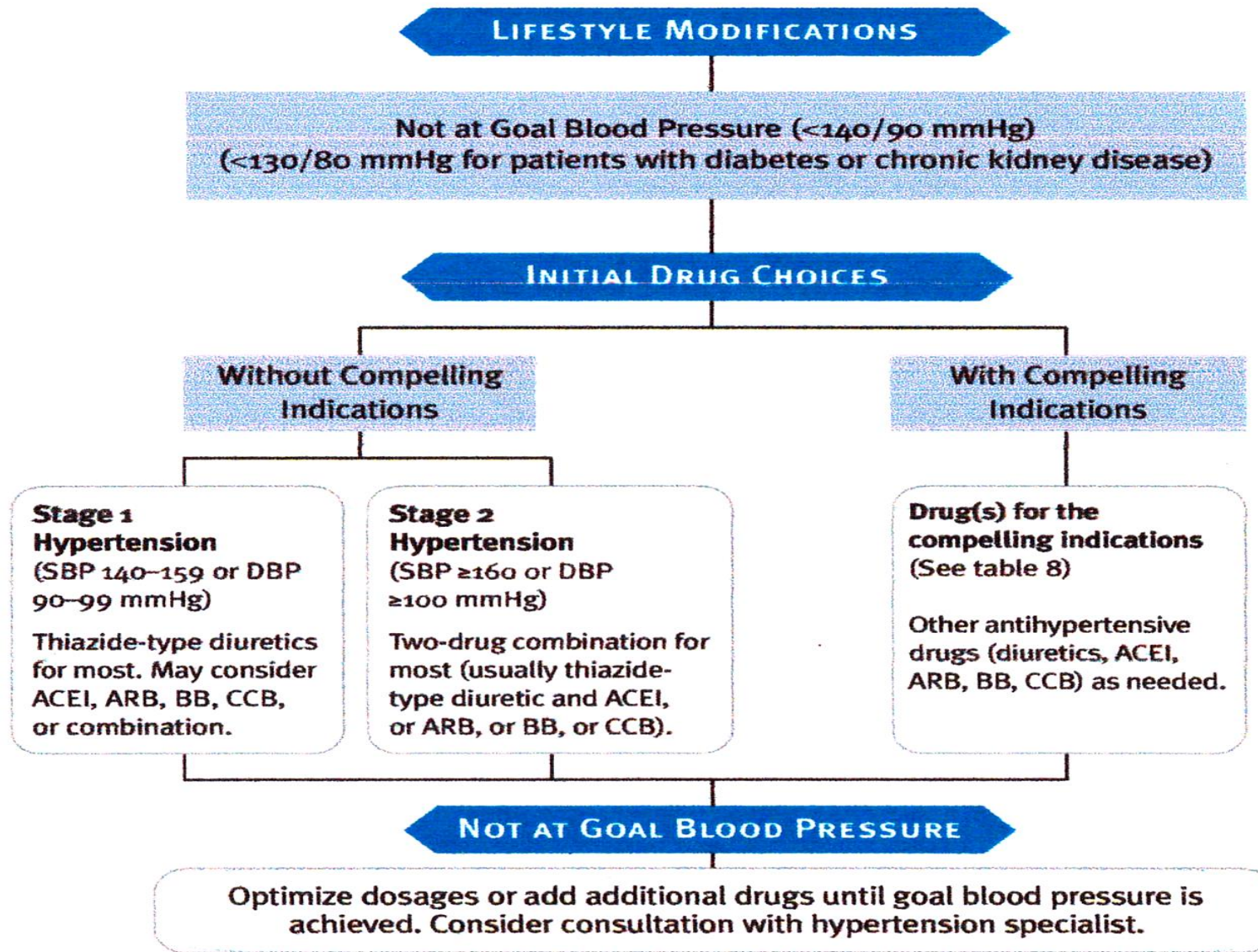
COMPELLING INDICATION*	RECOMMENDED DRUGS†						CLINICAL TRIAL BASIS‡
	DIURETIC	BB	ACEI	ARB	CCB	ALDO ANT	
Heart failure	•	•	•	•		•	ACC/AHA Heart Failure Guideline, ⁴⁰ MERIT-HF, ⁴¹ COPERNICUS, ⁴² CIBIS, ⁴³ SOLVD, ⁴⁴ AIRE, ⁴⁵ TRACE, ⁴⁶ ValHEFT, ⁴⁷ RALES ⁴⁸
Postmyocardial infarction		•	•			•	ACC/AHA Post-MI Guideline, ⁴⁹ BHAT, ⁵⁰ SAVE, ⁵¹ Capricorn, ⁵² EPHEBUS ⁵³
High coronary disease risk	•	•	•		•		ALLHAT, ³³ HOPE, ³⁴ ANBP2, ³⁶ LIFE, ³² CONVINCENCE ³¹
Diabetes	•	•	•	•	•		NKF-ADA Guideline, ^{21,22} UKPDS, ⁵⁴ ALLHAT ³³
Chronic kidney disease			•	•			NKF Guideline, ²² Captopril Trial, ⁵⁵ RENAAL, ⁵⁶ IDNT, ⁵⁷ REIN, ⁵⁸ AASK ⁵⁹
Recurrent stroke prevention	•		•				PROGRESS ³⁵

* Compelling indications for antihypertensive drugs are based on benefits from outcome studies or existing clinical guidelines; the compelling indication is managed in parallel with the BP.

† Drug abbreviations: ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; Aldo ANT, aldosterone antagonist; BB, beta-blocker; CCB, calcium channel blocker.

‡ Conditions for which clinical trials demonstrate benefit of specific classes of antihypertensive drugs.

Figure 1. Algorithm for treatment of hypertension



DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure.

Drug abbreviations: ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; BB, beta-blocker; CCB, calcium channel blocker.

**Terremoto
ALLHAT!**

**ALLAHAT:
PANE AL PANE**

**VERDETTO
ALLHAT!**

Ipertensione: W i diuretici!

NON SEMPRE I TRIAL CHIARISCONO LE IDEE!


ALLHAT :uno studio importantissimo di cui si sente poco parlare



...questo studio ha rappresentato, una clamorosa smentita di un documento stilato da noti cultori dell'ipertensione, probabilmente vicini all'industria farmaceutica...

...il documento OMS sull'equivalenza dei farmaci antiipertensivi e' stato distribuito in 2 milioni di copie: quanti medici saranno informati dello studio ALLHAT?

S.Garattini Direttore IRFMN Milano



*“La critica e’ l’unico modo per
far progredire una teoria verso
lidi di maggiore verita’”*

K.R.Popper,1972

ALLHAT

Limiti e Problematiche dello Studio - 1

- Raccolta dei dati
- Interpretazione dei risultati
- Rilevanza clinica dei risultati

ALLHAT

Limiti e Problematiche dello Studio -2

Fase di Raccolta Dati

- Una quota consistente di personale medico coinvolto privo di precedenti esperienze in trials clinici
- Scarsa informazione su terapia precedentemente assunta dai pazienti
- Assenza di un comitato scientifico "ad-hoc" per la valutazione degli endpoint dello studio
- Convalida della causa di un evento effettuata in una percentuale bassa di casi (ictus, scompenso: 3-10%)

ALLHAT

Limiti e Problematiche dello Studio – 3

Interpretazione dei Dati

- Poco impiegate (o controindicate) associazioni terapeutiche vantaggiose per ACE-inibitori
- Considerevole percentuale di pazienti di razza nera in cui ACE-inibitori poco efficaci
- Riduzioni pressorie di minore entità nel gruppo trattato con ACE-inibitori
- Difficoltà a riscontrare differenze tra gruppi potenzialmente spiegabile con l'impiego di beta-bloccanti

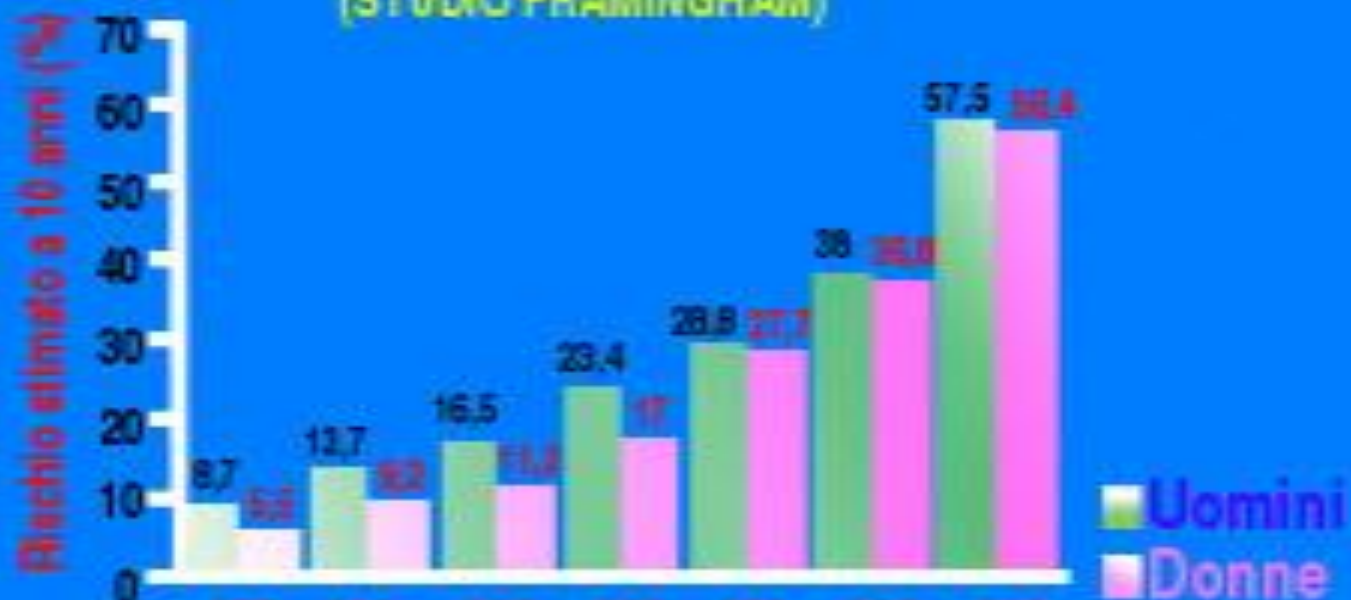
RIASSUNTO E CONCLUSIONI - 1

- ALLHAT è il più vasto trial clinico sull'ipertensione, con grande rilevanza clinica
- ALLHAT enfatizza l'importanza del controllo della pressione arteriosa sistolica
- **ALLHAT dimostra che il trattamento aggressivo è necessario per raggiungere gli obiettivi pressori sistolici**
- **ALLHAT dimostra che la terapia combinata è spesso necessaria per raggiungere gli obiettivi pressori**

Box 11 Enunciato: Scelta dei farmaci antipertensivi

- I principali benefici della terapia antipertensiva dipendono dalla riduzione degli elevati valori pressori.
- È stato tuttavia evidenziato che alcune classi specifiche di farmaci possono differenziarsi per alcuni effetti terapeutici o in specifici gruppi di pazienti.
- I vari farmaci non hanno lo stesso profilo di tollerabilità, che può variare da paziente a paziente.
- Le classi principali di farmaci antipertensivi – diuretici, β -bloccanti, calcioantagonisti, ACE-inibitori, bloccanti recettoriali dell'angiotensina – sono tutte indicate come scelte terapeutiche con cui iniziare e proseguire il trattamento.
- Identificare la classe di farmaci da impiegare come prima scelta terapeutica è probabilmente diventato meno importante, considerando la necessità di impiegare due o più farmaci antipertensivi in combinazione per raggiungere il *goal* pressorio.
- Tenendo presente l'ampia mole di dati sinora raccolti, è possibile affermare che la scelta terapeutica è influenzata da numerosi fattori, tra cui:
 - i farmaci antipertensivi impiegati in passato;
 - il costo dei farmaci;
 - il profilo di rischio del paziente, la presenza o meno di danno d'organo e di patologie cardiovascolari, renali o di diabete clinicamente manifesti;
 - la preferenza terapeutica eventualmente espressa dal paziente.

RISCHIO DI MALATTIA CORONARICA A 10 ANNI (STUDIO FRAMINGHAM)



PAS	120	160	160	160	160	160	160
Colesterolo	220	220	260	260	260	260	260
Colesterolo HDL	50	50	50	35	35	35	35
Diabete	-	-	-	-	+	+	+
Sigarette	-	-	-	-	-	+	+
IVS all'ECG	-	-	-	-	-	-	+

OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO

L'OBIETTIVO PRIMARIO DEL TRATTAMENTO DEL

PAZIENTE IPERTESO E' QUELLO DI OTTENERE LA MASSIMA

RIDUZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE GLOBALE

A LUNGO TERMINE(RIDUZIONE DI EVENTI CARDIOVASCOLARI

MORBOSI E MORTALI).E' PERCIO' RICHIESTO IL TRATTAMENTO

DI TUTTI I FATTORI DI RISCHIO REVERSIBILI IDENTIFICATI

,INCLUSI IL FUMO.LA DISLIPIDEMIA E IL DIABETE,E UNA GESTIONE

APPROPRIATA DELLE CONDIZIONI CLINICHE ASSOCIATE

,OLTRE AL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA STESSA.

*...Il vero valore soglia per definire l'ipertensione
deve essere considerato flessibile,essendo necessariamente
piu' elevato o piu' ridotto in relazione al profilo di rischio
globale di ogni individuo*

ESH GUIDELINES 2003

ALL

HAT NO

OSAMA

If you're 25 or older and have
a high blood pressure

PLEASE TO TAKE

1)STUDIO ALLHAT

2)CRITICHE, LIMITI, MEDIA

3)Take Away

STUDIO ALLHAT



**ACCELERARE LA FINE DELL'ERA DEI
GRANDI TRIAL E STIMOLARE LA
RICERCA FISIOPATOLOGICA E
CLINICA SUL DANNO D'ORGANO**



***I TRIAL DEVONO UTILIZZARE
TECNICHE DI MISURAZIONE
DELLA PRESSIONE PIU'
VALIDE COME L'ABPM PER
UNA PIU' SERIA
VALUTAZIONE PROGNOSTICA***



***LA SCELTA DEL FARMACO DEVE TENERE
CONTO DELLE CARATTERISTICHE
CLINICHE DEL PAZIENTE E DEL SUO
RISCHIO GLOBALE, SENZA DI
MENTICARE CHE LA CURA E ' SPESSO
DESTINATA A DURARE PER TUTTA LA
VITA***

2004

📄 Riduzione della
pressione

📄 Profilo di
rischio globale

📄 Tipo di
farmaco



