



NIFIC

Breaking News

Regione
Lombardia
ASL Milano

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

Notizia n° 2

Il RCT SPRINT ha confrontato soglie di trattamento antipertensivo in pazienti ad alto rischio cardiovascolare (CV) con risultati in apparenza rivoluzionari. Ma quanto generalizzabili e trasferibili alla pratica clinica?

Il RCT SPRINT <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1511939>, finanziato dalla Sanità pubblica USA, aveva l'obiettivo di **stabilire il target più appropriato di PAS per pazienti ad alto rischio CV**, ma con due importanti criteri di esclusione:

- **diabete**, dato che il precedente RCT ACCORD in diabetici non aveva mostrato benefici complessivi nel ridurre la PAS sotto 120 rispetto a ~134 mmHg <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1001286>

- **e ictus**, dato che il precedente RCT SPS3 in pazienti con recente ictus lacunare aveva mostrato una tendenza al beneficio nel ridurre la PAS sotto 130 rispetto a target tra 130 e 149 mmHg

[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)60852-1/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)60852-1/abstract).

In SPRINT 9.360 pazienti di età media 68 anni e probabilità del 20,1% di avere un evento CV a 10 anni (calcolatore di Framingham) sono stati randomizzati a target di PAS stringenti (media raggiunta 121,5 mmHg) o standard (media raggiunta ~135). Esito primario composito: infarto cardiaco/SCA, ictus, scompenso cardiaco o morte CCV.

Risultati

Il RCT è stato interrotto dopo 3 anni e 3 mesi, perché il trattamento intensivo ha ridotto in modo significativo sia l'esito primario (-25%) sia la mortalità totale (-27%). I benefici sono risultati maggiori in pazienti ≥ 75 anni.

La media di farmaci assunti è stata di 1,8 a testa con il trattamento standard, di 2,8 con quello intensivo.

Specifici eventi avversi (in genere non gravi, né molto frequenti) sono stati più numerosi con il trattamento intensivo:

- ipotensione +70%~
- sincope +30/40%
- anomalie elettrolitiche +35%
- danno o insufficienza renale acuta +70%~.



NIFIC

Breaking News

Regione
Lombardia
ASL Milano

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

Da più parti si chiede di modificare le Linee Guida internazionali, che nel 2013 avevano proposto target unificati <140/90 per tutti gli adulti, con valori più alti accettati nei grandi anziani.

Dunque in anziani ad alto rischio si dovrà puntare a ~120 mmHg di PAS?

Puntare con terapie farmacologiche a target così drastici non sembra al momento giustificato, per i motivi che seguono.

1) Il metodo di misura della PA era molto particolare: automisurazione, seduti in una stanza senza la presenza di sanitari, con apparecchio automatico che riportava la media di tre misurazioni, ciascuna rilevata dopo 5' di riposo.

La misurazione singola tipica della corrente pratica clinica, attuata da un sanitario (con camice bianco), dà **valori probabilmente superiori di ~10 mmHg**. Trasferito alla pratica corrente, ciò può significare che in SPRINT si sono avuti risultati migliori con PAS medie di **131,5** anziché di **145** mmHg: il riscontro è interessante, ma non così stupefacente!

2) I benefici, impressionanti in termini relativi, lo sono meno in termini assoluti, anche perché gli eventi non sono stati tantissimi. L'esito primario è passato da 2,19% per anno nel gruppo con target standard a 1,65% per anno nel gruppo con target stringente. È stato **necessario trattare per 3 anni e 3 mesi 61 persone per evitare un evento a 1** di loro. Ne consegue che **60 sono state trattate senza benefici** (alcune con eventi avversi in eccesso).

Quanto a mortalità totale, è stato necessario trattare per 3,26 anni 90 persone per evitare che 1 morisse, mentre non c'è prova che le altre 89 abbiano avuto la vita prolungata.

3) I RCT troncati "per benefici"

(<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=185591>, v. *Pillola* di BPC 86/2011) **possono esagerare l'effetto**. In SPRINT i morti totali sono stati 365: la citata revisione sistematica ha mostrato che, quando gli eventi sono meno di 500, la sovrastima del beneficio può essere sostanziale, e in teoria il vantaggio avrebbe potuto svanire completando il follow-up prestabilito. Anche con i 562 eventi dell'esito composito primario la troncatura potrebbe dare una sovrastima, in assenza della quale l'effetto da "moderato" potrebbe diventare "modesto". Anche per questo sembra **discutibile aver interrotto il follow-up pianificato**, in un RCT i cui risultati potrebbero cambiare i target di PAS per centinaia di milioni di persone.



NIFIC Breaking News

Regione
Lombardia
ASL Milano

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

4) Ciò vale a maggior ragione perché SPRINT potrebbe cambiare pesantemente i target per gli anziani, con risultati potenzialmente catastrofici, come mostrano studi osservazionali ben condotti, ad es. su 650mila anziani nefropatici <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4155539/>, o su oltre 1.500 grandi anziani a Milano <http://ageing.oxfordjournals.org/content/44/6/932.abstract>. I rischi di provocare la morte con **terapie aggressive sembrano particolarmente rischiose con anziani fragili** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3537835/>.

5) Le buone notizie sono comunque che i risultati favorevoli sono stati ottenuti con farmaci generici a basso costo, con **clortalidone** e **amlodipina** che sono stati, nell'ordine, di gran lunga i più utilizzati.

