

BETA-BLOCCANTI NELL'IPERTENSIONE?

Analisi della letteratura metanalitica

Prescrivere

ALESSANDRO BATTAGLIA*, SAFFI ETTORE GIUSTINI**

* Commissione Terapeutica Regione Toscana, Area Farmaco SIMG;

** Consulente Dipartimento Farmaceutico ULSS 20 Veneto, Area Farmaco SIMG

I PRECEDENTI

Le nuove linee guida NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) 2006¹, a differenza della precedente 2004², non includono più i β -bloccanti come farmaci di prima, seconda o terza scelta nella terapia dell'ipertensione.

Queste conclusioni si basano sui risultati di una metanalisi eseguita dagli stessi autori BHS (*British Hypertension Society*) - NICE¹ che dimostrava minor efficacia dei β -bloccanti rispetto ad altri trattamenti attivi nel ridurre l'incidenza di *stroke*. In realtà il dibattito in merito all'opportunità di utilizzare i β -bloccanti come "prima scelta" nell'ipertensione era iniziato nel 2002, quando nello studio LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*)³ il losartan si era dimostrato più efficace dell'atenololo nel ridurre l'incidenza di *stroke* nei pazienti ipertesi affetti da IVSx. Nel 2004 Carberg, Samuelsson e Lindholm⁵, confrontando l'atenololo vs. placebo e vs. altri trattamenti attivi, rilevarono un'aumentata incidenza di *stroke* e di mortalità negli ipertesi assegnati al β -bloccante e sconsigliarono pertanto l'utilizzo di questa molecola come prima scelta nell'ipertensione o come comparatore nella programmazione di futuri trial sulla terapia dell'ipertensione. Un altro importante contributo alle conoscenze degli effetti di questi farmaci nei pazienti ipertesi è rappresentato dalla revisione di Lindholm del 2005, dove l'analisi β -bloccanti vs. placebo o vs. altre terapie attive venne estesa anche a molecole diverse dall'atenololo. I risultati della metanalisi confermarono un'aumentata incidenza di *stroke* nei pazienti assegnati ad atenololo, ma non per i pazienti ipertesi assegnati a β -bloccanti diversi, sostanzialmente in seguito alla scarsa potenza statistica di questi confronti rappresentati da casistiche esigue. L'autore, generalizzando a tutta la classe l'effetto subottimale rilevato per l'atenololo nell'incidenza di *stroke*, spiegava che tutto ciò non era stato evidenziato da precedenti esperienze, vuoi perché i trial in cui erano stati confrontati "vecchi" e "nuovi" farmaci avevano utilizzato quasi sempre nello stesso braccio diuretici o β -bloccanti (presupponendo effetti identici sugli *outcomes* cardiovascolari), vuoi perché i megatrial basati su confronti β -bloccanti vs. terapie alternative rappresentano esperienze di ricerca pubblicate solo negli ultimi anni⁶.

Bradley et al. hanno recentemente rianalizzato i confronti β -bloccanti vs. altre terapie attive stratificandoli per classe di comparatore. In questa revisione i β -bloccanti sono risultati meno efficaci dei calcio-antagonisti e dei farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina nella prevenzione di importanti *end-points* cardiovascolari, mentre rispetto ai diuretici queste molecole presentavano simile efficacia ma minore tollerabilità⁷. Khan et al., in una revisione di modesta qualità metodologica, segnalano ulteriormente che la bassa efficacia dei β -bloccanti nella prevenzione di *outcomes* cardiovascolari sembra limitata al loro uso nei pazienti ipertesi anziani⁸.

NOSTRO CRITICAL APPRAISAL DELLA LETTERATURA

Abbiamo sottoposto a valutazione critica tutte le metanalisi che si sono occupate di questo argomento; di seguito riportiamo i problemi metodologici riscontrati.

Metanalisi NICE 2006¹

La strategia di ricerca è specificata in modo sommario; sono stati cercati solo articoli in lingua inglese; non sono stati cercati dati non pubblicati; non è stata eseguita una ricerca manuale; non è stata indagata la presenza di *publication bias*; non è riportato se i dati siano stati raccolti da almeno due diversi revisori (possibile *selection bias*); non è stata valutata in modo formale la qualità degli studi recensiti (tuttavia i criteri di inclusione dovevano garantire caratteristiche minime di qualità); il *pooling* è stato eseguito solo in presenza di risultati omogenei; manca un'analisi dettagliata delle cause di eterogeneità.

Metanalisi Carlberg⁵

Sono stati esaminati solo due database elettronici; non è stata eseguita una ricerca manuale; non è chiaro se siano stati cercati anche dati non pubblicati; non viene specificato l'arco temporale della ricerca; non è stata indagata la presenza di *publication bias*; non è riportato se i dati siano stati raccolti da almeno due diversi revisori (possibile *bias* di selezione); non è stata valutata la qualità degli studi recensiti; il *pooling* è stato eseguito adottando tecnica metanalitica basata sul *random effect model* anche in presenza di eterogeneità.

Metanalisi Lindholm ⁶

Gli studi clinici controllati (RCT) sono stati ricercati direttamente nei database, ma anche reclutando RCT recensiti dalle altre metanalisi, e quindi la sistematicità della ricerca dipende anche dalla qualità delle metanalisi recensite; non è specificato l'arco temporale della ricerca; non sono stati cercati dati non pubblicati; non è stata eseguita una ricerca manuale; non è stata indagata la presenza di *publication bias*; non è riportato se i dati siano stati raccolti da almeno due diversi revisori (possibile *bias* di selezione); non è stata valutata in la qualità degli studi recensiti; il problema dell'eterogeneità dei risultati riscontrata entro il *pool* è stato affrontato solo parzialmente.

Metanalisi Bradley ⁷

Gli autori non specificano in che modo sia stata utilizzata la valutazione della qualità delle ricerche recensite; questo è un importante limite della revisione perché in presenza dei bassi numeri di trial considerati nei diversi sottogruppi la qualità potrebbe rappresentare un'importante causa di eterogeneità. Il modello metanalitico *fixed effect* è stato utilizzato anche in presenza di eterogeneità. L'analisi dell'eterogeneità statistica è stata utilizzata a sostegno dei risultati – potenzialmente inficiati da bassa potenza per lo scarso numero di ricerche incluse in ciascun sottogruppo – attraverso il ragionamento: “scarsa numerosità = grande varianza → se esiste scarsa varianza in presenza di scarsa eterogeneità i risultati sono da considerare attendibili”: questa procedura non è validata e dovrebbe rappresentare solo una ipotesi di lavoro. Alcuni risultati sono stati valorizzati anche se non erano significativi. Il confronto β -bloccanti vs. diuretici è gravato da un eccesso di eterogeneità non spiegata e il risultato non avrebbe dovuto essere inserito nelle conclusioni della metanalisi.

Metanalisi Khan ⁸

Gli autori specificano in modo solo sommario la sintassi utilizzata nella strategia di ricerca; non sono stati ricercati dati non pubblicati; non è stata indagata la presenza di *publication bias*. Non è stata valutata la qualità degli studi recensiti. Sono state eseguite due metanalisi separate per i dati estratti da trial in cui erano stati arruolati soggetti di età inferiore a 60 anni (ipertesi giovani) e rispettivamente superiore a 60 anni (ipertesi anziani). La categorizzazione degli studi nei sottogruppi “giovani” e “anziani” in mancanza dei dati originali è stata eseguita valutando i criteri di arruolamento dichiarati dalle singole ricerche o valutando l'età media dei soggetti arruolati nel trial. Quest'ultimo criterio non esclude, così, importanti sovrapposizioni di fasce di età tra un trial e l'altro. In presenza di modesti livelli di eterogeneità la metanalisi avrebbe dovuto sfruttare la tecnica *fixed effect model*. L'*outcome* composito “morte cardiovascolare + *stroke* non fatale + infarto miocardico non fatale” è stato costruito a tavolino a partire dai dati

sui *singleton end-points* riportati dagli studi recensiti senza avere a disposizione i dati originali delle singole ricerche: ciò non consente di rispettare il principio della *first occurrence* per ogni evento registrato. I limiti degli intervalli di confidenza di risultati enfatizzati dagli autori sono molto vicini al *cut off* che soddisfano l'ipotesi nulla per la misura di efficacia utilizzata: sfiorano il *cut off* $p = 0,05$ e sono probabilmente poco importanti sotto il profilo clinico.

IL NOSTRO CONTRIBUTO

Prima della pubblicazione della metanalisi Cochrane (vedi oltre), data l'enorme importanza pratica del messaggio fornito da tutte queste ricerche, e visti i limiti rilevati per ciascuna di esse (punto 2) avevamo deciso di rianalizzare in modo autonomo i trial recensiti da Lindholm et al. ⁵ per rimediare ad alcune lacune metodologiche della sua revisione. I risultati che qui presentiamo sono già stati pubblicati on line (per maggiori dettagli si rimanda ai rispettivi indirizzi web ^{8,9}). I criteri di inclusione di Lindholm et al. rappresentavano a nostro giudizio una scelta ottimale in quanto la revisione dei soli trial in cui i β -bloccanti rappresentavano almeno il 50% della terapia assegnata a quel braccio poteva ridurre al minimo eventuali diluizioni dell'effetto β -bloccante associate all'assunzione di queste molecole.

Materiali e metodi

Abbiamo indagato sull'esistenza di *publication bias* attraverso analisi *Funnel plot*. Abbiamo considerato potenziali cause di eterogeneità: la qualità metodologica dei trial inclusi; l'età dei pazienti arruolati; la loro comorbidità; il tipo di β -bloccante utilizzato; la durata del follow-up; il livello di *compliance*; l'efficacia anti-ipertensiva. La stratificazione per fasce di età delle varie casistiche è stata eseguita attraverso un'approssimazione matematico-statistica (studio della distribuzione z del *cut off* di età 55 anni). Abbiamo utilizzato per lo studio dell'eterogeneità tecniche di analisi per sottogruppi e tecniche di *sensitivity analysis*. Abbiamo valutato la qualità metodologica delle singole ricerche attraverso lo *score* di Jadad. Nei calcoli metanalitici abbiamo utilizzato tecniche basate sul *fixed effect model* in assenza di eterogeneità e sul *random effect model* in presenza di eterogeneità. L'eterogeneità è stata definita formalmente da valori di P al Q test $< 0,10$. Abbiamo considerato solo l'incidenza dell'*outcome stroke*.

Risultati

Nella revisione di Lindholm et al. non abbiamo potuto dimostrare esistenza di *publication bias* (Fig. 1).

Per l'*outcome stroke* abbiamo riscontrato una maggiore incidenza di questo *end-point* associata all'uso di β -bloccanti: a) in pazienti anziani: RR *stroke* = 1,17 (1,05-1,30); b) in pazienti reclutati in trial dove al braccio β -bloccanti erano stati assegnati β -bloccanti

da soli: RR = 1,24 (1,09-1,41); nei pazienti reclutati in trial dove al braccio β -bloccanti era stato assegnato atenololo da solo: RR = 1,19 (1,11-1,28); c) nei pazienti reclutati in trial dove i β -bloccanti erano risultati più efficaci sulla pressione arteriosa diastolica (PAD) rispetto al braccio di controllo: RR = 1,19 (1,11-1,28); d) nei pazienti reclutati in trial dove il follow-up era più lungo: RR = 1,23 (1,14-1,34); e) nei pazienti caratterizzati da miglior *compliance*: RR = 1,25 (1,15-1,36). Sempre per l'*outcome stroke* non sono emerse differenze significative tra β -bloccanti e altri trattamenti attivi nei pazienti giovani, nei trial dove i β -bloccanti in genere o l'atenololo erano stati randomizzati assieme ad altre molecole nello stesso braccio; nei trial caratterizzati da minor efficacia dei β -bloccanti sui valori pressori; nei trial con follow-up breve e nei trial caratterizzati da pazienti con scarsa *compliance*. Il risultato di alcune di queste metanalisi è raffigurato nelle Figure 2 e 3.

Conclusioni

L'utilizzo di atenololo nei pazienti affetti da ipertensione essenziale è risultato associato a una maggior incidenza di *stroke* rispetto all'uso di altri farmaci attivi. Non esistono prove a sostegno dell'esistenza di un "effetto classe" per l'utilizzo di β -bloccanti diversi dall'atenolo-

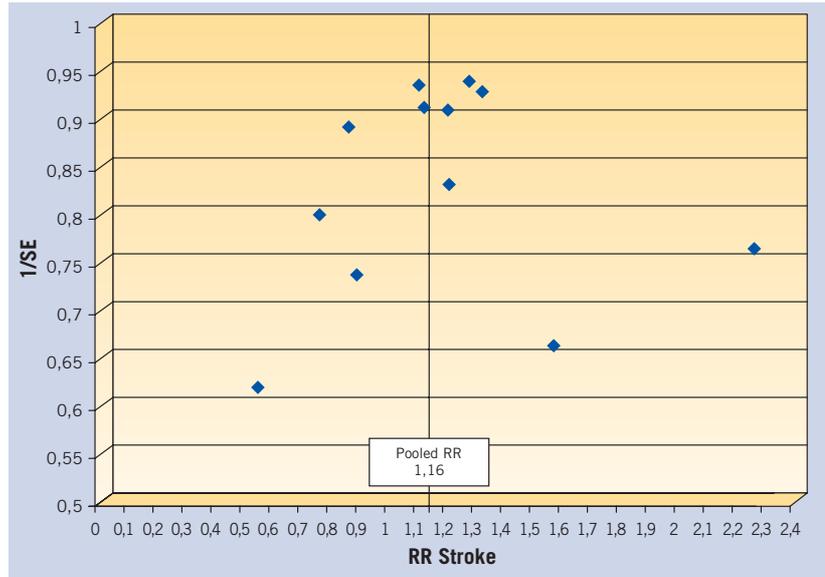


Figura 1

Funnel plot confronti β -bloccanti vs. trattamenti attivi.

lo. Esiste qualche evidenza a sostegno della mancanza di una maggiore incidenza di *stroke* nei pazienti più giovani sottoposti a terapia β -bloccante, ma è troppo debole per poter avere un riscontro pratico.

LA RECENTE METANALISI COCHRANE

L'ultimo contributo alle conoscenze degli effetti dei β -bloccanti nella terapia dell'ipertensione è rappresentato dalla recente metanalisi Cochrane (Wiysonge CS, 24 gennaio 2007) ⁹.

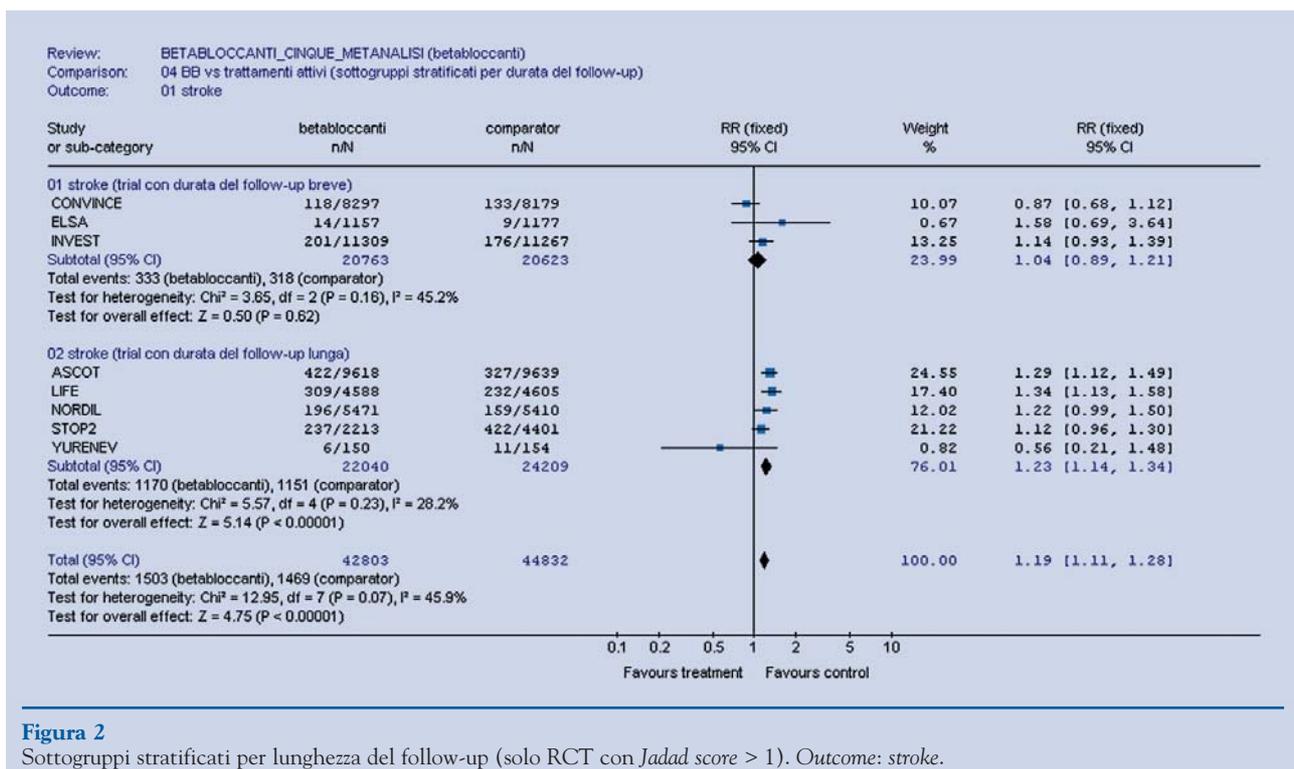
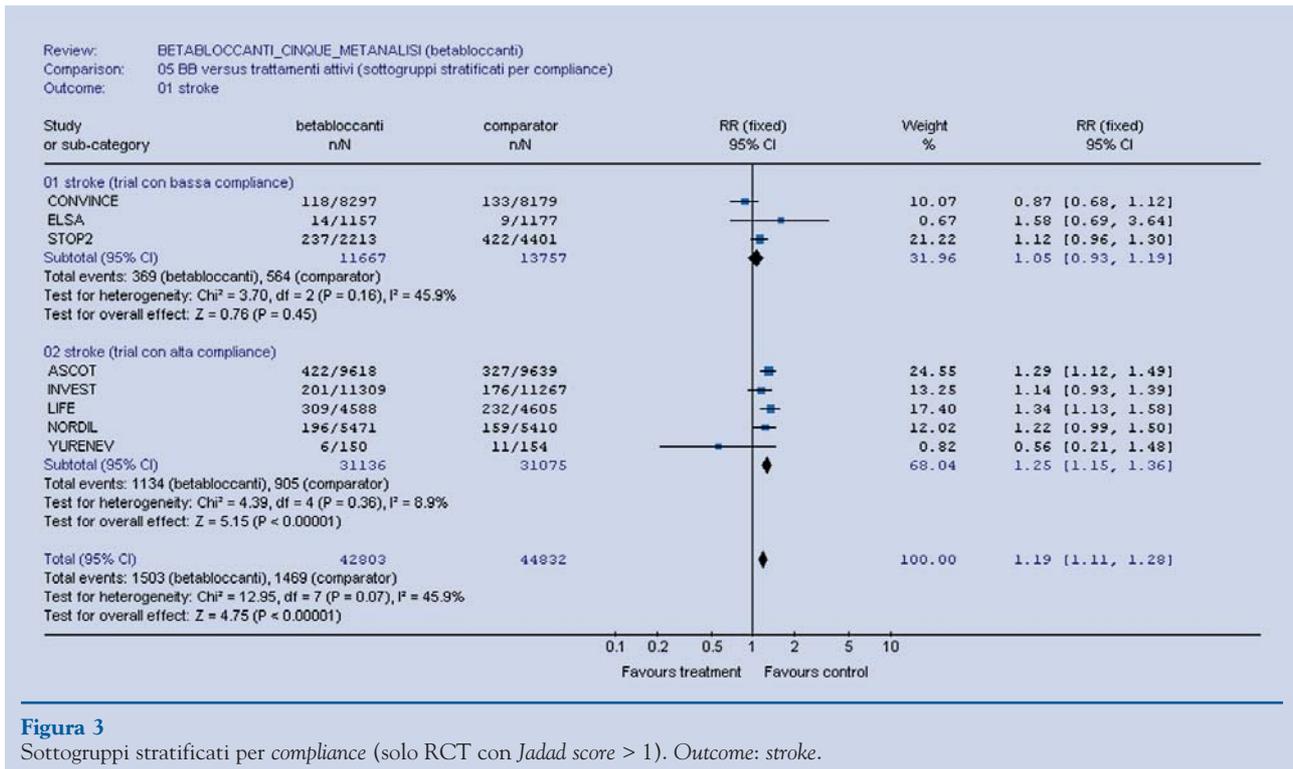


Figura 2

Sottogruppi stratificati per lunghezza del follow-up (solo RCT con *Jadad score* > 1). Outcome: *stroke*.



Risultati sulla mortalità

I β -bloccanti non hanno prodotto differenze significative in termini di mortalità nei confronti vs. placebo (RR = 0,99 [0,88-1,11]), vs. diuretici (RR = 1,04 [0,91-1,19]) o nei confronti con farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina (RAS) (RR = 1,10 [0,98-1,24]). È stato invece rilevato un trend a sfavore dei β -bloccanti nei confronti vs. calcioantagonisti (RR = 1,07 [1,00-1,14]).

Risultati sugli eventi cardiovascolari

I β -bloccanti hanno ridotto l'incidenza di eventi cardiovascolari nei confronti vs. placebo (RR = 0,88 [0,79-0,97]), essenzialmente per riduzione dell'incidenza di *stroke* (vedi oltre). Nei confronti β -bloccanti vs. RAS non sono emerse differenze significative per questo *outcome* (RR = 1,00 [0,72-1,38]), mentre è stato riscontrato un trend a sfavore dei β -bloccanti nei confronti vs. diuretici (RR = 1,13 [0,99-1,28]). Nei confronti β -bloccanti vs. calcioantagonisti è stata riscontrata una differenza significativa a sfavore dei β -bloccanti (RR = 1,18 [1,08-1,29]), sostanzialmente dovuto a un'aumentata incidenza di *stroke* (vedi oltre).

Risultati sull'incidenza di *stroke*

Nei confronti vs. placebo i β -bloccanti hanno dimostrato di ridurre l'incidenza di *stroke* (RR = 0,80 [0,66-0,96]). Nei confronti β -bloccanti vs. diuretici non è stata riscontrata una differenza significativa (RR = 1,17 [1,65-2,09]). Per quanto riguarda invece i confronti β -bloccanti vs. calcioantagonisti (RR = 1,24 [1,11-1,40]) e vs. RAS (RR = 1,30 [1,11-1,53]) è stata riscontrata una differenza significativa a sfavore dei β -bloccanti.

Risultati sugli eventi di cardiopatia coronarica

L'incidenza di cardiopatia coronarica non è risultata significativamente diversa nei confronti vs. placebo (RR = 0,93 [0,81-1,07]). Nei confronti β -bloccanti vs. diuretici (RR = 1,12 [0,82-1,54]), vs. RAS (RR = 0,90 [1,76-1,06]) e vs. calcioantagonisti (RR = 1,05 [0,96-1,15]) non è stata riscontrata una differenza significativa.

Interruzione della terapia

Le interruzioni precoci del trattamento sono risultate a sfavore dei β -bloccanti nei confronti con i diuretici (RR = 1,86 [1,39-2,50]) e nei confronti con i RAS (RR = 1,41 [1,29-1,54]). Non sono invece state riscontrate differenze significative nei confronti β -bloccanti vs. placebo (RR = 2,34 [0,84-6,52]) o vs. calcioantagonisti (RR = 1,20 [0,71-2,04]).

Il 75% dei confronti esaminati dalla metanalisi riguarda trial in cui era stato studiato l'atenololo; gli autori conengono che non è possibile stabilire se quanto rilevato per l'atenololo rappresenti o meno un effetto classe.

I nuovi β -bloccanti, ad esempio, caratterizzati da meccanismo d'azione in parte diverso rispetto all'atenololo, potrebbero influenzare in modo diverso l'incidenza dei vari *outcomes* considerati.

Gli autori tuttavia affermano che le evidenze al momento disponibili non consentono di supportare l'impiego dei β -bloccanti come farmaci di prima scelta nell'ipertensione arteriosa, sostanzialmente per la minor protezione esercitata nei confronti dello *stroke* rispetto ad altre opzioni e per l'assenza di differenze significative rispetto al placebo o al non trattamento nell'inciden-

za di importanti *outcomes* cardiovascolari. Un ulteriore elemento è rappresentato dai trend a sfavore dei β -bloccanti riscontrati nei confronti vs. calcioantagonisti, vs. RAS e vs. diuretici.

Critical appraisal della metanalisi Cochrane

La revisione è di buona qualità: la ricerca di trial pubblicati prima del mese di giugno 2006 è stata eseguita in modo diretto su tre database elettronici (Pubmed, Embase, CCTR [Cochrane Controlled Trials Register]) e in modo indiretto recuperando i trial recensiti da altre metanalisi reperite in CDSR (Cochrane Database of Systematic Reviews) e di DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness). I criteri di inclusione sono specificati in modo chiaro (sono stati inclusi nella revisione RCT caratterizzati da confronti β -bloccanti vs. placebo o vs. nessun trattamento o da confronti β -bloccanti vs. farmaci attivi in pazienti adulti ipertesi; i β -bloccanti dovevano essere utilizzati in monoterapia o in terapia prima linea e l'*outcome* studiato doveva essere rappresentato dalla mortalità o da altri *end-points*). L'inclusione degli studi, la valutazione della loro qualità e l'estrazione dei dati sono state eseguite da più revisori in modo autonomo (pertanto con bassa probabilità di *selection bias*). L'analisi dei risultati è stata eseguita in base al principio *intention to treat*; le tecniche di *pooling* utilizzate erano corrette e le conclusioni degli autori coerenti con i risultati ottenuti.

Tuttavia, la metanalisi non ha indagato formalmente la presenza di *publication bias* e la valutazione della qualità metodologica delle ricerche non è stata utilizzata nell'analisi dell'eterogeneità dei risultati rilevati entro il *pool* (nonostante questa intenzione sia chiaramente esplicitata dagli autori nella parte dedicata al metodo). Questa lacuna ci sembra importante, in quanto molti trial recensiti risultano di qualità metodologica molto povera. In particolare il riscontro di mancata significatività statistica nella differenza rilevata per l'incidenza di *stroke* nel confronto β -bloccanti vs. diuretici è basato sul *pooling* dei trial HAPPY, MRC (Medical Research Council), MRC-old e VA COOP (Veterans Administration Cooperative Study Group): i primi tre sono di bassa qualità (*Jadad score* = 1 [N.d.T.]); più in dettaglio, i trial MRC e MRC-old erano ricerche caratterizzate da una percentuale inaccettabile di perdite al follow-up (rispettivamente 19 e 25%) con alto rischio quindi di *attrition bias* e di sbilanciamento tra i due bracci nei fattori prognostici. Il trial VA COOP era caratterizzato da una perdita al follow-up pari all'8%; la qualità metodologica era migliore ma il contributo di questa casistica ai risultati del *pooling* era molto limitato (683 pazienti sui 18.135 pazienti coinvolti). Infine, come ammesso dagli

stessi autori, sono state incluse ricerche in cui l'effetto β -bloccante poteva essere diluito dalle terapie utilizzate dopo il *first step* (Lindholm⁵ aveva invece incluso solo trial in cui i β -bloccanti rappresentavano almeno il 50% della terapia assegnata al rispettivo braccio dalla randomizzazione).

CONCLUSIONI

In base alle analisi illustrate nei punti precedenti i messaggi più importanti per il medico pratico sembrano essere due:

1. l'atenololo non deve essere più considerato farmaco di prima scelta nella terapia farmacologica dell'ipertensione essenziale;
2. non esistono evidenze sufficienti a estendere questa raccomandazione a β -bloccanti diversi dall'atenololo; in particolare le nuove molecole, caratterizzate da meccanismi di azione in parte diversi, potrebbero influenzare in modo diverso l'incidenza degli *outcomes* cardiovascolari considerati.

Bibliografia a richiesta (a.battaglia@libero.it)

