

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Effetti stratificati per età e pressione arteriosa della farmaco-terapia anti-ipertensiva per la prevenzione delle malattie cardio-vascolari e della morte

Premessa

Studi epidemiologici hanno suggerito che l'aumento della pressione arteriosa (PA) sia un importante fattore di rischio per eventi cardio-vascolari (CV) nelle diverse età e in un'ampia gamma di valori. Anche se questi studi hanno riscontrato una certa attenuazione dei rischi relativi con l'aumentare dell'età, poiché i tassi assoluti di eventi CV aumentano con l'età, anche i pazienti più anziani potrebbero ricevere vantaggi dal trattamento anti-ipertensivo, quanto i più giovani, se non di più. Tuttavia, altri studi hanno riportato un aumento del rischio di eventi CV e morte nei pazienti più anziani con PA più bassa rispetto a quelli con PA più alta. Alcuni hanno persino notato un rapido calo della PA negli anni precedenti la morte, sollevando dubbi sull'utilità del trattamento anti-ipertensivo nelle persone anziane.

Finora sono mancate prove solide da studi randomizzati controllati (RCT), in parte per la sotto-rappresentazione degli anziani negli studi clinici. Ad oggi, l'*Hypertension in the Very Elderly Trial* (HYVET) è l'unico studio su larga scala che ha reclutato esclusivamente pazienti di età ≥ 80 anni. Sebbene abbia riscontrato una riduzione del 30% del rischio di ictus e del 23% del rischio di morte CV, i suoi 3845 partecipanti sono stati selezionati sulla base di una PA basale molto alta (sistolica — SBP — ≥ 160 mm Hg).

Lo studio

Il terzo ciclo della *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration* (BPLTTC) ha offerto un'opportunità senza precedenti di eseguire una metanalisi a livello di singolo partecipante degli RCT.

Sono stati indagati gli effetti dell'abbassamento farmacologico della PA (rispetto al *placebo* o tra strategie di trattamento più o meno intensive, con almeno 1000 anni-persona di *follow-up* in ciascun gruppo di trattamento) sul rischio di eventi CV maggiori e morte, stratificati per età, categorie di SBP e pressione diastolica (DBP) al basale. Sono stati esclusi i partecipanti con una precedente storia di scompenso cardiaco.

I partecipanti sono stati classificati per:

- gruppi di età al basale (< 55 anni, 55-64 anni, 65-74 anni, 75-84 anni e ≥ 85 anni);
- valori di PA (con incrementi di 10 mm Hg): SBP da < 120 mm Hg a ≥ 170 mm Hg e DBP da < 70 mm Hg a ≥ 110 mm Hg.

Per analizzare i dati sono stati applicati i modelli di rischio proporzionale di Cox, stratificati per studio.

L'esito primario era un composito di ictus fatale o non fatale, infarto miocardico fatale o non fatale o cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca che causava morte o richiedeva il ricovero ospedaliero.

Sono stati inclusi i dati di 358 707 partecipanti di 51 RCT. L'età dei partecipanti alla randomizzazione variava da 21 anni a 105 anni (mediana 65, intervallo inter-quartile — IQR — 59-75), per la precisione:

- 42 960 (12.0%) < 55 anni;
- 128 437 (35.8%) di 55-64 anni;
- 128 506 (35.8%) di 65-74 anni;
- 54 016 (15.1%) di 75-84 anni;
- 4788 (1.3%) ≥ 85 anni.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Per ciascun gruppo di età si sono osservati questi risultati relativi agli eventi CV maggiori per ogni riduzione di 5 mm Hg della SBP:

- < 55 anni: *hazard ratio* (HR) 0.82 (IC 95% 0.76-0.88);
- 55-64 anni: HR 0.91 (IC 95% 0.88-0.95);
- 65-74 anni: HR 0.91 (IC 95% 0.88-0.95);
- 75-84 anni: HR 0.91 (IC 95% 0.87-0.96);
- ≥ 85 anni: HR 0.99 (IC 95% 0.87-1.12) ($p_{\text{interazione}}$ aggiustata = 0.05).

Modelli simili di riduzione del rischio proporzionale sono stati osservati per una riduzione di 3 mm Hg della DBP. Le riduzioni del rischio assoluto per gli eventi CV maggiori variavano in base all'età ed erano maggiori nei gruppi più anziani ($p_{\text{interazione}}$ aggiustata = 0.024). Non sono state trovate prove di alcuna eterogeneità clinicamente significativa degli effetti relativi del trattamento tra le diverse categorie di PA al basale in qualsiasi gruppo di età.

Valore aggiunto di questo studio

Lo studio ha raccolto dati a livello di singolo partecipante da 358 707 partecipanti randomizzati da 51 studi (con 22000 partecipanti di età ≥ 80 anni), consentendo un'indagine dettagliata degli effetti stratificati per età e PA su principali eventi CV e morte. È stato riscontrato che la riduzione farmacologica della PA è efficace in un'ampia gamma di età, senza prove che le riduzioni del rischio relativo per la prevenzione di eventi CV maggiori vari in base ai livelli basale di SBP o DBP, fino a < 120/70 mm Hg. Sebbene siano state trovate prove di diminuzione delle riduzioni del rischio relativo con l'aumentare dell'età e fosse limitato il potere statistico per il rilevamento di un effetto nella fascia di età più anziana (90 anni alla fine dello studio), le riduzioni del rischio assoluto non hanno seguito lo stesso schema e sono apparse ancora maggiori nei gruppi di età più avanzata. Gli effetti stratificati sulla morte per tutte le cause hanno seguito un modello simile, senza prove che suggeriscano che il trattamento aumenti la mortalità in qualsiasi fascia di età.

Implicazioni di tutte le prove disponibili

Questo studio dettagliato sull'effetto stratificato per età e PA dei farmaci anti-ipertensivi fornisce prove convincenti dell'efficacia della riduzione farmacologica della PA in vecchiaia, indipendentemente dai valori di SBP e DBP al basale. Questi risultati mettono in discussione l'approccio comune di sospendere il trattamento anti-ipertensivo negli anziani, in particolare se la PA non è molto aumentata. Il trattamento dovrebbe, quindi, essere considerato un'opzione importante indipendentemente dall'età, e dovrebbero essere eliminate dalle linee guida (LG) internazionali le soglie di PA legate all'età.

L'incidenza cumulativa per l'esito primario, stratificato per categorie di età al basale e assegnazione del trattamento, ha mostrato un'incidenza crescente all'aumentare dell'età. In tutti i gruppi di età, i tassi di eventi sono stati inferiori nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di confronto. Tuttavia, il limite di confidenza era più ampio nel gruppo di individui di età ≥ 85 anni al basale, riflettendo il minor numero di partecipanti ed eventi in questo gruppo.

Considerazioni finali

Indagini nazionali in Inghilterra hanno dimostrato che la SBP aumenta in modo continuo con l'età. Questo modello è stato tradizionalmente considerato come parte del naturale processo di invecchiamento, essenziale per il mantenimento della perfusione coronarica e cerebrale.

Tuttavia, l'osservazione che nelle popolazioni rurali delle regioni non industrializzate, la PA non aumenta con l'età, così come gli studi epidemiologici che mostrano forti associazioni tra aumento della PA e malattie CV in

Aggiornamenti Scientifici FADOI

tutti i gruppi di età, hanno gradualmente spostato la convinzione che una PA più elevata negli individui più anziani sia inevitabile e fisiologicamente necessaria. Tuttavia, le prove dell'effetto dell'abbassamento farmacologico della PA sugli esiti CV in soggetti di età > 80 anni per un'ampia gamma di livelli di PA erano insufficienti, con raccomandazioni contrastanti delle LG. Le LG del 2017 dell'*American College of Cardiology* e dell'*American Heart Association* rappresentano un'eccezione nell'evitare una distinzione di età per le raccomandazioni di trattamento. Al contrario, la Società Europea di Cardiologia e la Società Europea di Ipertensione hanno fissato una soglia per età per prendere in considerazione il trattamento farmacologico: a 60-79 anni $\geq 140/90$ mm Hg e se ≥ 80 anni $\geq 160/90$ mm Hg. Allo stesso modo, le LG inglesi 2019 del *National Institute for Health and Care Excellence* non raccomandano il trattamento nei soggetti di età > 80 anni se la PA è < 150/90 mm Hg. Le LG 2017 dell'*American College of Physicians* e dell'*American Academy of Family Physicians* considerano indicato il trattamento nei pazienti > 60 anni solo quando la SBP è > 150 mm Hg. Anche le LG più recenti dell'*International Society of Hypertension* fanno una distinzione per età e raccomandano un obiettivo < 140/90 mm Hg per le persone di età ≥ 65 anni.

I risultati di questo studio colmano il divario nelle prove degli effetti del trattamento specifici per età sui principali esiti CV. Con l'accesso ai dati a livello individuale, comprese misurazioni dettagliate di SBP e DBP in 54016 partecipanti randomizzati di 75-84 anni e 4788 di età ≥ 85 anni, gli effetti del trattamento sono stati indagati in modo più approfondito e, soprattutto, con la simultanea stratificazione di SBP o DBP fino a < 120/70 mm Hg alla randomizzazione. La metanalisi non ha trovato prove evidenti di eterogeneità degli effetti relativi in un'ampia gamma di categorie di SBP o DBP.

Il secondo risultato principale di questo studio è stata l'osservazione che le riduzioni del rischio relativo sembravano diminuire con l'aumentare dell'età.

La qualità della vita correlata alla salute e la prevenzione dei danni potrebbero essere di importanza uguale o addirittura maggiore per le persone anziane, rispetto alla prevenzione di eventi CV fatali o non fatali. Tuttavia, non esistono confronti randomizzati che suggeriscano che un livello fisso di riduzione della PA negli individui più anziani causi più danni che benefici. Ad esempio, in un'analisi di sottogruppi del *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT), i tassi totali di eventi avversi gravi erano simili nei due gruppi di studio.

In conclusione, non sono state trovate prove a sostegno dell'approccio comune di sospendere il trattamento anti-ipertensivo negli anziani, in particolare quando la loro PA non è molto elevata. Sebbene i risultati fossero meno convincenti per le persone di età ≥ 85 anni all'inizio dello studio, i modelli complessivi erano coerenti e suggerivano una riduzione utile degli esiti CV in tutti i gruppi di età.

Commento editoriale: Rimuovere l'ipertensione dal vocabolario?

L'ultima metanalisi dei dati a livello di singolo partecipante della *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration* (BPLTTC) ha incluso 51 studi, con 358 707 partecipanti (41.6% donne e 58.4% uomini) di età compresa tra 21 e 105 anni, che hanno avuto 42947 eventi CV maggiori durante circa 4 anni di ulteriore *follow-up*. Utilizzando lo stesso approccio metodologico-analitico delle precedenti metanalisi BPLTTC, gli autori riportano riduzioni relative simili degli eventi CV maggiori dovuti all'abbassamento della PA in un'ampia gamma di livelli di PA pre-trattamento, almeno fino a 120/70 mm Hg, in un'ampia gamma di gruppi di età, fino a 85 anni e oltre. Ogni riduzione di 5 mm Hg della SBP era associata a una riduzione statisticamente significativa del 9% degli eventi CV nei pazienti di 55-84 anni e del 18% in quelli < 55 anni.

Il principale punto di forza di questo insieme di dati è che molti partecipanti erano a rischio CV intermedio o alto, migliorando la potenza statistica richiesta per le analisi dei sottogruppi. Sebbene lo studio non sia basato su una revisione sistematica, data l'inclusione di oltre 50 studi e più di 350mila partecipanti, è improbabile che vi sia un

Aggiornamenti Scientifici FADOI

bias di selezione. Però pochi degli studi provengono da paesi a basso e medio reddito e non è stato possibile identificare gli effetti dell'abbassamento della PA nella piccola percentuale di partecipanti ($n = 4788$, 1.3%) di età ≥ 85 anni. Nei precedenti *report*, la BPLTTC ha descritto benefici CV dipendenti dalla riduzione di PA simili in uomini e donne, con e senza malattie CV o diabete, per livelli di PA pre-trattamento alti o bassi, con rischio CV pre-trattamento alto o basso. Risultati simili per l'abbassamento dei lipidi riportati dalla *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* (CTTC) hanno avuto enorme influenza per considerare l'ipercolesterolemia come determinante chiave delle decisioni terapeutiche.

La maggior parte degli estensori di LG per la gestione della PA riconosce la natura arbitraria di una definizione di ipertensione, ma molti credono ancora che anche le soglie arbitrarie di PA siano utili nella pratica. Tuttavia, sulla base delle loro nuove scoperte, stratificate in modo più fine per età e PA pre-trattamento rispetto a quanto fosse possibile in precedenza, gli autori dell'ultima metanalisi BPLTTC sostengono che dovrebbero essere rimosse dalle LG le soglie legate all'età per il trattamento della PA. Facciamo un ulteriore passo avanti e raccomandiamo la rimozione di tutte le soglie di trattamento dell'ipertensione al di sopra di circa 120/70 mm Hg, perché è probabile che tali soglie causino più danni che benefici se pazienti ad aumentato rischio CV con livelli di PA inferiori a soglie arbitrarie perdono la possibilità di ricevere un trattamento efficace.

Nel 2002, la collaborazione di un milione di partecipanti agli studi prospettici ha portato a dimostrare che la differenza relativa nel rischio di mortalità CV per una data differenza di PA era circa la stessa in un intervallo di PA da oltre 170/100 mm Hg fino ad almeno 115/75 mm Hg. Questi risultati hanno suggerito che la definizione più sensata di ipertensione, per le persone di età compresa tra 40 e 89 anni, potrebbe essere $PA > 115/75$ mm Hg, cioè il livello al di sopra del quale il rischio di malattia CV aumenta in modo uniforme con l'aumento della PA. Questi risultati epidemiologici osservazionali sono stati ora confermati dai nuovi risultati BPLTTC, almeno per le persone fino all'età di 85 anni. Gli autori non disponevano di dati sufficienti per valutare se vi fossero benefici anche nelle persone più anziane. Tuttavia, è rassicurante che la mortalità per tutte le cause non sia aumentata nelle persone trattate di età ≥ 85 anni, a sostegno della pratica comune di continuare il trattamento anti-ipertensivo in questi pazienti, a meno che non sussistano altre buone ragioni.

Poiché la maggior parte delle persone di età ≥ 40 anni ha livelli di $PA > 115/75$ mm Hg, quasi tutte le persone di mezza età e anziane sono quindi ipertese, rendendo il termine privo di significato o implicando che a tutti dovrebbe essere raccomandato il trattamento anti-ipertensivo. Pensiamo che tutte le persone di età ≥ 40 anni dovrebbero essere sottoposte a trattamento anti-ipertensivo, anche se solo alcune con farmaci.

Gli estensori delle LG devono integrare questi risultati assoluti relativi al rapporto rischio-beneficio con l'ultimo rapporto BPLTTC di riduzione del rischio relativo derivante dall'abbassamento della PA fino ad almeno 120/70 mm Hg, per le persone almeno fino a 85 anni. Abbiamo anche bisogno di prove sull'abbassamento della PA in persone sane di età > 85 anni con livelli di $PA > 120/70$ mm Hg. Le persone di età > 85 anni sono generalmente a più alto rischio di malattie CV e hanno quindi da guadagnare maggiormente dal trattamento anti-ipertensivo. Riteniamo che nelle persone di età < 85 anni con $PA > 120/70$ mm Hg, l'intensità e il tipo di gestione dovrebbero essere guidati dall'entità del rischio CV previsto (assoluto), piuttosto che da un livello arbitrario di PA.

Bibliografia

1. The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet* [2021, 398: 1053-64](#).
2. Jackson R, Wells S. Time to remove hypertension from our vocabulary? *Lancet* [2021, 398: 1023-5](#).