

Opinione

Medicina basata sulle evidenze e stratificazione del rischio finalizzata all'uso dei farmaci: perché abbandonare l'uso delle carte

Arturo Pujia

Società Italiana per lo Studio dell'Arteriosclerosi

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (8): 661-663)

© 2004 CEPI Srl

Le opinioni espresse in questo articolo non riflettono necessariamente quelle degli Editors dell'Italian Heart Journal.

Ricevuto il 21 giugno 2004; nuova stesura il 22 giugno 2004; accettato il 23 giugno 2004.

Per la corrispondenza:

Prof. Arturo Pujia

Reparto di Medicina Interna

*Policlinico Mater Domini
Via T. Campanella, 115
88100 Catanzaro
E-mail: pujia@unicz.it*

In quest'ultimo decennio si è affermata la medicina basata sulle evidenze scientifiche. Ciò significa che sempre più, per le nostre decisioni cliniche, facciamo (o dovremmo fare) appello agli studi ben condotti e con risultati validi ed applicabili alla pratica clinica. Usiamo, ad esempio, con autorevoli e inconfutabili supporti scientifici, le statine per la prevenzione delle malattie cardiovascolari.

Di converso, però, la spesa sanitaria in Italia ed tutto il mondo aumenta per molteplici ragioni e le autorità regolatorie soprattutto italiane ritengono di porre rimedio attraverso il controllo e la riduzione della spesa farmaceutica. Tralasciando di valutare quali potenziali conseguenze negative possa avere tale politica che, laddove applicata, ha dimostrato di incrementare negli anni successivi la spesa per visite e ricoveri ospedalieri¹, ci si vuole soffermare sulla scientificità dell'approccio utilizzato. Per ridurre le spese sono state introdotte numerose note che regolano la rimborsabilità di alcune categorie di farmaci tra cui la terapia ipolipidizzante². Ovviamente tali note, pur riguardando la sola rimborsabilità, condizionano pesantemente la prescrizione di tali terapie. Per i farmaci ipolipidizzanti si è pensato di individuare due tipi di strategie, tra loro contraddittorie. Per quanto riguarda la prevenzione secondaria sono state identificate alcune categorie a rischio (pur inserendo solo per una piccola fascia di soggetti il calcolo del rischio con le carte); tale approccio è assolutamente corretto ed è basato sull'evidenza scientifica, cioè sui nume-

rosi studi pubblicati (4S, CARE, LIPID)³⁻⁵ che hanno interessato appunto categorie di soggetti (quelli affetti da cardiopatia ischemica). Per la prevenzione primaria (intesa come prevenzione nei soggetti non affetti da cardiopatia ischemica), invece, ci si è avvalsi di carte del rischio⁶ e ci si intende avvalere di nuove carte forse più rispondenti alla realtà italiana, ma sicuramente affatto coerenti con le evidenze scientifiche che provengono dai trial clinici.

Le carte o gli algoritmi del rischio sono funzioni matematiche che attraverso la misurazione di più parametri (in genere 6 o 7) stimano la probabilità che il soggetto vada incontro ad un determinato evento nei successivi anni (in genere 10 anni). Sebbene quale strumento epidemiologico tali funzioni possono essere corrette, così non è quando le si vuole applicare alla pratica clinica tentando di condizionare quest'ultima fortemente al solo scopo di risparmio.

Perché non usare le carte del rischio per la pratica clinica

Nessun trial clinico ha utilizzato tali funzioni. Non risulta che alcun trial clinico abbia utilizzato come criterio di arruolamento dei pazienti le carte del rischio, che pertanto risultano uno strumento non utilizzato nella ricerca clinica.

Di più tutti i trial pubblicati sulle principali riviste scientifiche internazionali, compresi i due ultimi trial, tra i più grandi mai effettuati, l'Heart Protection Study⁷ e

L'ASCOT⁸ hanno chiaramente dimostrato che anche sottogruppi di popolazione (che le carte/funzioni di rischio escluderebbero) beneficiano del trattamento con statine relativamente agli eventi cardiovascolari principali. In particolare nell'Heart Protection Study tutti i soggetti con diabete mellito o i soggetti con arteriopatia periferica (intesa come soffio carotideo, placche carotidiche, indice di Winsor patologico), in presenza di livelli di colesterolo totale > 135 mg/dl ed indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio, dall'età, dal sesso, o di cardiopatia ischemica, ottenevano una significativa riduzione del rischio di successivo sviluppo di cardiopatia ischemica. Ancora nell'ASCOT i soggetti con ipertensione ben trattata, colesterolo totale < 250 mg/dl e con tre fattori di rischio quali diabete o ipertrofia ventricolare sinistra o precedente attacco ischemico transitorio o microalbuminuria hanno anch'essi beneficiato della terapia con statine. Vi sono quindi numerose categorie di soggetti ad alto rischio che non rientrano o non sono classificabili sulla base delle carte del rischio. Molti di questi cittadini potrebbero beneficiare della terapia (ed evitare il primo infarto del miocardio) e il loro "diritto" alla terapia non pare minore di quello di altre classi o tipologie di rischio.

Pertanto l'uso di tali funzioni è scientificamente poco appropriato e nega l'assunto della medicina basata sulle evidenze ripreso dalle premesse delle note della Commissione Unica del Farmaco che "si fondano sui risultati di sperimentazioni cliniche randomizzate ...".

Erronea comunicazione di semplificazione della pratica medica. Il medico attraverso l'uso "obbligato" di tali funzioni tenderà a semplificare sempre più la sua pratica clinica sottovalutando alcuni importanti aspetti clinici. Implicitamente, infatti, il messaggio fornito dall'adozione di tali funzioni è che solo i 6-7 parametri inclusi nella funzione sono di rilevanza per la stima del rischio cardiovascolare e quindi necessitano di intervento; ergo la valutazione di tutti gli altri fattori sarà progressivamente trascurata o non sarà valutata la loro importanza, tra questi, tanto per citarne alcuni, la valutazione dei soffi carotidici e l'indice di Winsor che sono pratiche cliniche semplici ma, purtroppo, già poco usate e che lo saranno sempre meno se lo scopo sarà cercare il soggetto ad alto rischio solo in base a pressione sistolica, fumo, colesterolo, diabete, età e sesso. Ancora la storia familiare avrà scarsa importanza come scarsa importanza avrà la presenza di xantomi tendinei (che caratterizzano la forma familiare di ipercolesterolemia, una delle più temibili), così come non saranno adeguatamente diagnosticate le iperlipidemie secondarie (con il risultato di trattare magari chi non ha necessità); infine sfuggirà dalla valutazione una delle sindromi emergenti e condizionanti la prognosi ed il rischio cardiovascolare del paziente come la sindrome metabolica.

Confusione presso i medici e potenziali contenziosi medici-pazienti. Esistono numerosi algoritmi e numerose funzioni^{6,9-15}, ed altre saranno a breve pubblicate;

le eventuali variazioni del precedente algoritmo a favore di altri, in assenza dell'unanime consenso su alcun algoritmo ad oggi proposto, cagionerebbe grande confusione tra medici e pazienti e aprirebbe un contenzioso difficile da gestire tra pazienti e medici, in quanto i soggetti fin qui trattati e considerati ad alto rischio, vedendosi classificare a basso rischio da nuove carte del rischio e conseguentemente privati del rimborso sul farmaco già assunto chiederebbero immediatamente ragione a chi li avesse erroneamente considerati soggetti ad alto rischio per tanti anni ed esposti inutilmente ad effetti collaterali. Il rischio è che i medici abbandonino ogni pratica di prevenzione primaria privilegiando la più semplice prevenzione secondaria e a nulla servirà imporre "dall'alto" l'utilizzo di alcuna carta. Il che in termini pratici si tradurrà forse in una lieve riduzione di mortalità, accompagnata però da un aumento del numero di infarti del miocardio con la conseguenza di enormi costi sociali e di incremento di costi per ricoveri e terapie interventistiche.

Rischio di sperequazione sociale. L'applicazione delle carte solo per una classe di farmaci di fatto crea una sperequazione sociale tra cittadini affetti e portatori di fattori di rischio diversi. Infatti i cittadini che necessitano di terapia antipertensiva o ipoglicemizzante o di terapia con acidi grassi omega-3, hanno diritto al rimborso per qualunque livello di rischio. I cittadini che necessitano di terapia ipolipidemizzante, invece, devono avere il proprio rischio misurato e solo qualora questo sia > 20% in 10 anni (o comunque quando supera una certa soglia) hanno diritto al rimborso.

La scelta di privilegiare il rischio assoluto. Come è noto scegliere il rischio assoluto come parametro per decidere se rimborsare o meno i farmaci implica una notevole sperequazione tra giovani ed anziani. La scelta di valutare il rischio assoluto, applicata tra l'altro non del tutto correttamente, alle sole statine, di fatto privilegia gli anziani in quanto il fattore che più fortemente condiziona la mortalità in termini assoluti è l'età. Pertanto con il criterio attuale, ad esempio, tutti gli ultraottantenni hanno diritto al rimborso; in tal modo si contravviene a quel principio ispiratore delle note (decisione basata sui risultati degli studi clinici ...) in quanto attualmente poco o nulla si conosce relativamente a efficacia e sicurezza delle statine in questa fascia di età. Ancora, incoraggiare a trattare soprattutto i soggetti molto anziani comporta un aumento degli eventi avversi, in quanto proprio questi soggetti sono a maggior rischio di tali eventi.

I medici ed i pazienti non hanno bisogno, così come succede per la maggior parte della terapia finalizzata alla prevenzione delle malattie cardiovascolari, di note restrittive.

Infine da tutti gli studi pubblicati emerge che il problema della non appropriatezza della terapia è per difetto e non certo per eccesso: sono moltissimi, infatti, i

soggetti che potrebbero avvalersi di tali terapie e ad oggi non se ne avvalgono¹⁶⁻¹⁸.

Pertanto si ritiene opportuno lasciare ai medici piena libertà (rimborsando senza restrizioni la terapia ipolipemizzante) che si tradurrà in maggiore prevenzione e nel medio periodo anche in notevole risparmio.

Bibliografia

1. Soumerai SB, McLaughlin TJ, Ross-Degnan D, Casteris CS, Bollini P. Effects of a limit on Medicaid drug-reimbursement benefits on the use of psychotropic agents and acute mental health services by patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 1994; 331: 650-5.
2. Note Commissione Unica del Farmaco. Supplemento Ordinario Gazzetta Ufficiale del 10-1-2001.
3. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
4. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
5. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
6. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
7. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
8. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al, for the ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
9. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al, on behalf of the SCORE Project Group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
10. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
11. Giampaoli S, Palmieri L, Chiodini P, et al, e il Gruppo di Ricerca del Progetto Cuore. La carta del rischio cardiovascolare globale. *Ital Heart J Suppl* 2004; 5: 177-85.
12. Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F, Boutitie F, Fagard RH, Boissel JP, on behalf of the INDANA Project Steering Committee. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ* 2001; 323: 75-81.
13. The International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. Coronary heart disease: reducing the risk. The scientific background for primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1998; 8: 205-71.
14. Haq IU, Jackson PR, Yeo WW, Ramsay LE. Sheffield risk and treatment table for cholesterol lowering for primary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1995; 346: 1467-71.
15. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000; 21: 365-70.
16. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001; 22: 554-72.
17. Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000; 160: 459-67.
18. Ko DT, Mamdani M, Alter DA. Lipid-lowering therapy with statins in high-risk elderly patients: the treatment-risk paradox. *JAMA* 2004; 291: 1864-70.