La modifica della Nota 13 è evidence based?

Data 31 luglio 2011
Categoria cardiovascolare

Alcune considerazioni sulla recente modfica della Nota 13 da parte dell'AIFA.

Ampliamento dei soggetti da sottoporre a terapia con statine in prevenzione primaria

Lo spirito delle note è quello di favorire l'appropriatezza prescrittiva dei medici, ma leggendo la Nota 13 si rimane stupiti dalla scomparsa delle carte del rischio (Progetto Cuore) in favore della somma dei fattori di rischio come prevedono le Linee Guida ATPIII del 2004 .
In altre parole, nella prevenzione primaria, la prescrizione delle statine era possibile per i soggetti con un rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni > del 20%, calcolato con le carte del rischio. Ora la prescrizione è possibile anche a coloro che hanno più di 2 fattori di rischio.
Così, per esempio un soggetto, maschio o femmina, con più di 50 anni, fumatore e iperteso può essere trattato con una statina. In altre parole la nota permette un allargamento della prevenzione primaria a soggetti con fattore di rischio compreso tra il 10% e il 20%, prima esclusi.

Ampliamento della prescrizione delle statine ai soggetti con rischio intermedio significa creare nuovi malati con incremento enorme della spesa farmaceutica a fronte di una scarsa o nulla evidenza clinica.
L'unica linea guida che usa questa metodologia è la ATPIII, ma non le recenti linee guida ESC 2011 dove si parla ancora di carte del rischio, in questo caso lo SCORE, con prescrizione delle statine per un rischio di eventi cardiovascolari a dieci anni > 20%.
Non solo, se si analizzano le linee guida con il sistema AGREE si può notare che al top ci sono le linee guida NICE mentre le ATPIII sono al sesto posto come punteggio, mentre le ESC addirittura al nono posto. Non si capisce come mai non si sia preso in considerazione le linea guida NICE, valutata come la migliore disponibile.

In letteratura si trovano 6 revisioni sistematiche, l'ultima in ordine di tempo quella della Cochrane (vedi: http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=5176).
Un articolo di Therapeutics Letter ha esaminato le 5 revisioni sistematiche non Cochrane dove due dimostravano una diminuzione della mortalità mentre tre no e questa disparità è in parte dovuta alla presenza o assenza di RCT disponibili a quel tempo. La conclusione degli autori è che l'effetto sulla diminuzione della mortalità delle statine in prevenzione primaria è da attribuire a bias. Infatti alcuni RCT (per esempio il JUPITER) sono stati sospesi prematuramente per avere dimostrato un effetto significativo delle statine, ma la sospensione precoce di uno studio può essere causa di bias .
Va detto che molti RCT presi in considerazione dalle revisioni sistematiche contenevano anche pazienti con precedenti eventi cardiovascolari e questa può essere una ragione dell'effetto positivo dimostrato dalle statine.

La revisione Cochrane ha preso arbitrariamente RCT con una percentuale di pazienti con precedenti cardiovascolari inferiore del 10% e con rischio basale di morte per tutte le cause di 1 su 100 persone per anno (più basso rispetto alle altre revisioni in cui si andava dal 1,4 al 1,7 per 100 persone anno). I risultati dimostrano una riduzione della mortalità, della rivascolarizzazione e degli eventi cardiovascolari fatali e non fatali.
Secondo i revisori questi benefici non sono di importanza tale da giustificare un uso esteso delle statine in prevenzione primaria anche nei soggetti a basso rischio perchè il numero di soggetti che bisogna trattare per evitare un evento è molto alto (circa 1000 persone per un anno).
Gli autori, inoltre, mettono in guardia i lettori dai molti punti critici e concludono che la presenza di molti pazienti, nei RCT esaminati, con precedenti eventi cardiovascolari rende impossibile trovare le evidenze.

Target di L-DL colesterolo

Altra evidente caratteristica della nuova nota è la presenza dei target di LDL-C non solo per i pazienti ad alto e altissimo rischio, rispettivamente < 100 mg/dL e < di 70 mg/dL, ma anche per i pazienti a moderato rischio, ovvero per quei pazienti che hanno un rischio tra il 10% e il 20%, in questo caso < di 130 mg/dL, anche con aggiunta di ezetimibe, se intolleranti a statina.

La presenza di target è discutibile: per esempio in prevenzione primaria le linee guida NICE (quelle di miglior qualità) affermano che se il rischio cardiovascolare a dieci anni è > al 20% occorre prescrivere una statina a dosaggio pieno (per esempio simvastatina 40 mg) senza preoccuparsi del target e senza monitorare l'LDL-C.
Per i pazienti ad altissimo rischio non ci sono studi che hanno dimostrato l'utilità di abbassare l'LDL-C sotto i 70. Sono quindi raccomandazioni di esperti non basate sull'evidenza.

Non concedibilità SS degli omega-3 per i pazienti con infarto del miocardio

La nota precedente prevedeva la prescrizione degli OMEGA-3 nell'infarto in considerazione dei risultati dello studio GISSI-Prevenzione che aveva dimostrato una riduzione del rischio di morte e delle morti da causa cardiaca.
In letteratura si trova una recente meta-analisi che mostra una significativa riduzione delle morti cardiovascolari, morte improvvisa cardiaca, morte da tutte le cause ed eventi non fatali cardiovascolari. Questa riduzione era dovuta in gran parte a studi con pazienti ad alto rischio mentre vi era una riduzione degli eventi cardiovascolari non fatali in studi con pazienti a rischio moderato ma in prevenzione secondaria.
Diversamente si esprime la Cochrane del 2002 , che aveva preso in considerazione anche il GISSI-Prevenzione, affermando che non esistono evidenze ma, come prevedono le linee guida (NICE), di continuare a prendere omega-3 nel post-infarto e anche in prevenzione primaria almeno 3 volte la settimana.
Anche un recente studio non ha mostrato riduzione degli eventi fatali nei pazienti affetti da infarto del miocardio con l'uso di basse dosi di omega-3.

A cura di Clementino Stefanetti

Commento di Luca Puccetti

Le considerazioni di Clementino Stefanetti esaminano puntualmente e brillantemente le più significative evidenze in ambito di terapia ipolipemizzante in funzione degli effetti sugli eventi cardiovascolari.

Sono da ricordare altresì altri effetti correlati alla modifica della nota 13.

Si è eliminata una base decisionale basata su studi molto rigorosi fatti in Italia accettando basi di ragionamento fondate su linee guida che in massima parte sono il risultato di analisi di popolazioni diverse da quelle italiane.

Si sono accettati indici surrogati per il rimborso di molecole che non hanno dati sugli eventi **indipendentemente dall'azione delle statine** .

Si è posta un'enfasi elevata sul valore della colesterolemia. Battaggia e Saffi Giustini hanno giustamente osservato (14) che l'ipotesi di log-linearità tra rischio vascolare e colesterolemia LDL è suffragata soprattutto da dati della letteratura osservazionale, che per definizione, rappresenta una fonte debole di evidenza. I dati della letteratura sperimentale (studi di intervento) e delle sue metanalisi sono invece piuttosto confusi e frammentari. La relazione tra effetto della terapia con statine in prevenzione primaria in soggetti che non siano a rischio cardiovascolare elevato appare poco supportata in base ai risultati di una recente metanalisi Cochrane che indicano NNT molto elevati in prevenzione primaria in soggetti non a rischio elevato (15).

Si sono definiti in un atto regolatorio limiti "ordinativi", come i target di colesterolemia, da raggiungere nelle varie fattispecie cliniche e questa scelta pone formidabili problemi prima di tutto in quanto scarsamente supportata dalla letteratura, riportata in modo discrezionale e selettivo a supporto delle scelte effettuate. L'inevitabile corollario di queste scelte sarà un aumento rilevante del carico assistenziale medico, di esami di laboratorio e strumentali. Ciò avverrà inevitibilmente, sia per motivi medico legali e di medicina difensiva, sia per un aumento delle aspettative generate dall'indicazione di pseudodiritti, sia per l'ansia che si innescherà nei soggetti che non raggiungeranno i target i cui limiti sono irraggiungibili nel setting della medicina clinica di routine e sono la trasformazione di indicazioni tendenziali, derivanti da studi osservazionali e di stratificazione di casistiche, in precisi compiti assistenziali. E' facile immaginare che ciò si tradurrà in un aumento rilevante della spesa, non tanto per i farmaci, ma per tutto l'indotto assistenziale e di counselling che la nota indurrà a fronte di riduzioni degli eventi clinici "hard" di modesta entità e dubbia significatività.

[b]Data la dubbia base scientifica delle scelte operate nella formulazione della nuova nota 13, l'impressione è che l'AIFA non possa essere considerata un mero Organo Tecnico, con tutte le conseguenze presenti e future che tale percezione comporta.[/b]

Referenze

1.Nota 13 AIFA
www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nota_13.pdf

2.ATPIII
www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3upd04.pdf

3. Linee Guida ESC 2011
www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-dyslipidemias-FT.pdf

4. Comparazione delle Linee Guida mediante il sistema AGREE
www.snlg-iss.it/cms/files/metodo%20Ipercolesterolemia.pdf

5. Linee Guida NICE
www.nice.org.uk/nicemedia/live/11982/40742/40742.pdf

6. Do statins have a role in primary prevention? An update
http://www.ti.ubc.ca/sites/ti.ubc.ca/files/77.pdf
http://www.ti.ubc.ca/letter77

7. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. JAMA. 2010 Mar 24;303(12):1180-7.
http://jama.ama-assn.org/content/303/12/1180.full.pdf

8. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jan 19.
Statins for the primary prevention of cardiovascular disease.

9.Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico.
Lancet. 1999 Aug 7;354:447-55.

10.Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. Clin Cardiol. 2009 Jul;32(7):365-72.http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/clc.20604/pdf
11. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2004 Oct18.

12. N Engl J Med. 2010 Nov 18;363(21):2015-26. Epub 2010 Aug 28.
n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction.
www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20929341

13.Ezetimibe Linee Guida NICE
www.nice.org.uk/nicemedia/live/11886/38799/38799.pdf

14) http://www.progettoasco.it/pdf/471.pdf

15) http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=5176