

Terapie cardiovascolari: rischi e benefici dell'uso a lungo termine

In tutto il mondo milioni di pazienti con malattia coronarica (coronary heart disease, CHD) hanno ricevuto farmaci cardiovascolari per decenni, in assenza di evidenze provenienti dai trial clinici che supportino il loro utilizzo oltre il periodo compreso tra 5 e 10 anni. Sebbene ci siano abbondanti evidenze sul valore clinico di 4 gruppi di farmaci (acido acetilsalicilico, betabloccanti, statine e ACE-inibitori) nella prevenzione e nel trattamento delle CHD nei primi anni successivi all'evento coronarico acuto, ci sono al contempo evidenze insufficienti sull'uso a lungo termine di questi farmaci.

Secondo le linee guida, l'acido acetilsalicilico dovrebbe essere prescritto a tempo indeterminato dopo un infarto acuto del miocardio (IMA). Nonostante l'evidenza consistente a sostegno della riduzione del rischio assoluto di eventi trombotici in prevenzione secondaria, il compromesso tra benefici e rischi di episodi di sanguinamento risulta meno chiaro in alcuni contesti clinici specifici, come per esempio negli anziani. Allo stesso modo si raccomanda che la terapia con statine ad alto dosaggio debba essere iniziata o continuata in tutti i pazienti con IMA, con mantenimento a lungo termine. Tuttavia sta destando preoccupazione un aumento degli effetti avversi specifici geriatrici e un potenziale aumento dell'incidenza di diabete. Il trattamento con betabloccanti dopo IMA è associato a ridotte mortalità e morbilità. Nelle linee guida di prevenzione secondaria la terapia è consigliata per una durata di 3 anni in tutti i pazienti con normale funzione ventricolare sinistra che hanno avuto un IMA, ma non è chiaro cosa fare oltre i 3 anni. Per gli ACE-inibitori il beneficio clinico è ben consolidato nei sottogruppi ad alto rischio, mentre risulta meno certo il ruolo del trattamento giornaliero a lungo termine con ACE-inibitori nei pazienti a basso rischio dopo IMA. Ad ogni modo, una volta iniziata la terapia con questi 4 farmaci, non ci sono evidenze chiare sulla durata dei trattamenti.

PROBLEMATICHE INERENTI L'USO DELLE TERAPIE CARDIOVASCOLARI A LUNGO TERMINE

Poca chiarezza dalle linee guida per l'uso di farmaci dopo infarto del miocardio

- Medici e professionisti sanitari necessitano di migliori indicazioni circa l'uso a lungo termine di acido acetilsalicilico, statine, beta-bloccanti e ACE-inibitori
- Una volta iniziata la terapia, non ci sono evidenze che specificino per quanto deve essere prescritta

Vuoti incolmati nella conoscenza relativa all'uso a lungo termine

- Gli RCT sono caratterizzati da follow-up relativamente brevi
- Gli RCT precedenti all'introduzione della angioplastica primaria sono sorpassati
- Il profilo rischio/beneficio può essere variabile, specie negli anziani

Problemi con gli RCT pre-autorizzazione

- Farmaci efficaci vengono aggiunti alla terapia standard, peggiorando la politerapia
- Non vi sono trial di confronto diretto tra i principi attivi

Problemi con la politerapia

- I pazienti sono spesso trattati con più farmaci a lungo termine
- Le strategie di deprescribing necessitano di evidenze obiettive

Terapie a lungo termine negli anziani

- L'età, le comorbidità e la fragilità influenzano l'efficacia e la sicurezza dei farmaci
- I pazienti anziani sono sottorappresentati negli RCT

Assenze di RCT riguardo gli effetti della sospensione di un farmaco

- È necessario indagare le conseguenze della sospensione di un farmaco in alternativa al suo uso a lungo termine

RCT: trial controllati randomizzati.

I medici, o chi si occupa di stilare le linee guida, hanno dato poca importanza all'uso di farmaci a lungo termine. Nei trial randomizzati controllati (randomised controlled trial, RCT), le percentuali di pazienti che assumono farmaci da 1 a 3

anni dopo un IMA sono le seguenti: 100% acido acetilsalicilico, 93% statine, 82% betabloccanti e 80% ACE-inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina (ARB). L'attuale trattamento dei sopravvissuti dopo IMA si basa sui risultati di ampi RCT e successive metanalisi, ma vi sono alcuni limiti per quanto riguarda l'estrapolazione dei risultati relativi all'utilizzo a lungo termine di questi farmaci. Il primo limite importante è il divario di conoscenze presente tra evidenze sull'uso a breve termine ed evidenze sull'uso a lungo termine. Anche se il follow-up medio degli RCT è limitato, questi farmaci vengono spesso somministrati in aperto al termine della sperimentazione clinica per molti anni successivi. Un secondo limite tra evidenza e pratica clinica dipende dal fatto che l'uso a lungo termine di questi farmaci si basa implicitamente sull'assunto di un rischio relativo costante, il che significa che i benefici continuano (e rimangono costanti) nel lungo termine, quando non esiste alcun dato che confermi o confuti tale assunto. È importante considerare come il rischio assoluto invece cambi nel tempo. Molti trial hanno iniziato il follow-up in fase post-acuta della sindrome coronarica acuta (ACS), quando il rischio è alto, e di conseguenza il beneficio può essere maggiore. I sopravvissuti, diversi anni dopo un IMA, possono appartenere a una coorte a basso rischio, e pertanto i benefici assoluti possono essere relativamente bassi. Nell'uso reale a lungo termine di questi farmaci, i rischi di eventi cardiaci maggiori e decesso aumentano con l'età, ma non ci sono evidenze certe, provenienti da RCT, che i pazienti anziani post-infartuati beneficino nel lungo periodo di queste terapie. Un terzo limite dell'evidenza risultante dagli RCT è il cambiamento della pratica clinica nel tempo. Molti studi sono stati eseguiti in epoca fibrinolitica, mentre l'attuale utilizzo diffuso di angioplastica primaria ha un impatto sulla prognosi a lungo termine e potrebbe influenzare in modo positivo l'efficacia dei farmaci post-IMA. Infine, un ulteriore limite è rappresentato dalla difficoltà di applicare i risultati di RCT alla pratica clinica reale. Ad esempio, i pazienti inclusi negli studi su IMA sono tendenzialmente più giovani del tipico paziente con IMA; vi è spesso una sistematica esclusione e sotto-reclutamento di pazienti anziani negli RCT cardiovascolari. Inoltre, il beneficio netto di alcuni farmaci può essere neutralizzato con la comparsa di eventi

avversi correlati all'età e di comorbilità (interazioni farmaco-farmaco o farmaco-malattia), che non sono ben studiati negli RCT.

Gli RCT hanno lo scopo di ottenere l'autorizzazione dell'immissione in commercio per nuovi prodotti. Le agenzie regolatorie spesso richiedono studi clinici controllati con placebo con una sottostante terapia standard, pertanto i nuovi farmaci cardiovascolari sono comunemente testati quando sono in un regime 'standard di cura' raccomandato dalle linee guida. Questo meccanismo porta necessariamente a una condizione di politerapia. Inoltre la decisione di prescrivere un farmaco si basa spesso su un unico approccio orientato alla cura della specifica malattia. Questo paradigma risulta nell'uso di più farmaci per uno stesso paziente, una condizione esacerbata dalla presenza di patologie concomitanti. La politerapia aumenta i costi di assistenza sanitaria, la possibilità di non aderenza al trattamento e il rischio di reazioni avverse da farmaco, condizioni che vengono complicate da interazioni farmacologiche e interazioni farmaco-malattia.

D'altra parte la sospensione dei trattamenti farmacologici, o *deprescribing*, comporta che si stabilisca quale farmaco ha un'indicazione non più idonea o può essere la causa di un problema. In contrasto con le pratiche di prescrizione, il processo di *deprescribing* non è supportato dalle linee guida e di solito è determinato dal giudizio clinico del medico. Mentre la prescrizione di farmaci si basa sostanzialmente su evidenze provenienti da RCT, il rationale per la sospensione dei farmaci non è adeguatamente affrontato da questi studi. La questione diventa cruciale negli anziani, che sono i più grandi utilizzatori pro capite di farmaci e rappresentano la popolazione più vulnerabile per effetti avversi e interazioni.

Manuela Casula, Elena Tragni,

Alberico L. Catapano

Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale

BIBLIOGRAFIA

Rossello X, Pocock SJ, Julian DG. Long-term use of cardiovascular drugs: challenges for research and for patient care. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1273-1285.