

Sperimentazione clinica in Medicina Generale: l'esempio dello studio LesScore

Damiano Parretti, Alessandro Rossi, Alessandro Filippi, Elena Peruzzi*

Società Italiana di Medicina Generale; * Medical Department, Novartis, Italy

Premessa

La gestione clinica della maggior parte delle patologie che interessano la popolazione generale viene condotta a livello ambulatoriale dal Medico di Medicina Generale (MMG) o dal Pediatra di Libera Scelta: patologie quali l'influenza, le infezioni delle alte vie respiratorie, le infezioni delle vie urinarie nella popolazione femminile e fattori di rischio come l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, il sovrappeso, rappresentano situazioni osservate, gestite e trattate quasi esclusivamente nel territorio. A fronte di ciò, fino a pochi anni fa, la maggior parte delle registrazioni di nuovi farmaci è avvenuta utilizzando dati dalla medicina territoriale prodotti all'estero.

Fino al 2001 in Italia solo i centri ospedalieri e universitari pote-

vano effettuare studi di intervento, anche quando riguardavano principi attivi utilizzati prevalentemente nel territorio.

Introduzione del decreto ministeriale sulla sperimentazione clinica nel territorio

Questa distorsione è stata sanata con il decreto ministeriale 10 maggio 2001 (pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 18 giugno 2001).

Il testo stabilisce che "le sperimentazioni cliniche dei medicinali di fase III e particolari sperimentazioni cliniche di fase IV ... possono essere effettuate da Medici di Medicina Generale e da Pediatri di libera scelta".

Riportiamo nella Tabella I le fasi di sviluppo di una sperimen-

TABELLA I
Le fasi di sviluppo delle sperimentazioni cliniche.

Fase I	Obiettivi	Tollerabilità nell'uomo Dati di farmacocinetica Range e schema di dosaggio da utilizzare negli studi di fase II
	Soggetti arruolati e numerosità	Volontari sani; pazienti in caso di farmaci a elevata tossicità (da 20 a 100 soggetti)
	Durata	1-2 anni
Fase II	Obiettivi	Definizione della tollerabilità e ipotesi di efficacia nei pazienti Individuazione del rapporto dose/effetto
	Soggetti arruolati e numerosità	100-300 pazienti
	Durata	1-3 anni
Fase III	Obiettivi	Acquisizione dati di efficacia e tollerabilità su un ampio campione Verifica del significato clinico delle interazioni farmacologiche prevedibili Definizione finale del rapporto dose/effetto
	Soggetti arruolati e numerosità	1000-3000 pazienti
	Durata	3-4 anni
Fase IV	Obiettivi	Farmacovigilanza (verifica dell'efficacia e/o della tollerabilità nella pratica medica): <ul style="list-style-type: none"> • studio reazioni avverse • completamento del profilo di efficacia (effetti a lungo termine, confronti con altri trattamenti, impiego in pazienti non selezionati) • scoperta nuove indicazioni • informazioni sull'uso dei farmaci • individuazione nuove interazioni • studio dei benefici, dei rischi e dei costi sociali
	Soggetti arruolati e numerosità	Da qualche centinaio a numero illimitato
	Durata	Alcuni mesi

tazione, ricordando che la prima e la seconda si svolgono in pre-marketing, mentre molte sperimentazioni in fase III e tutte le sperimentazioni in fase IV sono post-marketing.

Questo decreto affida quindi ai MMG e ai pediatri del territorio il compito e la responsabilità di sperimentare direttamente sugli assistiti alcuni farmaci in fase post-marketing, per valutarne l'efficacia, la tollerabilità, la sicurezza (farmacovigilanza).

Il territorio con i suoi operatori (medici) e le sue strutture (aziende sanitarie) recuperano così centralità oltre che nella gestione clinica anche nella ricerca, quando questa è rivolta al miglioramento della salute delle persone attraverso interventi che vengono effettuati a domicilio e negli ambulatori.

La possibilità di svolgere sperimentazioni cliniche nel territorio offre numerosi vantaggi:

1. possibilità di avere a disposizione pazienti "reali", con il carico della loro complessità gestionale e delle loro "comorbidità";
2. maggiore rapidità e "potenza" nella conduzione delle sperimentazioni per l'elevato numero di pazienti arruolabili a livello ambulatoriale, in un tempo relativamente breve;
3. maggiore possibilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) di verificare per il farmaco testato il reale rapporto costo-beneficio.

Grazie a questa disposizione di legge è stato possibile effettuare, nel territorio, lo studio LesScore.

Lo studio LesScore

Caratteristiche dello studio e tipologie dei pazienti

Lo studio LesScore è una sperimentazione clinica di fase IV multicentrica e condotta in aperto su una popolazione di entrambi i sessi, di età 40-65 anni, portatrice di sindrome metabolica e di un rischio cardiovascolare elevato ($\geq 5\%$) calcolato con la carta del rischio SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation System*).

I criteri diagnostici per la sindrome metabolica erano quelli riportati dal documento ATP III (*Adult Treatment Panel III*)^{1,2}, come risulta dalla Tabella II.

La sindrome metabolica è costituita da un insieme di elementi clinici e di laboratorio legati a una condizione di insulino-resistenza. Questa configura un rischio cardiovascolare elevato, e comunque maggiore di quello rilevabile con una carta del rischio: tuttavia, per essere arruolati nello studio occorre anche la coesistenza di una condizione di alto rischio cardiovascolare rilevato con la carta SCORE, modello proposto nel 2003 dalle linee guida europee per la prevenzione della malattia cardiovascolare³.

Questi soggetti presentavano quindi molteplici parametri clinici alterati, sia quelli considerati per la diagnosi di sindrome metabolica, sia quelli utilizzati nella stratificazione di rischio SCORE.

Le caratteristiche e le peculiarità di questo tipo di calcolo del

TABELLA II
Diagnosi di sindrome metabolica secondo NCEP-ATP III.

Per la diagnosi di sindrome metabolica occorre la presenza di almeno tre condizioni tra le seguenti:

- circonferenza vita > 102 cm nell'uomo e > 88 cm nella donna
- trigliceridemia ≥ 150 mg/dl
- colesterolo HDL (lipoproteine ad alta densità) < 40 mg/dl nell'uomo e < 50 mg/dl nella donna
- glicemia basale ≥ 110 mg/dl
- pressione arteriosa $\geq 130/85$ mmHg

Lo SCORE System

SCORE è un acronimo di *Systematic COronary Risk Evaluation System*.

Deriva dalla valutazione di numerosi studi prospettici europei ed è costruito sulla predizione di eventi cardiovascolari fatali nell'arco di 10 anni.

La novità del progetto SCORE è rappresentata dalla costruzione di tabelle di rischio differenziate per paesi dell'Europa settentrionale ad alto rischio, e per paesi dell'Europa meridionale a basso rischio.

Oltre a ciò, non è più presente la suddivisione diabetici/non diabetici, in quanto la presenza di diabete viene considerata un equivalente di alto rischio, alla stregua di una patologia cardiovascolare già presente.

Con la carta proposta dalle linee guida europee si passa da una previsione basata sul rischio di morbilità a una previsione basata sul rischio di mortalità.

La condizione di rischio elevato è considerata essere $\geq 5\%$, corrispondente al rischio $\geq 20\%$ della carta di Framingham.

Le variabili considerate sono le stesse della carta di Framingham: sesso, età, fumo, pressione arteriosa sistolica, colesterolemia totale.

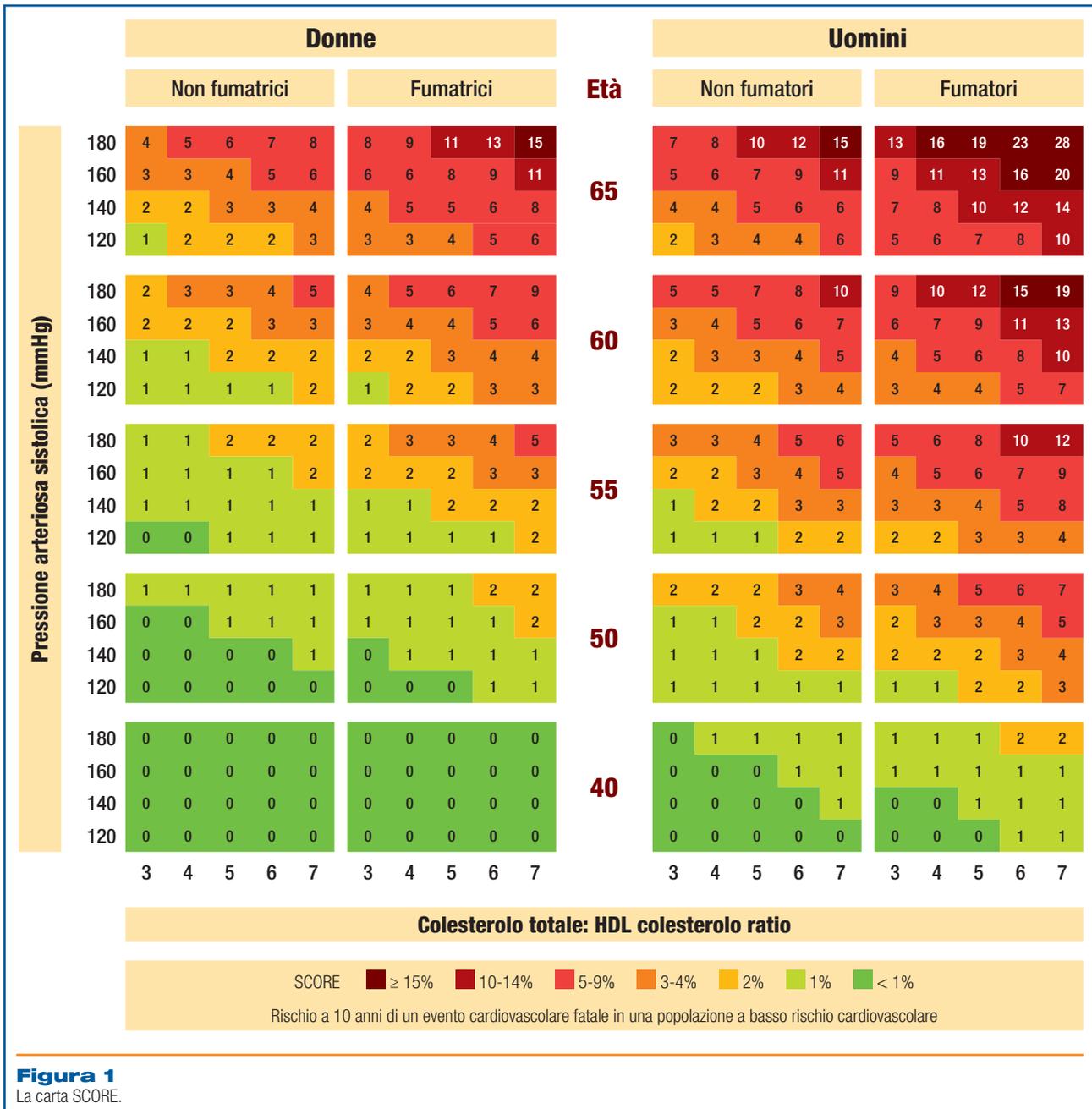


Figura 1
La carta SCORE.

rischio sono riassunte nello *SCORE System*, mentre in Figura 1 è riportato il modello della carta in oggetto.

Lo studio LesScore è stato condotto sia in ambito territoriale da MMG afferenti a 4 ASL di Umbria e Toscana (Perugia, Foligno, Prato, Grosseto), sia in ambito ospedaliero con centri scelti a livello nazionale.

I criteri di inclusione e di esclusione dei pazienti sono riassunti nella Tabella III.

Obiettivi

Gli obiettivi primari dello studio erano:

- promuovere l'uso delle carte del rischio per identificare pazienti ad alta probabilità di sviluppare un danno aterosclerotico;
- valutare l'efficacia di un intervento preventivo multifattoriale, misurata come riduzione del rischio (algoritmo SCORE) in soggetti senza precedenti eventi cardiovascolari affetti da

sindrome metabolica con rischio globale $\geq 5\%$, o $> 5\%$ se proiettato a 60 anni.

Gli obiettivi secondari erano:

- stimare la variazione di rischio indotta dagli interventi correttivi sui singoli fattori di rischio;
- stimare la percentuale di pazienti la cui patologia dismetabolica alla fine dello studio non può più essere classificata come sindrome metabolica;
- valutare la praticabilità e l'aderenza allo schema proposto;
- valutare la percezione del medico sull'utilità delle carte del rischio;
- valutare l'efficacia e la tollerabilità di valsartan e fluvastatina.

Arruolamento dei pazienti

Sono stati arruolati dai medici ricercatori i primi 4/6 pazienti che si sono presentati in ambulatorio a partire dalla data di inizio

TABELLA III
Criteria di inclusione e di esclusione.

Criteria di inclusione
<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti di entrambi i sessi di età 40-65 anni • Diagnosi di sindrome metabolica (NCEP-ATP III) • Rischio di morte cardiovascolare $\geq 5\%$, o $> 5\%$ se proiettato a 60 anni • Consenso informato scritto
Criteria di esclusione
<ul style="list-style-type: none"> • Donne che non siano in menopausa da almeno un anno o chirurgicamente sterili e che non usino un metodo contraccettivo efficace. L'uso di contraccettivi orali non è permesso • Nota o sospetta ipersensibilità a valsartan e/o a fluvastatina o altra controindicazione alla loro assunzione. Anamnesi positiva per cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica o vasculopatia cerebrale • Pazienti con pressione arteriosa sistolica ≥ 180 mmHg e/o pressione arteriosa diastolica ≥ 110 mmHg • Pazienti con gravi condizioni mediche che, a giudizio dello sperimentatore, controindichino la partecipazione del paziente allo studio o limitino significativamente l'aspettativa di sopravvivenza • Trattamento con farmaci in grado di modificare il profilo lipidico in atto o nei 3 mesi precedenti l'inclusione • Pazienti non in grado di seguire le procedure previste dal protocollo e di firmare il consenso informato

dello studio, che rispondevano ai criteri di inclusione e che hanno accettato di firmare il consenso informato.

Gli arruolati sono stati sottoposti a una prima visita in cui sono stati prescritti anche gli esami di laboratorio necessari per confermare la diagnosi di sindrome metabolica e per la stratificazione del rischio; nel caso di conferma dei criteri di inclusione, veniva iniziato il trattamento multifattoriale non farmacologico e farmacologico, con successive visite a 3 e 9 mesi. Il periodo intercor-

rente tra l'arruolamento e il primo follow-up è stato definito fase I, mentre il periodo tra il primo e il secondo follow-up è stato definito fase II.

Trattamento dei pazienti

I soggetti arruolati sono stati sottoposti ai seguenti trattamenti:

- modificazioni dello stile di vita;
- trattamento dietetico;

TABELLA IV
Trattamento multifattoriale.

	Fase I	Fase II
Modificazioni stile di vita	Materiale educativo su: <ul style="list-style-type: none"> • sospensione dell'abitudine al fumo • incremento attività fisica • modificazioni abitudini alimentari 	
Trattamento dietetico	In relazione ai fattori di rischio presenti (obesità, ipertensione, dislipidemia, iperglicemia)	
Trattamento ipertensione arteriosa (IA)	<ul style="list-style-type: none"> • Se IA non precedentemente trattata \rightarrow valsartan 160 mg/die • Se IA già trattata ma non controllata \rightarrow wash out e poi valsartan 160 mg/die 	<ul style="list-style-type: none"> • Se IA non controllata con valsartan 160 mg/die \rightarrow valsartan 160 mg/die + idroclorotiazide 12,5 mg • Se nel corso dello studio IA non sufficientemente controllata \rightarrow ulteriori trattamenti ipotensivi a discrezione dello sperimentatore
Trattamento dislipidemia	Provvedimenti dietetici e modificazioni stili di vita	
		<ul style="list-style-type: none"> • Se colesterolo totale ≥ 190 mg/dl o ≥ 175 mg/dl (diabetici) \rightarrow fluvastatina 80 mg RP/die • Se nel corso dello studio profilo lipidico non sufficientemente controllato \rightarrow ulteriori trattamenti a discrezione dello sperimentatore • Se si associa trigliceridemia ≥ 300 mg/die \rightarrow acidi grassi omega-3
Trattamento iperglicemia	Trattamento farmacologico con terapia a discrezione dello sperimentatore al fine di raggiungere i seguenti obiettivi: <ul style="list-style-type: none"> • emoglobina glicata $< 6,2\%$ • glicemia basale < 110 mg/die 	

- trattamento dell'ipertensione arteriosa (con valsartan, o valsartan + idroclorotiazide);
- trattamento della dislipidemia (con fluvastatina);
- trattamento dell'iperglicemia (con terapia a discrezione dello sperimentatore).

Gli specifici interventi sono riportati nella Tabella IV.

Popolazioni in analisi, gruppi di trattamento e dati demografici

Sono stati arruolati 582 pazienti dai centri ospedalieri e 144 dai MMG partecipanti allo studio, per un totale di 726 pazienti. Di questi, sono stati analizzati secondo il criterio Enlarged ITT (*Intention To Treat*) tutti i pazienti arruolati con almeno una visita successiva alla visita di arruolamento che soddisfacevano i criteri di inclusione. Il numero complessivo di pazienti con i dati analizzati secondo questo criterio è stato di 539, di cui 420 gestiti in centri ospedalieri e universitari, e 119 da MMG.

La numerosità del campione è così risultata compatibile con una sperimentazione clinica di fase IV.

Per quanto riguarda i dati demografici e clinici del gruppo di pazienti arruolati dai MMG, si è rilevato:

- età media di 55,5 anni, rappresentata per il 19,4% da soggetti di età 40-49 anni, per il 56,3% da soggetti di età 50-59 anni, per il 24,3% da soggetti di età \geq 60 anni;
- sesso maschile nel 79,9%, sesso femminile nel 20,1%;
- presenza di diabete nel 47,9%;
- abitudine al fumo nel 44,4%.

La notevole prevalenza di pazienti di sesso maschile è determinata dalla difficoltà di rilevare un rischio cardiovascolare elevato secondo la carta del rischio nelle donne: sappiamo che il peso del "fattore di rischio sesso" nella stratificazione del rischio cardiovascolare globale è notevole.

Era altrettanto attesa la notevole prevalenza di soggetti diabetici in una popolazione caratterizzata da una sindrome da insulino-resistenza.

Desti interesse la prevalenza del 44,4% dei fumatori: in una popolazione forse non "attenta" agli stili di vita, l'abitudine al fumo è risultata essere superiore alla media della popolazione generale.

La valutazione dei risultati

Il calcolo dei benefici del trattamento è stato effettuato misurando

sia la riduzione del rischio cardiovascolare globale, sia la riduzione dei singoli fattori di rischio³⁻⁵.

È stato considerato prima di tutto il "rischio assoluto", ottenibile con il calcolo che utilizza la carta SCORE. Per la definizione di "successo" occorre una riduzione dello SCORE standardizzato a 60 anni di almeno due punti rispetto al basale, dopo 9 mesi dall'inizio dello studio.

Tuttavia, il rischio così analizzato è fortemente influenzato dalle differenti età e sesso dei pazienti, dati che fanno parte del calcolo del rischio e rappresentano di per sé fattori di rischio indipendenti e non modificabili da alcuna strategia preventiva.

Per questo motivo si è ritenuto di considerare altre due misure, che evidenziano meglio le quote modificabili dei rischi: il "rischio relativo" e il "rischio evitabile".

In *Le diverse valutazioni del rischio* sono riportate le definizioni di queste diverse modalità di calcolo usate per lo studio LesScore.

La valutazione della riduzione dei singoli fattori di rischio permette poi di calcolare la percentuale di pazienti che, alla fine dello studio, non presentavano più i criteri clinici che definiscono la sindrome metabolica; la riduzione della percentuale di soggetti portatori di questa condizione è l'espressione dell'efficacia del trattamento in termini di riduzione di insulino-resistenza.

I risultati dello studio

In una prossima pubblicazione verranno riportati i risultati dello studio LesScore espressi in termini di:

- riduzione dei singoli fattori di rischio;
- riduzione della percentuale di pazienti che alla fine dell'osservazione presentavano ancora un quadro clinico compatibile con sindrome metabolica rispetto all'arruolamento;
- riduzione del rischio (assoluto, relativo, evitabile).

Ci aspettiamo che siano una conferma dei promettenti risultati relativi ai 144 pazienti arruolati dai MMG, presentati in occasione del 24° Congresso Nazionale SIMG (Firenze, 22/24 novembre 2007).

Discussione

La sindrome metabolica è una condizione di elevato rischio cardiovascolare, come afferma il documento ATP III del *National Cholesterol Education Program* (NCEP).

Per questo motivo deve essere considerata come secondo target nella terapia rivolta a ridurre il rischio cardiovascolare, dopo il colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità).

Le diverse valutazioni del rischio

Rischio assoluto (SCORE): probabilità che in un soggetto si sviluppi nei 10 anni successivi un evento cardiovascolare o cerebrovascolare fatale, calcolato con algoritmo SCORE.

Rischio relativo: rapporto tra il rischio assoluto di un soggetto arruolato nello studio e il rischio assoluto di un soggetto con medesima età e sesso, non fumatore, con pressione arteriosa normale e colesterolo totale < 190 mg/dl. In definitiva il rischio relativo esprime quante volte è più probabile che un evento si verifichi in un gruppo a confronto di un gruppo di controllo, caratterizzato da un rischio basale legato esclusivamente ad età e sesso.

Rischio evitabile: differenza tra rischio assoluto di un soggetto arruolato nello studio e il rischio assoluto di un soggetto con medesima età e sesso, non fumatore, con pressione arteriosa normale e colesterolo totale < 190 mg/dl. Questo tipo di valutazione misura quanto effettivamente è modificabile il rischio agendo sui fattori modificabili, perché tiene conto di un livello basale di rischio (legato a età e sesso) sotto il quale non è possibile scendere.

A fronte di ciò, il paziente con sindrome metabolica spesso non risulta a rischio elevato, se questo viene calcolato con le comuni carte del rischio (Framingham, SCORE, Progetto Cuore), perché i parametri che queste considerano non consentono una stratificazione adeguata del rischio reale di questi soggetti (non vengono considerati la circonferenza vita, la glicemia e la trigliceridemia).

Sappiamo peraltro che le carte del rischio, considerando poche variabili, hanno un limite e un vantaggio: il limite è la "non precisione" di calcolo in certe condizioni cliniche, come ad esempio nella sindrome metabolica; il vantaggio è che la semplicità di calcolo di uno strumento che considera poche variabili ne consente una grande applicabilità su ampie fasce di popolazione.

È facilmente comprensibile che, qualora in un soggetto con sindrome metabolica si associ anche un rischio cardiovascolare elevato calcolato con una carta o con un algoritmo di rischio, ci si trovi di fronte a un problema clinico molto rilevante per l'alta probabilità di eventi fatali e non fatali che si configura.

Lo studio LesScore, valutando come in una popolazione di questo tipo sia possibile ridurre il rischio cardiovascolare globale con un intervento multifattoriale, è di rilevante importanza per i MMG, considerando che questi pazienti vengono in genere gestiti nel territorio.

Si ringrazia Novartis Italia per aver progettato e supportato questa sperimentazione clinica, e per aver affidato a SIMG la parte riguardante la Medicina Generale.

Lo studio LesScore è stato realizzato grazie al contributo determinante dei medici ricercatori:

Natali Roberto, Germini Fabrizio, Parretti Damiano, Rossi Francesco, Scarponi Tiziano, Coppini Bruno, Grilli Piero,

Baglioni Gregorio, Falcinelli Remo, Menghini Sergio, Equinozzi Roberto, Piselli Leonardo, Marcucci Angelo, Giannetti Elio, Montironi Massimo, Martini Feliciano, Properzi Alfredo, Draghini Leonardo, Thomas Giovanni Battista, Giorgetti Francesco, Sgrella Valerio, Surace Maria Antonietta, Russo Carolina, Casini Marcella, Bellumori Giovanni, Steri Lia, Salvetti Andrea, Ruggeri Mauro, Capacci Walter, Coppini Luca Cesare, Meoni Cristina, Vannucchi Carlo Enrico, Brachi Paolo Alberto, Spina Concetta, Cappelli Andrea, Daly Claudio, Camilli Francesco, Cecchini Cesarina, Cartei Alessandro.

Bibliografia

- ¹ Adult Treatment Panel III. *Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood pressure in adults.* JAMA 2001;285:2486-97.
- ² Grundy SE, Cleeman JI, Baery Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program. Adult Treatment Panel III guidelines.* Circulation 2004;110:227-39.
- ³ De Baker G; European Association for the Study of Diabetes (EASD), International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe), European Atherosclerosis Society (EAS), European Heart Network (EHN), European Society of Cardiology (ESC), European Society of Hypertension (ESH), International Society of Behavioural Medicine (ISBM), European Society of General Practice/Family Medicine (ESGP/FM). *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice.* Eur Heart J 2003;24:1601-10.
- ⁴ Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, Ferrario M, Pilotto L, Sega R, et al. *Favorable cardiovascular risk profile and 10-years coronary heart disease incidence in women and men: results from the Progetto Cuore.* Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2006;13:562-70.
- ⁵ Dawber TR. *The Framingham study. The epidemiology of atherosclerosis disease.* Cambridge (MA): Harvard University Press 1980.