

Valutazione del rapporto tra colesterolemia LDL e mortalità generale nell'uso terapeutico delle statine*

Alessandro Battaglia, Paola Bassetto, Cristiano Crisafulli, Saffi Giustini, Giovanni Merlino, Maurizio Pernice, Riccardo Scoglio, Andrea Stimamiglio

Area Critical Appraisal SIMG

Introduzione

La letteratura internazionale ha più volte considerato la natura del rapporto outcome cardiovascolari/variazioni della colesterolemia LDL statino-indotte ma i risultati non sono univoci. Capire la natura precisa di questo rapporto riveste invece un'importanza enorme in quanto se l'associazione LDL-eventi (come da molti sostenuto) è log-lineare – ossia se a un determinato abbassamento della colesterolemia LDL corrisponde un abbassamento prevedibile della mortalità/morbilità cardiovascolare – la tipologia del trattamento di un paziente ad alto rischio candidato alla terapia con statine dovrebbe essere condizionata in prima istanza dalla potenza del farmaco, indipendentemente dal fatto che la ricerca clinica che ha legittimato l'immissione in commercio della molecola sia rappresentata da studi di eventi o, piuttosto, da studi di end-point surrogati come appunto la variazione della colesterolemia LDL.

Se al contrario la natura del rapporto LDL-eventi non è chiara (perché per esempio il farmaco potrebbe esercitare il suo effetto non solo attraverso riduzione della colesterolemia LDL ma anche attraverso meccanismi alternativi) la scelta di un trattamento non dovrebbe essere tarata sulla potenza della statina ma piuttosto sulla sua tipologia. In tal caso, cioè, la scelta dovrebbe cadere non sulla statina più potente ma piuttosto sul tipo di statina e sul tipo di dose che la ricerca clinica ha dimostrato efficace nella stessa tipologia di pazienti.

Materiali e metodi

Abbiamo eseguito una ricerca sistematica in MedLine e in Cochrane Library di tutte le metanalisi sull'argomento prodotte da dieci anni, dalla letteratura internazionale: tra 74 metanalisi reperite, 31 obbedivano ai nostri criteri di inclusione. Abbiamo recuperato tutti i 91 trial recensiti dalle 31 metanalisi selezionate e abbiamo estratto da questi lavori originali i dati necessari a el-

borare in modo autonomo i percorsi metanalitici seguiti dai singoli autori. L'obiettivo era analizzare la correttezza di questi percorsi e integrare le analisi stesse con ulteriori spunti di riflessione attraverso analisi per sottogruppi, *sensitivity analysis* e tecniche di metaregressione.

Abbiamo creato così un database importante, che stiamo ancora perfezionando e integrando estraendo dai trial i dati in doppio con accurato controllo della qualità inputativa. Per ora abbiamo analizzato solo la relazione tra variazioni della colesterolemia LDL e mortalità generale. La scelta di quest'outcome è giustificata dalla sua importanza clinica e dalla bassa probabilità di misclassificazione.

Risultati

1. Solo otto metanalisi (sulle 31 pubblicate negli ultimi 10 anni) hanno affrontato esplicitamente il problema "associazione tra colesterolemia LDL e mortalità generale". Tre di queste negano l'esistenza di un'associazione log-lineare tra le due variabili. Una di queste ha provato l'esistenza di quest'associazione in un modello di metaregressione monovariata ma non è riuscita a dimostrarla usando la metaregressione multivariata. Tre metanalisi (tra cui la CTT 2005 integrata 2010, un'importante metanalisi di dati individuali) sono invece a favore dell'esistenza di un rapporto log-lineare. Una, infine, era a favore di un rapporto lineare ma dimostrava un'associazione inversa tra valori di colesterolemia LDL e mortalità.
2. L'associazione eventi-colesterolemia LDL è stata in genere studiata attraverso modelli statistici di metaregressione. Tra le 8 metanalisi che hanno affrontato la relazione delta-LDL/mortalità, solo 3 hanno utilizzato modelli di metaregressione *random effect based*, considerati più idonei a questo scopo (Thompson 2002). Le altre 4 hanno utilizzato modelli *fixed effect based*.
3. La letteratura metodologica internazionale non ha ancora

* Relazione presentata al 27° Congresso Nazionale SIMG 2010 – <http://www.simg.it/documenti/atti/2010/nazionale/rel.asp?rel=0168-Battaglia+A>.

trovato accordo sulla misura in cui un'analisi *patient-level based* debba essere integrata, a livello metanalitico, da un'analisi *trial-level-based* ma comunque, avendo a disposizione i dati individuali, le due tecniche andrebbero integrate (Simmonds 2005) cosa che non è stata fatta dagli autori del più importante contributo sull'argomento (CTT 2005).

4. Ci siamo resi conto, creando il nostro dataset, della grande variabilità delle modalità con cui i metanalisti avevano estratto dai singoli trial i valori della colesterolemia LDL. A volte è stata utilizzata la media rilevata durante tutto il follow-up; a volte solo il valore rilevato alla fine di esso; altre volte la media ponderata dei valori rilevati in diversi punti del follow-up. In ogni caso solo 3 metanalisi su 8 hanno pubblicato i valori di LDL rilevati a livello di trial, e solo 4 su 8 hanno indicato con precisione le modalità utilizzate per rilevarli. Una misclassificazione di questo outcome – o meglio, una diversa scelta delle modalità con cui i dati che si riferiscono a questa variabile vengono estratti dagli RCT originali – può condizionare pesantemente l'output delle singole analisi di metaregressione (come abbiamo dimostrato nella nostra esperienza).
5. Quindi data la grande confusione esistente in letteratura, non ci sentiamo di abbracciare la posizione sull'argomento di linee guida molto popolari come le AHA/ACC americane. Nessuno discute che le statine comportino vantaggi in termini di mortalità (almeno in prevenzione secondaria, in prevenzione primaria cominciano ad affiorare i primi dubbi, vedi Ray 2010). Quello su cui invece si può discutere è se questi farmaci agiscano solo in virtù dell'abbassamento della colesterolemia LDL. In assenza di chiarezza sull'esatta natura della relazione matematico-statistica tra variazioni di colesterolemia LDL ed eventi (NICE 2005; HTA 2005), la classe medica dovrebbe essere orientata, a nostro parere, più che verso il raggiungimento di target ben definiti e rigidi di colesterolemia LDL (le "soglie" rappresentano i valori rilevati in un'analisi per sottogruppi dello studio HPS e i valori rilevati nei trial TNT, PREVEND-IT e IDEAL), quanto verso l'adozione di terapie antiiperlipidemizzanti rappresentate dalle molecole e dalle dosi utilizzate nei trial che hanno dimostrato efficacia su pazienti simili a quelli verso cui dovrebbe essere orientata la prescrizione.

Commento

a cura di Luigi Santoiemma

Medico di Medicina Generale e Farmacologo, Bari

L'antefatto

Nella prevenzione secondaria della malattia cardiovascolare su base aterosclerotica, e, forse, anche nella prevenzione primaria nei soggetti a rischio medio-elevato, l'utilità di farmaci inibitori della idrossi-metil-glutaril-CoA-redattasi, statine, non è in discussione. Il meccanismo di azione, l'unico al momento documentato, di questi farmaci è la riduzione dei livelli di colesterolo, sia totale che LDL. Se nei primi grandi trial era il valore della colesterolemia totale a essere preso in considerazione parallelamente agli esiti clinici (riduzione della mortalità generale, cardiovascolare, infarto miocardio, ictus), via via sempre maggiore interesse si è concentrato sulla riduzione del colesterolo-LDL. Riduzione inseguita con target sempre più stringenti, tanto che oggi abbiamo seri problemi a definire la "ipercolesterolemia", indicazione condivisa di tutte le statine e *conditio sine qua non*, in Italia, per la rimborsabilità delle stesse a carico del SSN.

Qual è il valore normale della colesterolemia?

Qualche anno fa definivamo ipercolesterolemia valori di colesterolo totale superiori a 290 mg/dl.

Se oggi lasciassi andare in giro un mio paziente cardiopatico o diabetico o anche solo fumatore e moderato iperteso, con questi valori, sarei considerato da molti miei colleghi un pericoloso assassino a piede libero ... e forse a ragione.

La deriva, però, di valori costantemente al ribasso, è che abbiamo valori di "normalità" diversi da paziente a paziente e, soprattutto, non stiamo riuscendo a capire dove fermarci con la rincorsa verso il basso.

A giudicare da varie linee guida di società scientifiche e istituzioni internazionali, nazionali e perfino regionali, la tesi che sembra più sostenibile è quella del *lower is better*, più scende il colesterolo, meglio se LDL, meglio è. Non abbiamo ancora trovato una soglia al di sotto della quale non è più conveniente scendere, quindi scendiamo. E dobbiamo scendere con le statine più potenti, piuttosto che con associazioni di farmaci ipocolesterolemizzanti, perché probabilmente esistono delle azioni "pleiotropiche", benefiche, delle statine, importanti negli esiti clinici.

L'altra tesi di approccio al problema, *hit and forget* – individua il problema, dai una statina (qualsiasi) e scordatene: quello che dovevi fare l'hai fatto – sembra perdere quotazioni.

Ma è proprio evidente che la letteratura è fortemente orientata verso la prima tesi e che il consenso è pressoché unanime in letteratura, verso una correlazione lineare tra riduzione del colesterolo-LDL e riduzione degli eventi?

Il valoroso drappello condotto da Alessandro Battaglia si è posto questa domanda ed è partito alla ricerca dei fatti a sostegno di questa tesi.

Il lavoro

Gli autori hanno cercato tutte le metanalisi sull'argomento rintracciabili in importanti database, prodotte negli ultimi 10 anni; ne hanno trovate 74 ma solo 31 allineate ai criteri di inclusione della ricerca. Hanno rintracciato i 91 trial originali, fonte delle 31 metanalisi recuperandone i dati e costruendo un nuovo database.

L'obiettivo è, per ora, la correlazione tra variazioni della colesterolemia LDL e mortalità generale.

Delle 31 metanalisi solo 8 si sono poste lo stesso fine (ma come?! Va bene che è un *hardest end point*, ma come fare a meno di questo tipo di risultato?!) e i risultati sono:

- 3 metanalisi non trovano correlazione tra mortalità e riduzione del colesterolo-LDL;
- 1 la trova con un approccio statistico e la perde con un altro approccio statistico;
- 3 la trovano;
- 1 trova una correlazione opposta, ovvero la mortalità aumenta con la riduzione del colesterolo-LDL.

Che altro scoprono gli investigatori?

- Che solo 3 metanalisi su 8 adottano un modello di metaregressione considerato adatto a questo tipo di indagine, mentre le altre usano un modello meno idoneo.
- Che andrebbero eseguite due diverse analisi sui dati disponibili (*patient-level-based* e *trial-level-based*) e che gli autori del lavoro più importante non l'hanno fatto.
- Che non tutti hanno misurato lo stesso colesterolo-LDL: qualcuno lo ha misurato nella media di tutto il follow-up, altri alla fine del follow-up, altri hanno misurato la media ponderata dei valori rilevati a punti fissati del follow-up.

Alla luce di questi dati gli autori concludono che:

- nessuno discute la riduzione della mortalità, almeno in prevenzione secondaria, legata all'impiego delle statine;
- non è possibile, oggi, sostenere con certezza una correlazione lineare tra riduzione del colesterolo-LDL e riduzione della mortalità generale;
- oggi dovremmo impiegare statine e dosi utilizzate nei trial che hanno dimostrato efficacia su pazienti simili a quelli che dovrebbero ricevere il trattamento.

Il commento

All'inizio della storia non si faceva così.

Una persona, attenta a quello che accadeva, notava un fenomeno, rifletteva sulle cause possibili e sperimentava delle soluzioni.

I margini di risposte positive, sulle grandi scoperte, erano talmente ampi che non c'era da fare complicati funambolismi statistici.

Semmelweis ottenne una riduzione dei casi di febbre puerperale dall'11 all'1%, lavandosi e facendo lavare le mani ai colleghi tra una visita e l'altra con una soluzione di cloruro di calcio.

Una riduzione relativa di rischio superiore al 90%!

Tutti gli amministratori delegati delle aziende farmaceutiche si svenerebbero per produrre un farmaco che producesse questi risultati!

I primi lavori sull'impiego della penicillina nel trattamento della polmonite non dovettero ricorrere ad alcun giochino statistico perché la mortalità scendeva dal 30 all'1%.

RRR superiore al 90%, amministratori delegati ecc.

Oggi, 74 metanalisi sull'argomento non riescono a dimostrare che esiste un rapporto lineare tra riduzione di colesterolo-LDL e mortalità, né a dimostrare il contrario.

Eppure l'introduzione in terapia delle statine è considerata, e sicuramente a ragione, una delle grandi svolte in terapia medica!

Solo che Semmelweis, Chain e Florey non avevano spinte poderose alle spalle per dimostrare che ci vogliono sempre più farmaci per vivere bene e a lungo, e che abbassare il limite di normalità del colesterolo, della pressione arteriosa, significa rendere malati, di colpo, milioni di persone che pensavano di essere sane ...

Ma questi sono cattivi pensieri.

Un po' di paradossi da letteratura:

1. si pubblicano lavori e metanalisi relative su terapie "salvavita" e non si misura la mortalità generale;

2. più della metà dei pochi lavori che si sono posti il problema, lo ha affrontato con limiti metodologici importanti;
3. non si è raggiunto neanche un consenso su quando misurare il colesterolo-LDL.

Se la situazione di partenza è questa, cosa succede quando facciamo la metanalisi delle metanalisi, ovvero il lavoro di cui ci stiamo occupando ?

Garbage in, garbage out, dogma in campo informatico e audiofilo e sempre valido: se immettiamo spazzatura, ovvero dati imperfetti, otterremo spazzatura, ovvero risultati imperfetti.

Ovvero, il lavoro di Alessandro Battaglia et al. è, come ci ha abituato, rigoroso, faticosissimo, esaustivo, ma non fornisce risposta alla domanda primitiva: meno LDL, meno mortalità?

E non ci fornisce la risposta perché i dati in ingresso non sono buoni, sono disomogenei negli obiettivi di ricerca e nella metodologia di esame degli stessi, *garbage in*.

Ci serve, e molto anche, a stabilire che oggi non è possibile affermare con sicurezza la tesi su esposta ma, a sua volta, non ci fornisce risposte.

Ci fornisce, invece, un preoccupante spaccato tra la quantità incredibile di pubblicazioni che ci piovono addosso ogni giorno che il Signore ci dà – per la precisione 75 RCT e 11 revisioni sistematiche – e la scarsa qualità di tanta di questa letteratura (Bastian H, Glasziou P, Chalmers I. *Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up?* PLoS Med 2010;7:e1000326. doi:10.1371/journal.pmed.1000326).

Quanto è utile il lavoro di Battaglia nella mia pratica quotidiana del MMG?

Molto, quando mi dice “occhio a quello che qualcuno vuole venderti, non è certo che tu debba inseguire il più basso valore possibile del colesterolo-LDL”.

Poco, quando mi propone, per il momento, di cercare di inserire il mio paziente nel quadro di un trial che si è occupato di quel tipo di paziente e di usare per lui la statina e la dose usata in quel lavoro.

Purtroppo, in quei 75 trial quotidiani, si trova tutto e il contrario di tutto e qualcuno riuscirà a vendermi il lavoro *Pippo Trialist* in cui vien fuori che il suo farmaco è meglio di quello usato nella *Topolino Collaboration* ...

No. La soluzione è altrove.

- Criteri condivisi di qualità dei trial, nella individuazione degli obiettivi e nella metodologia di raccolta e analisi dei dati: serve un Manifesto, un Codice di qualità. Se il tuo lavoro ha tot punti viene pubblicato, altrimenti non si pubblica o per lo meno non si pubblica sulle riviste che hanno condiviso questo approccio.
- Valutazione, a fine articolo, dell'impatto che può/deve avere sulla pratica clinica: se l'impatto è basso, nessuno lo potrà usare per venderti qualcosa.

E intanto che aspettiamo una letteratura più scarna, più efficace e meno “telecomandata” cosa facciamo?

Beh, continuiamo a leggere e commentare, magari in forma strutturata, tipo “La SIMG legge e commenta per te ...”, con due gruppi di reviewer, uno clinico, l'altro metodologico (perché la metodologia serve ma non dobbiamo perdere di vista gli obiettivi, curare persone) che esaminano e commentano in maniera combinata i lavori clinici di maggiore risonanza, esprimendo una valutazione di impatto sulla pratica quotidiana ...

Un vero e proprio archivio critico, piuttosto che esperienze spot ...

Anche se, come detto altrove, noi tre siamo, “tre somari e tre briganti ...”.