Spironolattone ed ACE: attenzione a creatinina e potassio, la lezione del RALES

Data 08 giugno 2005
Categoria cardiovascolare

L'applicazione nella pratica clinica dei risultati del trial RALES ha portato in Canada ad una triplicazione dei ricoveri per iperkaliemia senza una riduzione di quelli per scompenso.

Lo studio RALES pubblicato nel 99 ha rappresentato una pietra miliare nel trattamento dello scompenso. Nello studio pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA III e IV furono randomizzati a spironolattone o placebo. Oltre il 95% dei pazienti era in trattamento anche con un ACE inibitore che fu continuato durante lo studio. La posologia iniziale dello spironolattone era di 25 mg/die, ma tale dose poteva essere aumentata a 50/mg/die se non compariva iperkaliemia. I controlli ematici erano effettuati ogni 4 settimane per le prime 12 settimane dello studio e successivamente ogni 3 mesi fino al primo anno e poi ogni sei mesi. Un controllo aggiuntivo della kaliemia è stato effettuato a 9 mesi nei pazienti in cui lo spironolattone era stato aumentato all'ottava settimana di trattamento. L'end point principale era la riduzione della mortalità generale con analisi intention-to-treat. Dopo 24 mesi il gruppo trattato con spironolattone mostrava una diminuzione del rischio relativo di mortalità del 30% e del 11% di quello assoluto, con un NNT di 9. La riduzione della mortalità è stata pertanto attribuita allo spironolattone che determina una riduzione della progressione dello scompenso e delle morti improvvise. I pazienti con livelli elevati di creatinina erano stati esclusi all'arruolamento e durante lo studio la kaliemia era regolarmente monitorata. Al termine dello studio nel gruppo spironolattone era stato osservato un incremento medio di 0.3 mmol/l della potassiemia e di 0.1 mg/dl della creatinina. Un numero molto elevato di pazienti interruppero lo studio per inefficacia, reazioni avverse o ragioni amministrative imprecisate. Le interruzioni per eventi avversi furono pari al 5% nel gruppo placebo ed all' 8% in quello spironolattone. In particolare ci furono 10 interruzioni per iperkaliemia nel gruppo placebo e 14 in quello spironolattone (differenza non significativa). L'unica reazione avversa significativamente più frequente fu la ginecomastia rilevata nel 10% del gruppo spironolattone e nell'1% di quello placebo. Nel 2004 Uno studio Canadese metteva in guardia sulle conseguenze di un'applicazione incontrollata dei risultati del RALES nella pratica clinica. Una revisione dei ricoveri per scompenso ed iperkaliemia e delle prescrizioni di ACE inibitori e spironolattone è stata condotta dal 1994 al 2001 tra gli anziani dell'Ontario. Tra i pazienti ricoverati per scompenso e trattati con ACE inibitore il tasso di prescrizioni di spironolattone era passato da 34 per 1000 pazienti nel 1994, a 149/1000 pazienti alla fine del 2001 (P<0.001). Il tasso di ospedalizzazioni per iperkaliemia era salito da 2.4/1000 pazienti nel 1994 a 11/ 1000 pazienti nel 2001 (P<0.001), e la mortalità associata da 0.3/1000 a 2/1000 pazienti (P<0.001). Rispetto a quanto ci si poteva attendere in base all'andamento degli anni precedenti, nel 2001 ci sono furono 560 (95% CI: 285 - 754) ospedalizzazioni in più per iperkaliemia e 73 (95% CI: 27 - 120) tra i pazienti con scompenso trattati con ACE inibitori in Ontario. Contemporaneamente non fu registrata alcuna riduzione nelle riammissioni per scompenso o nella mortalità generale. Due ulteriori studi (3,4) avevano sollevato dubbi sull4e applicazioni del RALES ed uno di questi aveva seganlato che ben il 21% dei tentativi di trattare gli scompensati con ACE e spironolattone era stato interrotto per comparsa di iperkaliemia e aumento della creatininemia. In Australia il Dipartimento della Salute informa sul bollettino delle reazioni avverse, ADRAC, (5) che 19 delle 27 segnalazioni di iperkaliemia in pazienti trattati con spironolattone ed ACE inibitori sono pervenute dopo la pubblicazione del RALES.

1) NEJM 1999; 341:709-17.
2) NEJM 2004; 351:543-551.
3) Brit J Clin Pharmacol 2004;58:554-7.
4) Amer Heart J 2004;148:971-8
5) Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 2005;24, Number 2, April 2005.

Commento di Luca Puccetti
Molte volte abbiamo messo in guardia contro la pedissequa, acritica, incontrollata applicazione dei risultati dei trials ed in generale della medicina basata sulle evidenze nella pratica clinica. Oltre alle ben note problematiche relative al publication bias, alla selezione dei pazienti e degli end points, questa vicenda mette in guardia contro i rischi di una sottovalutazione degli eventi avversi per una sorta di trance entusiastica per i risultati su un end point assoluto come la mortalità generale. Soprattutto mette in guardia su come sia difficile riprodurre nella pratica clinica le condizioni di monitoraggio ideali dei trials che possono evitare di incorrere in reazioni avverse gravi, ma che sono difficilmente riproducibili nella pratica clinica. Pertanto la valuatazione complessiva di un intervento deve essere sempre fatta sul campo essendo il clinical trial solo una base da cui partire.

Commento di Renato Rossi
Quanto discusso in questa pillola non implica ovviamente che si debba negare validità ai risultati dello studio RALES e più in generale ai risultati degli RCT, ma non fa altro che confermare quanto già molti hanno più volte segnalato: gli RCT non vanno confusi con il mondo reale. Anzitutto i pazienti arruolati negli RCT vengono attentamente selezionati con rigidi criteri di inclusione ed esclusione. Per esempio in quasi tutti i trials sullo scompenso cardiaco i pazienti arruolati erano più giovani di quelli visti nella pratica, venivano esclusi i soggetti con scompenso da disfunzione diastolica (che invece sono molti nella medicina reale), con insufficienza renale o con patologie gravi concomitanti. Bisogna considerare poi che la compliance ai trattamenti, nei pazienti arruolati negli RCT, è molto più elevata di quella comunemente riscontrata ogni giorno nei nostri pazienti e che il follow-up e l'esecuzione di esami di laboraboratorio e strumentali per il monitoraggio della terapia somministrata è molto più intensivo. L'esempio della trasposizione acritica

dei risultati del RALES nella pratica reale mostra che talora non solo non si ottengono gli stessi risultati degli RCT ma, al contrario, si corre il rischio di provocare danni. In linea geneale si può dire che lo spironolattone andrebbe prescritto solo dopo attenta selezione dei pazienti, limitando l'indicazione alle classi III e IV secondo la classificazione NYHA, escludendo i casi di insufficienza renale e monitorando strettamente il profilo elettrolitico. In caso contrario la cosidetta medicina basata sulle evidenze finisce col diventare uno sterile libro di ricette con schemi da cucina precotta che possono provocare anche gravi indigestioni.