Perché non possiamo fidarci delle linee guida

Data 20 ottobre 2013
Categoria scienze_varie

A cura di Riccardo De Gobbi

Nel 2006 il New England Journal pubblicò un articolo che richiamava la attenzione dei medici sugli effetti indesiderati del trattamento precoce e/o aggressivo della anemia nella insufficienza renale cronica mediante farmaci ad azione eritropoietinica: in questi pazienti infatti si verificavano con maggiore frequenza episodi di scompenso cardiaco ed era necessario ricorrere più precocemente al trattamento dialitico.(1) Nonostante l'autorevole richiamo, la National Kidney Foundation (USA) nel 2007 raccomandò un trattamento aggressivo con eritropoietinici: la raccomandazione della NKF venne accolta favorevolmente da larga parte dei medici anche fuori dagli USA; l'atteggiamento della comunità medica non si modificò neppure quando un giornale non medico, favorevole alla grande industria ed autorevole quale il Wall Street Journal informò la opinione pubblica sul fatto che la National Kidney Foundation aveva ricevuto una donazione multi-milionaria da alcune aziende che producono farmaci eritropoietinici.(2)
Recentemente il British Medical Journal ha pubblicato un articolo dal titolo molto significativo: "Perché non possiamo fidarci delle linee guida cliniche" proponendo alcuni esempi inquietanti e paradigmatici.(3) Il primo risale agli anni 90 ma i gravi danni alla salute ed il conflitto di interessi che influenzò gli esperti emersero solo dopo vari anni: si tratta dell'uso di dosi molto elevate di steroidi nei traumi midollari, raccomandate nientemeno che dal National Institute of Health (USA) e riproposte quindi da varie società scientifiche. Il trattamento con alte dosi di steroidi in realtà aumentò considerevolmente la percentuale di infezioni causando un significativo aumento dei decessi ed un prolungamento del periodo di degenza. E' stato calcolato che il numero di persone decedute in seguito all'uso di queste "autorevoli" linee guida sarebbe superiore al numero di vittime dell'attentato del 11 settembre 2001…(4) Solo nel marzo 2013, a distanza di ben 13 anni, il Congresso dei Neurochirurghi USA rigettò la linea guida affermando che vi sono prove inconfutabili che alte dosi di steroidi non solo sono inutili nei traumi midollari, ma possono causare effetti collaterali gravi e talora la morte(5).
Lo scorso anno un gruppo di esperti del FDA rivedendo il profilo di sicurezza del drospirenone, un nuovo progestinico presente in molte "pillole " contraccettive dichiarò che il rapporto rischi-benefici era decisamente favorevole: tuttavia, se dal gruppo si fossero esclusi tutti gli esperti che avevano rapporti economici con la ditta produttrice la decisione sarebbe stata completamente ribaltata.(6)
Un altro significativo esempio è quello del trombolitico alteplase, proposto da ben 3 autorevoli società scientifiche come farmaco di I° scelta nel trattamento dell'ictus acuto(7), anche se solo 2 studi clinici controllati su 12 avevano evidenziato benefici mentre ben 5 studi avevano dovuto essere interrotti per un aumentata frequenza di emorragie cerebrali e di decessi. (8) Nonostante questi dati critici, l'uso del alteplase è stato fortemente sostenuto dalla American Heart Association, la quale ha tuttavia dovuto segnalare che 11 su 15 componenti del gruppo che ha formulato la raccomandazione sull'uso del farmaco avevano rapporti economici con le ditte che producevano o commercializzavano ilfarmaco.(9)
La preoccupazione per l'estendersi del fenomeno è aggravata dal fatto che è documentato che anche i medici che hanno motivi per dubitare sulla validità di alcune linee guida nella maggior parte dei casi le seguono per motivi medico-legali.(10)
Una ulteriore riflessione va effettuata in merito alle linee guida concernenti non più malattie ma fattori di rischio: due esempi significativi. Il primo riguarda l'uso delle statine in soggetti a basso rischio cardio-vascolare: numerosi esperti consigliano le statine anche per livelli di colesterolo non elevati anche se è stato dimostrato che in ultra 60 enni a basso rischio il numero di pazienti da trattare (NNT) per evitare un evento cardiovascolare è di 450 ed il NNT per evitare un decesso varia tra i 1250 ed i 5000 pazienti (11); il dato, espresso in altri termini significa che centinaia di pazienti assumerebbero inutilmente per molti anni il farmaco dato che non avrebbero comunque beneficio dalla terapia.
Una analoga considerazione si può formulare sull'abbassamento dei livelli di "normalità" della pressione arteriosa: la recente introduzione della categoria diagnostica della "pre-ipertensione" per valori maggiori di 120/80 (quindi una pre-malattia…) allarga a dismisura il numero delle persone pre-malate da trattare, spesso farmacologicamente. Ricordiamo che la precedente revisione dei valori di riferimento per la ipertensione nel 1993 aveva comportato negli USA un aumento del numero delle persone considerate ipertese di 22 milioni di soggetti, fino ad allora ritenuti sani: gran parte di queste persone sono tutt'ora in trattamento farmacologico. Secondo alcune stime anche la categoria diagnostica di pre-ipetensione comporterà la comparsa di decine di milioni di pre-ipertesi… (12)

Commento

Il problema dei gravi conflitti di interesse che influiscono, tramite linee guida non prudenti né obiettive, sulle scelte terapeutiche di centinaia di migliaia di medici sono tanto significativi che importanti riviste internazionali quali il New England, il British Medical Journal e recentemente anche il Jama (13) si sono interrogati su come ridurre il fenomeno. La soluzione non è semplice ma un costante atteggiamento critico da parte dei medici che usano i farmaci ed una attenta indagine sui conflitti di interesse di chi propone nuove scelte terapeutiche o diagnostiche possono circoscrivere il fenomeno. In Italia, in particolare è fortemente auspicabile che si diffonda la buona pratica anglo-americana di richiedere sistematicamente a medici e ricercatori la presenza di conflitti di interesse anche solo potenziali.

Bibliografia

1) Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med 2006;355:2085-98
2) Armstrong D. Medical journal spikes article on industry ties of kidney group. Wall StreetJournal 2006 Dec 26. http://online.wsj.com/article/SB116709354076459273.html.
3) Lenzer J Why we can't trust clinical guidelines BMJ 2013;346:f3830 doi: 10.1136
4) Lenzer J. NIH secrets: study break. New Republic 2006 Oct 6. www.newrepublic.com/article/national-institutes-health-fred-geisler-spinal-cord.
5) Hurlbert RJ, Hadley MN, Walters BC, Aarabi B, Dhall SS, Gelb DE, et al. Pharmacological therapy for acute spinal cord injury. Neurosurgery 2013;72:93-105.
6) Lenzer J, Epstein K. The Yaz men. Washington Monthly 2012 Jan 9. www.washingtonmonthly.com/ten-miles-square/2012/01/the_yaz_men_members_of_fda_pan0346
7) Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al.Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2013;44:870-947.
8) Newman D. Thrombolytics for acute ischemic stroke. TheNNT.com 2012. www.thennt.com/nnt/thrombolytics-for-stroke/
9) Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al.Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2013;44:870-947.
10) Lenzer J. NIH secrets: study break. New Republic 2006 Oct 6. www.newrepublic.com/article/national-institutes-health-fred-geisler-spinal-cord
11) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, BlackwellL, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy inpeople at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet 2012;380:581-90.
12)) Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al; American Heart AssociationCouncil for High Blood Pressure Research; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention.: Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for HighBlood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. Circulation. 2007;115(21):2761-2788
13) Ransohoff DF, Pignone M, Sox HC. How to decide whether a clinical practice guideline is trustworthy. JAMA 2013;309:139-40.