Che letteratura leggono gli estensori di Linee Guida?

Data 24 gennaio 2009
Categoria scienze_varie

Il caso della aprotinina si presta ad alcune domande sulla qualità delle linee guida.

All'inizio del 2007 una task force mista di chirurghi toracici e anestesisti cardiovascolari, sotto l'egida della Society of Thoracic Surgeons ha prodotto nuove linee guida sull'utilizzo intra e perioperatorio delle trasfusioni e sulle modalità per ridurre il sanguinamento intraoperatorio in corso di chirurgia toracica e cardiovascolare.
A pagina 15 del ponderoso documento (62 pagine), pubblicato nel maggio 2007 su Annals of Thoracic Surgery si leggono le seguenti raccomandazioni a proposito degli interventi farmacologici consigliati per ridurre le emorragie intraoperatorie e la necessità di trasfusioni:
1. Alte dosi di aprotinina sono indicate per ridurre trasfusioni di sangue, emorragie intraoperatorie, reinterventi per arrestare emorragie sopravvenute nel periodo post-operatorio in pazienti ad alto rischio sottoposti a chirurgia cardiaca. I benefici dovrebbero essere bilanciati dall'aumentato rischio di disfunzione renale (Livello di evidenza A)
2. Basse dosi di aprotinina sono indicate per ridurre trasfusioni di sangue ed emorragie in pazienti a rischio normale sottoposti a chirurgia cardiaca. (Livello di evidenza A)
3. Analoghi della lisina come l'ac. Epsilon-amino-caproico (EACA) e l'acido tranexamico sono indicati per ridurre trasfusioni di sangue ed emorragie in pazienti a sottoposti a chirurgia cardiaca. Questi agenti sono leggermente meno potenti come attività antiemorragica e il profilo di sicurezza è meno studiato rispetto all'aprotinina (Livello di evidenza A)

Le raccomandazioni sono classificate di Classe I (classificazione per trattamenti per i quali i benefici superano largamente i rischi) con livello di evidenza A, che significa sufficienti prove di efficacia provenienti da trial clinici o metanalisi. Significativa, inoltre, la sottolineatura del fatto che i farmaci abitualmente alternativi all'aprotinina (comma 3) sono meno studiati sotto il profilo della sicurezza rispetto all'aprotinina: come a suggerire, indirettamente, che l'aprotinina è sicura.
Ma è realmente così? Qual era lo stato dell'arte sulla sicurezza dell'aprotinina al momento della produzione delle succitate linee guida?
Nel novembre 2006 una ricerca osservazionale pubblicata sul NEJM aveva posto più di qualche ragionevole dubbio sulla sicurezza dell'aprotinina utilizzata in chirurgia cardiovascolare, tanto che la FDA aveva convocato un apposito comitato per rivalutare la sicurezza del farmaco alla luce delle nuove acquisizioni. Il comitato riunitosi il 21 settembre 2006 non aveva ritenuto sufficienti le prove derivate da questo studio osservazionale per emanare un warning sul farmaco. Questo comitato dell'FDA non potè tuttavia esaminare ulteriori dati che vennero resi pubblici dalla azienda produttrice la settimana successiva e che confermavano le riserve sulla sicurezza dell'aprotinina già emerse dal citato studio. Destò un certo scalpore, anche sulla stampa laica oltrechè su quella specializzata il fatto che questi dati fossero già noti alla azienda produttrice di aprotinina al momento della convocazione del comitato FDA: di fatto furono tenuti nascosti.
Dunque, gli estensori delle linee guida della Society of Thoracic Surgeons non ritennero sufficienti i dati emersi dalla ricerca di Mangano e si fidarono delle conclusioni della FDA sulla sicurezza del farmaco nell'emettere le loro raccomandazioni.
Nel frattempo, tuttavia, Mangano pubblicò su JAMA un'altra ricerca i cui risultati indicavano che, oltre alle preoccupazioni precedentemente riportate sulla sicurezza acuta renale e vascolare, l'uso dell'aprotinina era associato ad un aumento del rischio di mortalità a lungo termine.
I risultati dello studio di Mangano mostravano infatti un sostanziale aumento della mortalità con aprotinina, sia nell'immediato post-operatorio durante il ricovero sia nel primo anno e nei successivi 5 anni. Gli altri analoghi della lisina disponibili per limitare la perdita di sangue durante la chirurgia davano invece una mortalità a breve termine simile ai controlli, mostrando di essere più sicuri. I risultati evidenziarono che durante i 5 anni di follow-up, il tasso di morte nei pazienti trattati con aprotinina era circa di due terzi superiore rispetto ai pazienti che non avevano ricevuto l'agente antiemorragico (controlli). Analisi di sopravvivenza corrette per covariabili mostrarono un'associazione significativa con la morte per l'aprotinina, ma non per l'acido aminocaproico o per l'acido tranexamico.
Questi risultati avrebbero dovuto finalmente convincere i chirurghi che l'uso di aprotinina in pazienti che hanno subito l'innesto di bypass aortocoronarico non sembrava prudente perché sono disponibili alternative più sicure e meno costose (ad esempio, acido aminocaproico e acido tranexamico).
Nonostante la pubblicazione del lavoro sia degli inizi del 2007 non vi è traccia nelle linee guida pubblicate nel maggio 2007. Non è noto se il lavoro non sia stato volutamente discusso oppure non fosse ancora pubblicato al momento in cui fu valutata la letteratura disponibile. E' certo comunque che al momento della pubblicazione delle linee guida queste informazioni erano già ampiamente note e c'è da stupirsi che così importanti informazioni non abbiano meritato la necessità di un pronto aggiornamento o revisione delle linee guida.
Per curiosità, e non per altro, visto che le linee guida riportano in appendice sia i voti che le tre raccomandazioni "incriminate" hanno ricevuto dal panel di esperti (15 a 2, 15 a 2, e 16 a 1) sia i conflitti di interesse, si nota che oltre la metà degli esperti aveva ricevuto grant per ricerche od onorari per conferenze dalla ditta produttrice di aprotinina.
Nel novembre 2007, infine, l'FDA ha sospeso cautelativamente la commercializzazione dell'aprotinina sulla base di dati preliminari di un trial (poi pubblicato in extenso nel maggio 2008) che mostrava un aumentato rischio di mortalità nei pazienti trattati con aprotinina rispetto ai controlli, in attesa dei dati definitivi. Una settimana dopo, e ben nove mesi dai primi allarmi lanciati su JAMA la Society of Thoracic Surgeons ha finalmente preso la decisione di sottoporre a revisione

le linee guida relative all'utilizzo di aprotinina. Piuttosto tardi e del tutto inutilmente, visto che il progressivo ritiro dal mercato del farmaco avrebbe reso comunque impraticabile attenersi alle linee guida, considerata l'impossibilità di reperire il farmaco.

MarcoGrassi

Referenze

Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists Perioperative Blood Transfusion and Blood Conservation in Cardiac Surgery: The Clinical Practice Guideline Ann Thorac Surg 2007;83:27-86

Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. N Engl J Med 2006;354:353-365

Avorn J. Dangerous Deception — Hiding the Evidence of Adverse Drug Effects N Engl J Med 2007; 355:2169-2171

Mangano DT, Miao Y, Vuylsteke A. Mortality associated with aprotinin durino 5 years following coronary artery byass graft surgery JAMA 2007; 297:471-9

Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. N Engl J Med 2008;358:2319-2331.