

Dalla letteratura

In collaborazione con l'Associazione Alessandro Liberati – Network Italiano Cochrane
www.associali.it

Interessa l'efficienza alla Cochrane Collaboration?

Il famoso libro di Archie Cochrane – Efficienza ed efficacia: riflessioni sui servizi sanitari – aveva un titolo in certa misura programmatico: teneva ben unite due componenti chiave della cura, a significare che qualsiasi intervento sanitario non soltanto deve produrre più giovamento che danni, ma anche rispondere all'esigenza di fare buon uso delle risorse economiche. Come fanno osservare Mike Drummond e i suoi colleghi del Campbell and Cochrane



Economic Methods Group, qualunque spreco di risorse si traduce in una perdita di efficacia perché nega la possibilità di erogare trattamenti utili in altri ambiti dell'assistenza (Drummond M, Shemilt I, Vale L, on behalf of the Campbell and Cochrane Economic Methods Group. Should the Cochrane Collaboration be producing reviews of efficiency? [Editorial] *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(10):ED000071).

Guardando ai 20 anni della Cochrane Collaboration, Drummond sottolinea con sorpresa che mentre sono state prodotte oltre 5000 revisioni sistematiche sull'efficacia degli interventi sanitari, il problema dell'efficienza è stato in grande misura ignorato. È difficile ritenere sia dovuto alla scarsa rilevanza della questione: le problematiche riguardanti l'allocazione delle risorse sono talmente sentite che nella sola Gran Bretagna sono stati fondati non pochi enti esplicitamente deputati allo scopo, a iniziare dal National Institute for Health Care Excellence (NICE). Inoltre, già dal 1998 è attivo quello che oggi è chiamato il Campbell and Cochrane Economics Methods Group, e la valutazione economica (VE) è stata al centro dei programmi di molti meeting della Collaboration; così come anche nel Cochrane Handbook un capitolo è espressamente dedicato agli aspetti metodologici della VE.

Nel suo commento, Drummond ipotizza che la crescente complessità dell'approccio metodologico seguito dai revisori li abbia distolti dall'analisi delle evidenze economiche o che non sia sempre facile coinvolgere un economista esperto nello staff che conduce una revisione sistematica. Ma c'è dell'altro: alcuni autori hanno evidenziato la difficoltà di generalizzare i risultati delle analisi economiche, per il loro essere troppo fortemente influenzate dagli specifici setting nei quali sono condotti gli studi. Al riguardo, Drummond replica che proprio di recente sono stati precisati i passi fondamentali per utilizzare il metodo GRADE per considerare l'uso delle risorse economiche negli ambiti oggetto di revisioni sistematiche (Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 140-50):



1. identificare gli elementi che compongono l'uso delle risorse che possono variare all'interno delle diverse strategie gestionali e che sono di potenziale interesse per i decisori;

2. trovare le differenze nell'uso delle risorse, formulando giudizi sulla probabilità delle stime degli effetti usando gli stessi criteri utilizzati per la valutazione degli esiti clinici;

3. valorizzare l'uso delle risorse in termini di costi per gli specifici setting per i quali le diverse raccomandazioni sono state formulate.

In generale, è auspicabile che cresca il numero delle valutazioni economiche condotte in modo rigoroso e indipendente, così da rispondere alla necessità denunciata quarant'anni or sono da Archie Cochrane di coniugare efficacia ed efficienza nel riconsiderare le strategie di prevenzione e di cura.

L'esercizio: giova alla depressione?

Ne soffrono cento milioni di persone, nel mondo: la depressione – intendendo con questo termine necessariamente generico molteplici for-

me diverse di disagio psichico – ha un impatto molto rilevante sul benessere di una parte importante della popolazione, nonostante le terapie psicologiche e farmacologiche abbiano dimostrato in molti casi di avere un effetto positivo sulla qualità di vita. A dispetto dell'efficacia di alcune terapie convenzionali, molti preferiscono affidarsi a trattamenti alternativi: tra questi, le linee-guida del servizio sanitario inglese suggeriscono l'esercizio fisico, e una revisione Cochrane ha voluto verificare la correttezza di questa indicazione. La prima versione, pubblicata nel 2010, è stata aggiornata nell'autunno del 2013 (Cooney GM, Dwan K, Greig CA et al. Exercise for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 9. Art. No.: CD004366).

L'obiettivo: valutare i risultati delle sperimentazioni eventualmente condotte dopo la conclusione della prima revisione, per confrontare l'efficacia dell'attività fisica sulla sintomatologia depressiva rispetto all'astensione dalla terapia, alle terapie farmacologiche, ai trattamenti psicologici. Infine: verificare l'accettabilità dell'esercizio da parte dei pazienti. Sono stati selezionati 39 studi che hanno coinvolto complessivamente 2326 partecipanti: in diversi casi, però, la qualità metodologica delle sperimentazioni è scadente; questo ha condizionato l'affidabilità della revisione, anche perché – sottolineano gli autori – considerando soltanto i trial metodologicamente robusti i modesti effetti positivi sull'umore dell'attività fisica non raggiungevano la significatività statistica.

Ma, allora, l'esercizio fa bene o no? È moderatamente più efficace nel ridurre i sintomi depressivi rispetto all'assenza di trattamento; non è più efficace degli antidepressivi né delle terapie psicologiche. Non ci sono sufficienti evidenze – e di buona qualità – per sostenere che l'attività fisica migliori la qualità di vita.

Fitoterapia e neuropatia periferica diabetica

Ancora in tema di terapie complementari. È la volta della fitoterapia della quale è stata valutata l'efficacia nel trattamento della neuro-

patia periferica diabetica, una delle più frequenti e gravi complicanze della patologia metabolica. Una revisione sistematica ha identificato 49 studi nei quali sono stati arruolati 3639 pazienti: tutte le ricerche risultavano essere condotte in Cina e pubblicate su riviste di quella nazione (**Chen W, Zhang Y, Li X, Yang G, Liu J. Chinese herbal medicine for diabetic peripheral neuropathy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 10. Art. No.: CD007796**). Ancora una volta, i risultati positivi (in termini di miglioramento della sintomatologia dolorosa) erano associati ad una inferiore qualità metodologica dello studio. Diverse sperimentazioni riportavano in modo inadeguato gli effetti avversi o, addirittura, non menzionavano il loro monitoraggio.

In definitiva, non è possibile giungere a conclusioni attendibili né sull'efficacia né sulla sicurezza dei trattamenti erboristici della neuropatia periferica diabetica. Considerato l'esito della revisione, ci si interroga sull'opportunità di condurre studi di sintesi su argomenti sui quali scarseggiano dati primari affidabili.

Statinizzazione: traguardo o tragedia?

Le nuove e "rivoluzionarie" linee-guida dell'American College of Cardiology e dell'American Heart Association sulla valutazione del rischio cardiovascolare e la gestione dell'ipercolesterolemia fanno discutere (**2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013; doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002**). Sul JAMA, John P. Ioannidis segnala i soliti problemi: metodologia discutibile (soprattutto nell'elaborazione del calcolatore del rischio), conflitti di interesse (apparentemente esplicitati) e conclusioni dubbie (una quota troppo elevata di popolazione da trattare) (**Ioannidis JP. More than a billion people taking statins?: potential implications of the New Cardiovascular Guidelines. JAMA 2013 Dec 2. doi: 10.1001/jama.2013.284657**). Non sappiamo, conclude, se in futuro guardere-

mo alla statinizzazione della popolazione come uno dei maggiori traguardi della medicina o, al contrario, come ad uno dei peggiori disastri. «Premesso che è innegabile che l'obiettivo della terapia con statine debba ridurre il rischio di infarto e ictus e non il colesterolo – scrivono Maurizio Abrignani e Diego Vanuzzo sul sito del Pensiero Scientifico Editore – seguendo le raccomandazioni statunitensi, in linea di massima, le statine non si dovranno prescrivere solo sulla base dei valori di colesterolemia, che a loro volta non sono considerate come target del trattamento (strategia *fire & forget*). Le linee-guida ACC/AHA giustificano quest'orientamento sulla scorta dei risultati dei trial e quindi della medicina basata sulle evidenze. L'approccio di limitare le attuali conoscenze sulla prevenzione cardiovascolare solo ai criteri usati nei RCT appare però semplicistico e limita la potenzialità degli interventi di prevenzione cardiovascolare. E inoltre contraddittorio restringere le indicazioni alle popolazioni incluse nei trial, in quanto le linee-guida ACC/AHA comprendono anche come indicazione al trattamento i pazienti con rischio a 10 anni >7,5% derivato da un nuovo calcolatore di rischio creato *ad hoc*, mentre in effetti nessun trial con statine ha usato tale calcolatore di predizione del rischio cardiovascolare globale come criterio di inclusione, per cui basare la prescrizione su questo dato diventa comunque difficile in un sistema basato sulle evidenze. D'altro canto, i target terapeutici sono ampiamente usati in diversi setting clinici – si pensi ad esempio al trattamento dell'ipertensione arteriosa e del diabete mellito – e rimangono uno strumento importante nella pratica clinica, aiutando la comunicazione medico-paziente e ottimizzando l'aderenza ai trattamenti. Inoltre, dovendo essere la riduzione del rischio individualizzata, target specifici possono maggiormente aiutare in tal senso. In questo contesto, non a caso un'altra importante società medico-scientifica statunitense, l'American Academy of Family Physicians, non ha dato l'endorsement alle linee-guida ACC/AHA».

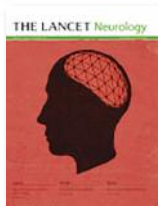
Una regola aurea della prevenzione cardiovascolare è che la popolazione su cui il modello di calcolo del rischio viene sviluppato dovrebbe essere il più simile possibile ai pazienti in esame dal clinico. «Pertanto – proseguono Abrignani e Vannuzzo – in Italia raccomandiamo la stima del rischio cardiovascolare secondo il Progetto CUORE [...], il miglior strumento disponibili-

le per la popolazione italiana. Da un punto di vista tecnico, la carta CUORE presenta una capacità predittiva sostanzialmente analoga a quella del progetto SCORE, avendo però il vantaggio di predire la morbidità cardio-cerebrovascolare complessiva, mentre la carta SCORE consente solo la stima del rischio di eventi cardiovascolari fatali. Nel suo complesso il progetto CUORE rappresenta un'esperienza di straordinario rilievo e un patrimonio della comunità scientifica italiana. Non ci sembra comprensibile, come cittadini, ancor prima che come medici, accantonare uno strumento tanto importante e prodotto con preziose risorse pubbliche nel contesto critico della tutela dell'appropriatezza delle prescrizioni terapeutiche».

«Di fronte alla preoccupazione per l'uso inappropriato delle procedure e per contrastare l'idea che la salute si possa assicurare con un sempre crescente numero di prestazioni, negli Stati Uniti è stato proposto un approccio innovativo in grado di sollecitare un dialogo proficuo e una vera alleanza tra medici e pazienti, il progetto *Choosing Wisely*, che ha indicato le prestazioni a maggior rischio d'inappropriatezza. Il neonato movimento *Slow Medicine* si è fatto carico in Italia di questa iniziativa, proponendosi di coordinare un intervento analogo a quello statunitense. Fare di più non significa fare meglio, tra le società scientifiche italiane, tra cui la nostra associazione dei cardiologi ospedalieri (ANMCO) che ha aderito con entusiasmo. Nella stessa maniera, il tema dell'appropriatezza delle terapie farmacologiche sta assumendo una sempre maggiore valenza non solo economica ma principalmente clinica. L'impatto della strategia ACC/AHA deve essere quindi considerato nella prospettiva del grandissimo numero di soggetti che saranno eleggibili per un trattamento a vita in prevenzione primaria dall'età di 40 anni in poi. Si stima che se queste linee-guida verranno seguite, più di 45 milioni di americani di media età senza malattie cardiovascolari saranno presi in considerazione per una terapia con statine (33.090.000 con rischio $\geq 7,5\%$ e 12.766.000 con rischio tra 5,0 e 7,4 %), cioè circa uno su tre adulti, e che di conseguenza potrebbero raddoppiare le prescrizioni di statine. Con questi numeri sia i costi economici sia i potenziali effetti collaterali non possono essere trascurati.



Come afferma Paul Ridker in un suo editoriale sul Lancet: «The new risk prediction algorithm could put many primary prevention patients on statin therapy where there is little trial evidence, while potentially denying statin therapy to other patients despite trial evidence of efficacy» (Ridker P, Cook



NR. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. The Lancet 2013; 382: 1762-5).

Lo stesso Ridker ha calcolato il rischio di eventi aterotrombotici a 10 anni con l'uso del nuovo algoritmo comparandolo con i tassi annuali effettivi osservati in tre grandi coorti di prevenzione primaria (il Women's Health Study, il Physicians' Health Study e il Women's Health Initiative Observational Study), riscontrando che il nuovo algoritmo sovrastima sistematicamente il rischio dal 75 al 150%, raddoppiandolo quindi rispetto al reale. È possibile, nella fattispecie, che le coorti esaminate nel nuovo algoritmo siano meno contemporanee e quindi non prenderebbero in considerazione il trend secolare di miglioramento delle condizioni di salute in generale e dei pattern di stile di vita dell'ultimo quarto di secolo. Sulla base di questi dati, è possibile che il 40-50% dei 33 milioni di americani candidati alla terapia con statine non abbia in effetti un rischio superiore alla soglia del 7,5% suggerita per il trattamento. Viceversa, le linee-guida europee sembrano a nostro avviso discriminare meglio i pazienti a rischio realmente basso in cui il trattamento non è appropriato. In Italia è disponibile gratuitamente e online il sistema a punteggio del progetto CUORE».



Roberto Carlon: Goccia 35
Pentax K-r, Sigma 160 mm APO macro, ISO 200, F 22, tempo 1/180 sec

Infiniti istanti

A cura dell'Associazione Medici Fotografi Italiani