

Indicatori surrogati di malattia sotto inchiesta: correlazione incerta con la salute, conseguenze fatali per il paziente (*)

Cura il paziente, non il laboratorio!

Viviamo in un'epoca in cui la medicina é pervasa da numeri. Sono i marcatori surrogati e misurano il livello del rischio individuale di contrarre una certa malattia. Una persona sana può essere dichiarata malata (almeno potenzialmente) se non ha i 'numeri giusti'. Le malattie principali della nostra epoca, infarto, ictus, diabete, fratture ossee, vengono per così dire scambiate con numeri che indicano rispettivamente i livelli di colesterolo, pressione arteriosa, glicemia, densità minerale ossea. Questi numeri devono sottostare a un limite artificialmente imposto da comitati di 'esperti', in caso contrario si diventa bisognosi di intervento farmacologico.

In questo modo il significato originale di prevenzione si é gradualmente perduto, scambiando i fattori di rischio con le malattie e gli obiettivi centrati sul paziente (aumentata sopravvivenza) con quelli centrati su parametri biologici (raggiungimento di un target numerico). Questo nonostante che l'OMS nel 1998 abbia sentenziato che prevenzione non é solo riduzione dei fattori di rischio, ma anche contrasto alla progressione della malattia stessa e alle sue conseguenze (1).

Per abbassare il colesterolo si è arrivati a spendere in un solo anno 11 miliardi di €, mentre i livelli di riferimento della cosiddetta normalità continuano a scendere e le persone da trattare a crescere.

Esistono numerosi e tragici esempi di come perseguendo il miglioramento di un marker surrogato non si siano ottenuti i risultati attesi, in molti casi giungendo al paradosso di aumentare la mortalità. (vedi Tab 1.)

Tab. 1 Esempi di interventi orientati su obiettivi surrogati e risultati ottenuti sull'obiettivo primario (orientato sul paziente) *

| Farmaco e patologia | Obiettivo surrogato | Obiettivo sul paziente |
|--|--------------------------------|------------------------------------|
| Flecainide / aritmia asitom | Soppressione aritmia | Ridotta sopravvivenza |
| Chinidina / ibrillaz atriale | Ritmo sinusale | Mortalità triplicata |
| Lidocaina / prevenz.aritmia post infartuale | Ridotto rischio aritmia | Aumento mortalità |
| Digossina/scompenso cuore | Aumentata tolleranza esercizio | Mortalità invariata |
| Milrinone/scompenso di cuore | Aumentata tolleranza esercizio | Mortalità aumentata |
| Clofibrato/dislipidemia | Riduzione colesterolemia | Mortalità tot. aumentata |
| Doxazosina/ipertensione | Riduzione valori pressori | Scompenso di cuore aumentato |
| Fluoruri / osteoporosi post menop. | Aumento densità ossea | Incremento fratture non vertebrali |
| Chemioterapia/tumori | Riduzione dimensioni | Sopravvivenza invariata |
| COXIB/artrite | Riduzione danno gastrico | Nessun risultato |
| Rosiglitazone/diabete | Riduzione emoglobina glicata | Aumento scompenso cuore |
| Terapia intensiva/diabete tipo-2 e alto rischio cardio vascolare | Riduzione emoglobina glicata | Aumento della mortalità |

* modificata da Shaughnessy AF., Slawson DC. What happened to the valid POEMs? A survey of review articles on the treatment of type 2 diabetes. BMJ 2003;327:266

Così generazioni di donne, con la terapia ormonale, hanno ascoltato i consigli degli

esperti, aumentando il colesterolo 'buono' e riducendo quello 'cattivo' a fronte, come si è visto poi, di un aumento di infarto e ictus.

Un miglioramento della quantità di emoglobina nei pazienti dializzati o con patologia neoplastica, fino ai i valori definiti normali secondo gli 'esperti', ha prodotto un aumento di mortalità. Controllando in modo più stretto i valori pressori delle persone oltre una certa età non si sono ottenuti i benefici attesi, pur avendo raggiunto i numeri suggeriti dalle tabelle elaborate da apposte commissioni di 'esperti'. (Vedi anche 'Il troppo stropia' nei riferimenti in calce)

I marcatori di malattia aiutano i medici a formulare una diagnosi più precoce, una prognosi più precisa, una terapia più mirata e una più accurata stratificazione del rischio. Il concetto di marcatore di malattia come surrogato affidabile nasce e si consolida negli anni '50 sulla scorta degli stretti rapporti fra pressione arteriosa e mortalità cardiovascolare. C'è da dire però che i valori considerati normali erano allora molto più elevati di oggi, venivano dunque inclusi negli studi clinici soggetti ad alto rischio e di conseguenza si avevano ottimi risultati anche con pochi pazienti trattati per breve tempo. Ma questa correlazione così convincente si va perdendo negli studi più recenti. Oggi i valori normali di pressione arteriosa si sono notevolmente abbassati e non è più possibile usare placebo inattivo, aumentando le difficoltà di dimostrare efficacia della terapia. Si deve trattare un numero sempre più elevato di soggetti e per tempi prolungati, con risultati modesti e talora poco convincenti. (2)

BENEFICI NON DIMOSTRATI

Siamo stati troppo frettolosi nell'accettare favorevolmente l'automatismo marker migliorato = salute guadagnata. Molti medici non visitano più il paziente, ma si limitano a 'curare' i suoi marcatori di malattia, portandoli al valore numerico indicato dalle commissioni di esperti, perdendo così di vista la medicina centrata sul paziente.

Si arrivano ad approvare farmaci semplicemente per i risultati ottenuti sugli indicatori surrogati di malattia, senza verificare se questo comporti realmente un guadagno in salute ed in aspettativa di vita.

Anche in campo virologico si sono cercati marcatori di malattia, come il conteggio delle particelle virali nel sangue. Ridurre la carica misurando i livelli di HIV-1RNA ha permesso di arrivare a testare più rapidamente molti farmaci. In alcuni casi però ridurre la carica virale ha comportato la formazione di ceppi mutanti resistenti ai farmaci. Nella conferenza di consenso sull'epatite B tenutasi nel 2008, il National Institute of Health ha messo in guardia circa la scarsa correlazione tra i marcatori di malattia, virologici o biochimici, ed il reale miglioramento dello stato di salute e attesa di vita ottenuti con i farmaci antivirali.

ATTENTI AL COLESTEROLO

Il colesterolo 'cattivo' è universalmente considerato marcatore di malattia cardiaca, riducendo quindi l' LDL-colesterolo si aumentano le aspettative di vita. C'è da dire che molti laboratori misurano in modo diretto questo parametro, ma anche così non è stato provato in modo incontrovertibile che i livelli ematici di questo biomarker correlino sicuramente con una aumentata speranza di vita. La malattia coronarica ha almeno 200 determinanti e appare riduttivo considerarne uno solo come fattore di rischio.

A prima vista, se andiamo a vedere i risultati ottenuti in prevenzione primaria dalle

statine possiamo rimanere stupiti : meno 17% di morte premature, meno 28% di malattia coronarica, meno 22% di ictus, meno 34% di interventi di bypass coronarico. Sono risultati che dovrebbero convincere anche i più scettici. In realtà, commentano i revisori del gruppo Cochrane, si tratta di riduzione di rischio relativo. Se andiamo a verificare la riduzione del rischio assoluto otteniamo numeri ben meno seducenti: meno 5 per mille di mortalità, meno 19 per mille di eventi coronarici, meno 5 per mille di ictus e 7 per mille in meno interventi sulle coronarie. Questo sta a significare che per evitare uno solo di questi eventi negativi abbiamo dovuto trattare per alcuni anni con statine da un minimo di 50 fino a 200 pazienti. Un NNT (number needed to treat) così elevato sta a significare decine di persone sane 'curate' inutilmente. Sempre i revisori Cochrane hanno suggerito grande cautela nel dare per scontato che le statine siano efficaci in prevenzione primaria, denunciando le difficoltà di disaggregare gli outcome compositi in genere usati negli studi, obiettivo più facilmente raggiungibile di outcome primari tradizionali quali la mortalità. In almeno due casi l'uso di outcome compositi ha permesso di raggiungere rapidamente la dimostrazione di beneficio e ottenere la sospensione prematura dello studio. Questo ha creato una falsa aspettativa di efficacia del farmaco. Infine, commentano ancora i revisori Cochrane, dal momento che quasi tutti gli studi sulle statine sono direttamente o indirettamente sponsorizzati dalle ditte produttrici, l'uso di outcome compositi sembra essere stata più una scelta di mercato che un'esigenza metodologica.

Un gruppo di ricercatori indipendenti canadesi ha rivisto tutti gli studi più recenti sull'uso di statine in prevenzione primaria ed è arrivato a concludere che la tanto sbandierata riduzione di mortalità è più probabilmente una misura di *bias* (distorsione dei dati) che di efficacia reale. L'incertezza deriva in gran parte dalla discordanza fra la riduzione di mortalità per eventi coronarici, senza una corrispettiva riduzione della mortalità globale. Anche la densità minerale ossea, marcatore di rischio per fratture osteoporotiche stimato più affidabile della colesterolemia nei riguardi dell'infarto, ha ricevuto pesanti critiche circa il suo reale valore predittivo. (vedi "Osteoporosi e cattiva medicina" nei riferimenti in calce)

Il diabete è forse uno degli esempi più significativi di una ricerca che persiste nello scambiare outcome surrogati con quelli primari: morbilità e mortalità. In questo campo di ricerca la maggior parte degli studi è '*disease oriented*' (guarda solo alla malattia cercando di migliorarne i parametri) e non '*patient oriented*' (guarda alla qualità di vita del paziente, all'aumento della sopravvivenza). Con questi criteri due ricercatori americani, esperti di medicina di comunità, hanno considerato 35 *review* sul trattamento del diabete di tipo 2. Solo in 6 di questi studi si è ammesso chiaramente che il controllo più stretto della glicemia non riduce la mortalità, mentre ben 30 studi non hanno riportato il fatto che la mortalità del diabetico risente più del controllo pressorio che della glicemia. In 13 studi vengono raccomandati come primo impiego farmaci per i quali non esistono (ancora) evidenze di benefici reali sul paziente, mentre solo 7 studi si preoccupano di dire che la metformina riduce la mortalità.(3)

Riguardo la metformina lo studio DPP (*Diabetes Prevention Program*) ha evidenziato che nonostante riduca di 3 anni il rischio di andare incontro a diabete ben più efficace si è dimostrata la strategia di perseguire uno stile di vita più sano (4).

LA STORIA INSEGNA CHE I FARMACI AIUTANO LE MALATTIE

J. Greene, docente di storia della scienza ad Harvard, ha descritto i mutamenti

interventuti nel XX secolo nei concetti di normale e patologico. Nel suo saggio 'Prescrivere attraverso i numeri' parla di come l'Industria farmaceutica giochi un ruolo fondamentale nello spingere a ridefinire di continuo le categorie di sano e malato, abbassando periodicamente i parametri della normalità. Questo modo di considerare la malattia come variabile dipendente da un solo fattore di rischio ha avuto buona presa tra i medici per l'innegabile livello di semplificazione dell'intervento terapeutico. Alla fine molti di essi sono più portati a curare i parametri numerici che a prevenire realmente le malattie ad essi correlate. Nessuna meraviglia se il Comitato Nazionale per l'Assicurazione della Qualità (USA) sia un organismo finanziato dall'Industria del farmaco. Iona Heath, presidente del Collegio Reale dei Medici di Famiglia (UK), pensa invece che i livelli di normalità di molti parametri siano stati posti troppo in basso. Questo contribuisce a creare ansietà nel paziente che non riesce a ribassare i suoi parametri aumentando in modo sconsiderato l'uso di farmaci senza un corrispettivo guadagno in salute.

A conferma di questi sospetti nel maggio di quest'anno il National Health Institute ha interrotto prematuramente uno studio che prevedeva l'associazione di niacina ad alte dosi alla statina. Nonostante un incremento significativo del colesterolo HDL ('buono') non si erano verificati né riduzione del rischio cardiovascolare né di ictus.

Uno studio recente di Ioannidis apparso su *JAMA* dimostra come su alcuni biomarker un iniziale ottima correlazione con la malattia non sia più confermata da successive metanalisi. L'editoriale commenta invitando alla prudenza: i nuovi marcatori di volta in volta proposti vanno valutati sì con speranza ma anche con un pizzico di scetticismo, in attesa di revisioni sistematiche sull'argomento.

PASSARE DAI NUMERI ALLE PERSONE

E' tempo di rivedere questo sistema che scambia le malattie con i loro marcatori surrogati. La prevenzione è certamente una buona cosa, ma quando è spinta a trattare anche persone a basso o bassissimo rischio si chiama eccesso di terapia. Aver semplificato la patogenesi di molte malattie focalizzando l'attenzione su un unico parametro è stato certamente un progresso che ha portato indubbi benefici, afferma il prof G. Guyatt, docente alla McMaster University. Egli mette però in guardia nei confronti di questo cambiamento storico e culturale: è ora che si insegni nuovamente agli studenti ad occuparsi della salute delle persone e non solo dei loro marcatori biologici. Si è arrivati a una eccessiva semplificazione della patogenesi delle malattie, anche sulla spinta di studi sponsorizzati dall'Industria del farmaco. I benefici paventati dai risultati degli RCT (Randomized Controlled Trial = studi randomizzati controllati) potrebbero in realtà essere 'artefatti', letteralmente creati ad arte (dallo sponsor).

E' giunto il momento di chiederci se non esista un modello nuovo e più sano di medicina basato su sistemi meno costosi e pericolosi per ridurre le sofferenze umane.

(*) *Moynihan R. DISEASE MARKERS Surrogates under scrutiny: fallible correlations, fatal consequences. BMJ 2011;343:d5160 doi: 10.1136/bmj.d5160*

Libera traduzione e commenti a cura di
Giovanni Peronato
Medico reumatologo – Vicenza

- (1) National Public Health Partnership. Preventing chronic disease: a strategic framework. Background paper. Melbourne, Australia: National Public Health Partnership,2001)
- (2) Welch G. Overdiagnosed. Beacon Press, Boston 2011
- (3) Shaughnessy AF., Slawson DC. What happened to the valid POEMs? A survey of review articles on the treatment of type 2 diabetes. BMJ 2003;327:266
- (4) Montori V, Isley I, Guyatt G. Walking up from the DREAM of preventing diabetes with drugs. BMJ 2007; 334: 882

Alcuni dei concetti espressi possono risultare ostici ai non addetti, ho pensato di far cosa utile aggiungendo approfondimenti tratti dalle news dei Nograzie.

End point surrogati

http://www.nograziepagoio.it/Endpoint%20surrogati_Guido.pdf

End point compositi

http://www.nograziepagoio.it/End%20points%20compositi%20jama_Peronato.pdf

Osteoporosi e cattiva medicina

http://www.nograziepagoio.it/Osteoporosi%20cattiva%20medicina_Guido.pdf

Inutile abbassare la pressione sotto 140/80

http://www.nograziepagoio.it/Blood%20pressure%20lowering%20Cochrane_Guido.pdf

rischio assoluto, rischio relativo e NNT

http://www.nograziepagoio.it/Il%20paradosso%20della%20terapia_Peronato.pdf

I disastri della terapia ormonale

http://www.nograziepagoio.it/NEW%20YORK%20TIMES%20%20ricerche_Gianna.pdf

Rosiglitazone, diabete e rischio cardiovascolare

http://www.nograziepagoio.it/AVANDIA%20_Peronato.pdf

Il troppo stropia

http://www.nograziepagoio.it/IL%20TROPPO%20STROPPIA_Peronato.pdf

30 agosto 2011