

Gianna Milano

Negli anni la soglia di sicurezza nel sangue per il colesterolo è stata via via abbassata da linee guida (tutt'altro che limpide), ampliando a dismisura il bacino dei candidati al consumo delle statine.

“I conflitti di interesse (COI) sono pervasivi in medicina e la loro influenza sulle linee guida cliniche cruciali per la cura dei pazienti rappresentano una preoccupazione a livello mondiale. Solo il 26 per cento delle linee guida di pratica clinica cinese pubblicate nel 2017 ha rivelato COI. E Ramy Saleh e colleghi hanno scoperto che 44 (l'85%) dei 52 primi e ultimi autori delle linee guida per la pratica clinica della terapia sistemica pubblicati sul sito web dell'American Society of Clinical Oncology, fra agosto 2013 e giugno 2018, hanno ricevuto pagamenti dall'industria mentre 14 (32%) non hanno rivelato tali pagamenti”.[\[1\]](#)

È quanto scrive *The Lancet* in un recente editoriale in cui precisa come per garantire linee guida affidabili l'American College of Physicians (ACP) abbia deciso di aggiornare i suoi criteri per la “*disclosure*”, ovvero la dichiarazione e la gestione di interessi conflittuali nella stesura di linee guida cliniche. In pratica chiunque in futuro dovrà rendere noti tutti gli interessi finanziari e intellettuali attivi e inattivi a partire dai tre anni precedenti all'incarico e aggiornare i propri conflitti durante lo svolgimento dei lavori.

Il conflitto di interessi viene classificato nell'editoriale come alto, moderato o basso, a seconda di quanto sia da considerarsi serio. Per esempio, qualsiasi relazione attiva con un'entità che abbia una partecipazione finanziaria diretta nelle conclusioni delle linee guida deve comportare l'automatica esclusione dal processo di sviluppo delle medesime. In questo caso è un COI di livello alto. Se fosse invece moderato (un interesse intellettuale che può indurre a pregiudizi o se ci fossero relazioni con entità che trarrebbero profitto dall'essere associate alle linee guida) deve portare all'esclusione della paternità delle linee guida.

La strategia di gestione dell'ACP dei conflitti di interesse rappresenta un importante passo avanti che unisce le forze con altri enti di linee guida nazionali come la US Preventive Services Taskforce e l'inglese National Institute for Health and Care Excellence (NICE), che sono andati oltre la semplice dichiarazione di COI. “Le persone devono potersi fidare del fatto che si sono compiuti tutti gli sforzi per ovviare a possibili interferenze nello sviluppo delle linee guida cliniche in modo che le decisioni per la cura dei pazienti siano fondate solo sulle migliori prove disponibili, e non siano influenzate da

interessi conflittuali” conclude l'editoriale. La centralità delle linee guida nella pratica sanitaria ha iniziato a essere messa in primo piano negli anni ottanta più o meno in concomitanza con la formalizzazione dei principi della *evidence-based medicine*. “Uno degli obiettivi delle linee guida è la riduzione dell'incertezza, forse il principale. Incertezza che caratterizza la quasi totalità delle situazioni cliniche complesse (esistono aree grigie della conoscenza) e che potrebbe trarre vantaggio dalla disponibilità di raccomandazioni.[2]

Fu presto chiaro, tuttavia, come i benefici promessi per i cittadini e il Servizio sanitario dalle linee guida potevano essere inficiati dalla scarsa accuratezza nella loro preparazione (mancanza di prove solide), dalle priorità scelte nelle raccomandazioni (il bene del malato o il controllo dei costi? questioni interne al mondo della medicina, di manager o politici?), e dalla obiettività messa inevitabilmente in dubbio da eventuali conflitti di interesse.[3] La parola d'ordine dovrebbe essere “trasparenza” enfatizzata nel 2016 il *Guidelines International Network* fondato nel 2002, rete che rappresenta un centinaio di organizzazioni che producono linee guida in 48 Paesi.[4]

Emblematico il caso sollevato dal *British Medical Journal*.[5] Neil Stone, cardiologo al Northwestern Memorial Hospital di Chicago, nel 2008 aveva intrattenuto relazioni con industrie farmaceutiche fino a pochi mesi prima che si costituisse un gruppo di lavoro che redigesse le nuove linee guida per il controllo del colesterolo. A patrocinarle due società scientifiche americane, l'American College of Cardiology (ACC) e l'American Heart Association (AHA). Tutto in regola quindi con i principi sanciti nel 2011 dall'Institute of Medicine statunitense o IOM (l'attuale National Academy of Medicine) secondo i quali i componenti dei comitati che stilano le raccomandazioni devono essere liberi da conflitti di interesse a partire da dodici mesi precedenti. La posizione di Stone, come risulta dall'analisi sul *Journal of the American Medical Association Internal Medicine* di Tom Jefferson e Steven D. Pearson, rispettivamente della Cochrane Collaboration e dell'Institute for Clinical and Economic Review di Boston, era comunque poco limpida: in un articolo del 2008 nella dichiarazione dei conflitti di interesse Stone elencava collaborazioni con varie industrie farmaceutiche. **Le linee guida sulle ipercolesterolemie hanno influito (e non poco) sulla pratica clinica negli ultimi anni.** Dei 16 componenti del comitato che le ha stilate sette avevano ricevuto finanziamenti per la ricerca da industrie e sei riferivano di aver anche effettuato consulenze.[6] Nel mondo occidentale si contano oggi a milioni le persone che fanno uso di statine, farmaci prescritti per ridurre il colesterolo. Negli anni la soglia di sicurezza nel sangue per questa sostanza è stata via via abbassata dalle linee guida, ampliando il bacino dei candidati alle statine. Ha scritto John Abramson, professore ad Harvard Medical School, sul *British Medical Journal*. [7] “Le ultime raccomandazioni (si riferisce a quelle del 2013 elaborate dall'American Heart Association e dall'American College of Cardiology, n.d.r.) non si basano su reali prove e sono state elaborate da un

gruppo di esperti non scevro da interessi conflittuali”.

Come identificare e gestire il conflitto di interessi? Lisa Bero, dell'Università di Sidney, ha stilato per il National Health and Medical Research Council australiano una sorta di manuale, *Guidelines for Guidelines*. Secondo la ricercatrice quelli economici sono problematici e minano la fiducia nelle linee guida, tuttavia molti interessi non finanziari, o indiretti, quali incremento della attività professionale e prestigio sociale, possono avere peso nella stesura. “Esistono conflitti di natura intellettuale (politici, religiosi, ideologici), come la coerenza rigorosa con le proprie idee o attività accademiche che creano un potenziale attaccamento a certi punti di vista che, in ultima analisi, possono generare un guadagno economico indiretto tramite stipendi o altri benefici conseguenti a un avanzamento di carriera”.^[8] Anche se spesso i COI sono difficili da individuare, le evidenze scientifiche suggeriscono che tutti i tipi di conflitti di interesse possono influenzare le raccomandazioni delle linee guida. Ad esempio, gli autori di pubblicazioni recenti sulla gestione di patologie della mammella sono stati più propensi a formulare raccomandazioni in favore dello screening per il carcinoma mammario, rispetto a quelli che non avevano recentemente pubblicato sull'argomento.

Alcune istituzioni hanno previsto specifiche policy. L'**Organizzazione Mondiale della Sanità** (OMS) chiede a ciascun membro del panel che deve redigere linee guida di dichiarare i propri COI finanziari con questa domanda: “Esiste una condizione presente o passata, non riconosciuta in precedenza, che potrebbe essere percepita come un fattore che influenza obiettività o indipendenza?”^[9] Mentre la **Food and Drug Administration** (FDA) consente ai membri di una commissione di votare anche in presenza di possibili rischi di conflitto di interessi “quando i benefici di un parere esperto sono giudicati maggiori del rischio di un condizionamento. In questo caso l'antidoto è nella trasparenza, essendo riunioni di comitati aperte al pubblico”.^[10] C'è chi ritiene, e a ragione, che i criteri per la definizione e la gestione dei COI dovrebbero essere simili tra giurisdizioni e Paesi diversi, anche se possono variare le modalità con cui vengono applicati. Gestire nella pratica gli interessi conflittuali non è semplice (anche le società scientifiche spesso hanno legami con le aziende e non sono sempre dichiarati in modo trasparente), e porta ad alcune riflessioni. Per esempio, che la sola disclosure sia insufficiente a garantire rigore e obiettività.

“La sensazione è che, nonostante la letteratura documenti in maniera esaustiva e ormai da anni le offese che la mancanza di trasparenza arreca all'integrità della ricerca, l'atteggiamento dei clinici è ancora superficiale, e prevalentemente burocratico”.^[11] Frequente è la discrepanza tra le dichiarazioni effettuate per partecipare a un gruppo per la stesura di linee guida e quelle a corredo di articoli scientifici: le prime sono spesso più reticenti. Lisa Bero elenca una serie di regole per sviluppare una policy

condivisa sul conflitto di interessi che prevede sanzioni o penalità, fino all'esclusione dal panel, di chi non dichiara un conflitto economico. La scelta di chi deve presiedere il gruppo, o chair, e la sua indipendenza sono importanti: come dire che è il direttore d'orchestra che fa la musica.

Bibliografia

Gianna Milano, giornalista scientifica

1. Managing conflicts of interests in clinical guidelines. *The Lancet* 2019;394: 710
2. Nerina Dirindin, Chiara Rivoiro, Luca De Fiore. *Conflitti di interesse e salute: Come industria e istituzioni condizionano le scelte del medico*. Bologna: Il Mulino, 2018
3. Ibidem
4. [Gimbe: Conflitti di interesse influenzano le linee guida. Operazione trasparenza](#). Adnkronos 21.03.2016
5. Majority of Panelists on Controversial New Cholesterol Guideline Have Current or Recent Ties to Drug Manufacturers. *BMJ* 2013;347, f6989
6. Jefferson AA, Pearson SD. [Conflict of Interest in Seminal Hepatitis C Virus and Cholesterol Management Guidelines](#). *JAMA* 2017;177 (3):352-357
7. Abramson J. Should people at Low Risk of Cardiovascular Disease take a Statin? *BMJ* 2013;347:f6123
Abramson J, Redberg RF. Don't give More Patients Statins. *New York Times*, 23.11.2013
8. Board of Trustees of the Guidelines International Network. [Disclosure e gestione dei conflitti di interesse nelle linee guida: i principi del Guidelines International Network](#). *Evidence* 2016;3(3)
9. World Health Organization: [Declaration of Interests for WHO experts - forms for submission](#).
10. Nerina Dirindin, Chiara Rivoiro, Luca De Fiore. *Conflitti di interesse e salute: Come industria e istituzioni condizionano le scelte del medico*. Bologna: Il Mulino, 2018
11. Ibidem