



AI.Ce.Cluster informa: 11-09-2012

Agenas: linee guida nazionali di riferimento per la prevenzione e terapia delle cefalee nell'adulto

I perchè di una delusione

Lo scorso 28 Giugno sono state presentate a Roma le “*linee guida nazionali di riferimento per la prevenzione e terapia delle cefalee nell'adulto*” compilate dall' Age.Na.S l'Agenzia Nazionale per i Servizi Regionali (http://www.agenas.it/le_linee_guida.html) . Il progetto ha previsto l'inserimento nel gruppo di lavoro anche del presidente di AI.Ce, Lara Merighi, come rappresentante dei cefalalgici, novità coraggiosa e gradita .

In teoria, ogni qualvolta un'importante soggetto istituzionale si avvicina al negletto mondo delle cefalee, tutti gli addetti ai lavori dovrebbero essere contenti, soprattutto quando il progetto, come in questo caso, è utile ed ambizioso.

Con questo spirito noi di AI.Ce Cluster abbiamo accolto l'iniziativa e letto il documento dell'Agenas. Lo abbiamo letto più volte perché il primo sentimento è stato quello di incredulità. All'incredulità è seguita la delusione perché si tratta, per quanto concerne la parte relativa alla cefalea a grappolo, di un documento poco e male aggiornato, che suggerisce conclusioni fuorvianti e ci rimanda indietro di anni per quanto riguarda la questione dell'ossigeno a noi molto cara.

Premessa: la campagna ossigeno di AI.Ce Cluster

Da quando AI.Ce Cluster ha cominciato a muoversi autonomamente in Alleanza Cefalalgici la priorità è stata data alla “campagna ossigeno” ovvero al riconoscimento ufficiale da parte della sanità italiana dell'efficacia dell'ossigeno per la cefalea a grappolo. La campagna ha avuto ed ha un profilo di estrema concretezza e si è articolata in supporto ed assistenza diretta presso le ASL a tutti i pazienti che hanno presentato difficoltà nel reperimento dell'ossigeno, divulgazione dell'efficacia dell'ossigeno, informazione specifica ai medici di medicina generale di tutti i pazienti diagnosticati con cefalea a grappolo e soprattutto contatto ed apertura di un tavolo di confronto e lavoro con AIFA, l'agenzia italiana del farmaco, ovvero l'organo tecnico deputato alla ratifica delle indicazioni terapeutiche delle diverse specialità medicinali. In Italia infatti la cefalea a grappolo non compare tra le indicazioni terapeutiche dell'ossigeno questo per la mancanza di dati scientifici a supporto del suo impiego come ratificato in un verbale AIFA del settembre 2009.

Ebbene, pochi giorni prima che l'Agenas presentasse le sue linee guida, noi di AlCe Cluster, in silenzio e senza alcuna pubblicità, venivamo ricevuti all'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA) per poter discutere con i vertici dell'Agenzia la possibilità di riconoscere la cefalea a grappolo tra le indicazioni dell'ossigeno. Di quanto avvenuto il 17 Giugno non parleremo in questa sede, perché siamo vincolati da un impegno formale di non divulgarne i contenuti.

Vogliamo solo ricordare che questo incontro ha rappresentato il riconoscimento di un lavoro di due anni, che AlCe Cluster ha svolto con caparbietà, passione e competenza e basato sulla raccolta puntuale delle evidenze scientifiche a sostegno dell'impiego dell'ossigeno nella cefalea a grappolo, unico linguaggio utilizzabile in un contesto scientifico. Per fortuna le linee guida Agenas ancora non erano state presentate ma soprattutto che la preparazione dei funzionari dell'AIFA è decisamente superiore a quelli dell'Agenas il cui giudizio sull'ossigeno è fermo a lavori ormai superati. Un passo indietro però.....

Cosa sono le linee guida ?

Prima di argomentare le nostre perplessità sul documento dell'Agenas, punto per punto, vorremmo ricordare per i non addetti ai lavori, che cosa sono le linee guida. Lo facciamo utilizzando proprio il sito dell'Agenas dove si può leggere la seguente definizione mutuata dal National Institute of Medicine

"Le linee guida sono raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e dell'opinione di esperti con lo scopo di aiutare i medici ed i pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche."
Le linee guida vengono pertanto promosse e utilizzate:

- *come mezzo di miglioramento della qualità dell'assistenza*
- *come mezzo per ottimizzare l'esito degli interventi sui pazienti*
- *per scoraggiare l'uso di interventi inefficaci o pericolosi*
- *per migliorare e garantire l'adeguatezza delle cure*
- *per identificare zone della pratica clinica in cui vi è insufficienza di prove*
- *per aiutare a bilanciare costi e risultati*

Si capisce che documenti di questo tipo sono utilissimi soprattutto per patologie, quali le cefalee primarie, in cui prevalgono scarsa formazione medica, improvvisazione e sottovalutazione.

In realtà, bisogna subito precisare che linee guida per le cefalee sono state compilate, anche di recente, da moltissime istituzioni di grande prestigio. Senza andare troppo lontano linee guida sulle cefalee sono state pubblicate nel 2011 dalla SISC (Società italiana per lo Studio delle Cefalee http://www.sisc.it/admin/upload/pagine_generiche/lineeGuida83-8%20marzo%202012%20Linee%20Guida%20SISC.pdf) e documenti simili sono stati prodotti da molteplici istituzioni e società scientifiche, in Europa e nel mondo. Vale la pena quindi chiedersi: era proprio necessario che un soggetto istituzionale si mettesse in proprio per redigere un documento sulle cefalee quando ce ne sono a disposizione numerosi, ben compilati ed adeguatamente aggiornati ? Nell'attesa che qualcuno di Agenas ci risponda, scorrendo il gruppo di lavoro che ha partecipato a questo documento si capisce subito che Agenas si è appoggiata solo ed unicamente a specialisti dell'Anircef, ovvero dell'altra società scientifica che in Italia si occupa di

cefalee. Vale la pena allora chiedersi ancora: è corretto che un soggetto istituzionale rediga un documento appoggiandosi unicamente ad una società scientifica ? e soprattutto perché ha effettuato questa scelta ? perché non sono stati consultati tutti quegli specialisti che in Italia stavano effettivamente lavorando da tanti anni ad un documento analogo ?

La questione non ha solo un interesse di bottega. Sono sicuramente stati ignorati criteri di trasparenza e rappresentanza.

Del gruppo di lavoro che ha lavorato alle linee guida dell'Agenas colpisce in primo luogo il fatto che fosse composto da poche persone, di grande esperienza e prestigio, ma forse troppo poche per rivedere e sistematizzare una letteratura ricchissima quale è quella sulle cefalee

Come curare le altre cefalee (meglio scoprirlo da altre guide..)

Le linee guida sulla terapia della cefalea a grappolo sono contenute nel paragrafo "come curare le altre cefalee" (pp 195-216 del documento .pdf scaricabile dal sito dell'Agenas). Di seguito le nostre argomentazioni critiche che ci suggeriscono di cercare di scoprire come curare la cefalea a grappoloda altre fonti

L'aggiornamento

L'aggiornamento è la qualità fondamentale di un documento che vuole dettare le linee guida. Leggendo il documento a ritroso ovvero partendo dalla bibliografia si scopre subito che la voce bibliografica più recente è del 2007. Stando a queste linee guida quindi negli ultimi 4 anni (la versione .pdf è del 2012) non sarebbero stati pubblicati articolo di rilievo. Basta fare una rapidissima ricerca bibliografica per capire che non è così.

Gli autori hanno commesso almeno una gravissima omissione. Non hanno incluso l'articolo di Cohen et al. (JAMA 2009;302:345-257), che ha dimostrato in un trial di elevata qualità (studio in doppio-cieco randomizzato) che l'assunzione di ossigeno al 100% ad alto flusso (12-15 litri al minuto) è in grado di produrre scomparsa del dolore o significativa attenuazione dello stesso nel 78% dei pazienti (efficacia sovrapponibile alla fiala di sumatriptan con ottima tollerabilità). Tale articolo ha portato all'inserimento dell'ossigeno tra i farmaci di prima scelta (massimi livelli di raccomandazione e di qualità dell'evidenza) nel trattamento sintomatico della cefalea a grappolo, nelle ultime linee guida pubblicate a cura dell' American Academy of Neurology (Francis et al., Neurology 2010, 75:463-473), della European Federation of Neurological Science (EFNS) e della SISC , solo per citarne alcune). Poiché gli specialisti del gruppo di lavoro dell'Agenas non hanno letto questo documento, nel paragrafo dedicato alla terapia sintomatica concludono con livello A di raccomandazione che: " l'iniezione di sumatriptan sc 6 mg è raccomandata come prima scelta.... Il sumatriptan o lo zolmitriptan per via nasale è raccomandatoquando il paziente non tolleri il sumatriptan sc"

Fuori dal box riassuntivo . senza alcun livello di raccomandazione leggiamo che "...l'ossigeno 7-12 l/min **dovrebbe** essere considerato per il trattamento acuto....".

Ci sono tre cose che non vanno: 1) la velocità di flusso è sbagliata perché è documentato che l'ossigeno funziona al meglio a flussi di 12-15 l/min, 2) la documentazione scientifica disponibile è tale da poter utilizzare per l'ossigeno il livello A di raccomandazione come prima scelta senza alcun condizionale, 3) in Italia l'ossigeno non ha la cefalea a grappolo tra le indicazioni terapeutiche e quindi è una prescrizione off-label non rimborsabile dal SSN

Errori gravi che per conto nostro ci fanno classificare il documento dell'Agenas come inaccettabile, archeologia scientifica. Tanto più che il nostro sportello europeo aveva provveduto a recapitare all'Agenas la versione in italiano aggiornata delle linee guida dell'EFNS, completamente ignorata

Altre perplessità

Il documento dell'Agenas presenta altri punti di inaccuratezza che segnaliamo:

Omissioni

- la lidocaina non è immediatamente disponibile in commercio nella concentrazione e modalità di impiego in cui è stata documentata come efficace
- l'imigran spray nasale non ha tra le indicazioni terapeutiche la cefalea a grappolo
- gli autori premettono correttamente che gli studi di elevata qualità farmacologica nella cefalea a grappolo sono pochi, senza approfondire questo aspetto che, per un documento di linea guida, è un punto fondamentale. Infatti qualsiasi revisione critica della letteratura non può prescindere dalla considerazione che studi di elevata qualità nella cefalea a grappolo (ovvero che includano un disegno sperimentale in doppio-cieco, placebo e randomizzazione) sono molto difficili da eseguire per vari motivi: la malattia è infrequente, l'uso del placebo ha limiti etici, l'intensità del dolore è tale che il numero di persone che esce dallo studio per tornare a terapie più famigliari è elevato etc, (cfr Pageler et al., Headache 2011;51:129). Se non si precisa questo punto e si applicano ciecamente i criteri sintetici di valutazione degli studi, nessun farmaco di profilassi per la cefalea a grappolo avrebbe documentazione adeguata a sostegno e come tale sarebbe "non raccomandabile". Quindi un documento di linee guida dovrebbe integrare la documentazione scientifica disponibile con l'esperienza clinica ed includere, precisandone chiaramente i limiti, tutte le segnalazioni a disposizione, cosa che non avviene con chiarezza in questo documento. Ad esempio l'unica raccomandazione espressa è un livello B per il verapamil ovvero "*si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata*" (ma signori dell'Agenas se non prescriviamo il verapamil cosa prescriviamo ?)

- per quasi tutti i farmaci di profilassi manca l'indicazione ministeriale informazione fondamentale che non viene fornita

Distorsioni

- Gli esperti dell'Agenas dedicano due pagine alla stimolazione ipotalamica profonda (DBS) , con informazioni per lo più di carattere storico, come se si trattasse di una procedura semplice, diffusa e consolidata ignorando l'ampio dibattito esistente sui suoi limiti e sicurezza, ignorando il fatto che viene ormai effettuata in pochissimi posti e che le ultime revisioni della letteratura indicano che la stimolazione del nervo occipitale sembra avere decisi vantaggi sulla DBS (cfr Magis et al, Curr pin Neurol 2012;25:269)

Conclusioni

Il documento dell'Agenas per quanto riguarda la cefalea a grappolo è assolutamente insufficiente dal punto di vista dell'aggiornamento e dei contenuti espressi.

Invitiamo tutti coloro che sono interessati ad implementare le proprie nozioni di gestione della cefalea a grappolo a cercarsi altre guide

Paolo Rossi

Coordinatore nazionale AIce Cluster

Claudio Geraci

Coordinatore AIce Cluster Europa

Dichiarazione di conflitto di interessi

Il dott Rossi è stato membro della ad hoc commitee che ha redatto le linee guida della sisc