

Orientarsi in salute e sanità per fare scelte consapevoli

LA DISPENSA



PROGETTO PARTECIPASALUTE



Realizzato con il sostegno di

COMPAGNIA
di San Paolo

Settembre 2008
ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE “MARIO NEGRI”, MILANO

Nessuna parte di questo manuale può essere riprodotta o trasmessa sotto ogni forma e con qualsiasi mezzo – elettronico, meccanico, inclusa la fotocopiatura, la registrazione e ogni altra forma o sistema d’archiviazione e recupero – senza l’autorizzazione a utilizzare i contenuti dell’opera originali.

Le richieste d’autorizzazione alla riproduzione o alla citazione del materiale contenuto in questo manuale devono essere inviate a:
Dr.ssa Paola Mosconi
Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri”
Via La Masa 19, 20156 Milano – e-mail: mosconi@marionegri.it

Come nasce questa dispensa

Il corso per rappresentanti di associazioni di cittadini e pazienti organizzato ogni anno da *Partecipasalute* può contare ora su una dispensa che ne presenta i principali contenuti: dalla sperimentazione clinica all'informazione in medicina e sanità; dall'incertezza ai conflitti di interesse, ai comitati etici; da come funzionano le agenzie regolatorie dei farmaci al mondo dell'associazionismo in ambito sanitario.

La dispensa è cresciuta di anno in anno insieme ai diversi protagonisti dei corsi: scritta per buona parte dai docenti stessi, in una prima versione è stata "sperimentata" all'interno del corso del 2007 e quindi modificata in base alle indicazioni e le esigenze emerse tra quei fruitori.

Ogni capitolo, inoltre, è stato rivisto da almeno un rappresentante di associazione o componente laico di comitato etico.

I contenuti della dispensa offrono un quadro generale dei vari temi che verranno approfonditi durante il corso attraverso incontri con esperti, discussioni e lavori di gruppo.

AUTORI

- Giovanni Apolone, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
- Luca Carra, Agenzia di editoria scientifica Zadig, Milano
- Sergio Cima, Agenzia di editoria scientifica Zadig, Milano
- Cinzia Colombo, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
- Alessandro Liberati, Centro Cochrane Italiano; Università degli studi di Modena e Reggio Emilia
- Gaia Marsico, Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro (Chieti)
- Paola Mosconi, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
- Monica Oldani, Agenzia di editoria scientifica Zadig, Milano
- Vanna Pistotti, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
- Eugenio Santoro, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
- Roberto Satolli, Agenzia di editoria scientifica Zadig, Milano

REVISORI

- Ines Benedetti, AILS Associazione italiana lotta alla sclerodermia, Milano
- Ilaria Carretta, Comitato etico Ospedale San Raffaele, Milano
- Maria Gloria De Bernardo, Comitato etico Azienda ospedaliera, Verona
- Maria Di Ottavio, Associazione Attivecomeprima, Milano
- Alberto Fontana, Unione italiana lotta alla distrofia muscolare (UILDM), Padova
- Carmela Mandas, FDG Federazione diabete giovanile, Cagliari
- Annalisa Marzot, Comitato etico ASL 9, Grosseto
- Marisa Monari, Associazione ADOCM Crisalide, Rimini
- Silvia Nidasio, MOVI Movimento di volontariato italiano, Fed. Lombardia, Milano
- Rosita Orlandi, Comitato etico indipendente Policlinico di Bari
- Pierluigi Pennati, ASNPV Associazione Nazionale Psoriasi e Vitiligene Onlus, Milano
- Dafne Rossi, Associazione Serena, Siena
- Roberto Trefiletti, Federconsumatori Lombardia, Milano
- Luisa Villa, Altroconsumo, Milano
- Adele Zuccolini, Comitato etico Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia

Incertezza e conflitti di interesse in medicina

Sergio Cima, Roberto Satolli
Revisori: Alberto Fontana, Rosita Orlandi

L'industria della salute

Il settore economico che produce beni e servizi per la salute è stato definito da Arnold Relman (ex direttore del *New England Journal of Medicine*) come “complesso medico industriale”. Le sue dimensioni, se si considera anche l'indotto, rappresentano circa il 10 per cento del prodotto interno lordo in Europa, e raggiungono il 15 per cento negli Stati Uniti. In Italia, secondo Confindustria, l'industria della salute rappresenta la terza impresa del Paese, in termini di prodotto e di occupazione: solo nell'area di Milano, per esempio, contava nel 2003 ben 3.200 aziende con 54.000 addetti e un giro d'affari di 10 miliardi di euro l'anno.

A livello internazionale il cuore propulsivo del sistema è costituito dalle aziende farmaceutiche: solo in Europa oggi danno lavoro a oltre mezzo milione di persone. Il mondo dei farmaci, però, rappresenta solo una piccola fetta (attorno al 15 per cento, in termini di fatturato) dell'intero settore economico che ruota attorno alla salute. Accanto ai produttori di farmaci sono cresciuti anche i produttori e i distributori di strumenti e di materiale di consumo (apparecchiature diagnostiche, attrezzature di intervento, reagenti chimici eccetera) e i fornitori di servizi (catene di cliniche, ospedali pubblici e privati, centri diagnostici, eccetera). Come ogni sistema economico, l'industria della salute e le singole imprese che la costituiscono hanno bisogno di crescere per sopravvivere, aumentando il fatturato e il mercato potenziale. Questa dinamica è speculare alla crescita continua dei costi per i sistemi sanitari e costituisce un problema politico per tutti i paesi: come favorire una crescita equilibrata del sistema senza mettere a repentaglio la sostenibilità dei sistemi sanitari e senza imporre una eccessiva e dannosa medicalizzazione alla società?

I meccanismi che regolano l'industria della salute

Per rispondere è importante conoscere i meccanismi del settore. All'interno del sistema, i singoli elementi si muovono in concorrenza tra loro su piani orizzontali (tra fornitori di prodotti o servizi analoghi) ma anche con forti sinergie su piani verticali (tra attività che si completano e si favoriscono vicendevolmente). Tutti gli attori in gioco hanno interessi solidali:

- centri di diagnosi o di cura, che reclutano un maggior numero di assistiti e fatturano un maggior volume di prestazioni;
- produttori di apparecchiature sanitarie;
- specialisti, che possono accrescere il numero dei pazienti e di conseguenza il reddito, la reputazione o il potere;
- ditte farmaceutiche, che spesso agiscono come il vero motore di tutta la catena.

L'azione esplicita e mirata che ogni singolo elemento del sistema mette in opera per allargare il mercato e promuovere i propri prodotti e servizi specifici è solo l'ultimo miglio di una rete di attività che risulta molto molto articolata e parte da lontano.

Si manifesta attraverso iniziative in tre aree principali: la ricerca clinica, che dovrebbe produrre innovazione tecnologica da proporre al mercato; la definizione delle malattie, che consente il controllo dei campi di intervento possibili; le campagne di consapevolezza sulle malattie, per allargare il numero dei cittadini coinvolti.

Ricerca clinica e marketing

Nel quadro sin qui descritto, la scienza ricopre un ruolo ambivalente. Da una parte, fornendo le *prove di efficacia*, rappresenta l'unico riferimento certo su cui fondare le scelte appropriate, individuali e di politica sanitaria. Da un'altra par-

te, essendo oggi la ricerca clinica per lo più finanziata direttamente dall'industria della salute, sempre più spesso la si concepisce e la si conduce come *ingrediente del marketing*.

Occorre prendere atto che, soprattutto in campo biomedico, l'interesse economico ha rimpiazzato la curiosità come forza trainante della ricerca. Si tratta di interessi ingenti e crescenti: i finanziamenti per la ricerca in campo biomedico sono raddoppiati, arrivando nei soli Stati Uniti alla cifra di 100 miliardi di dollari; su questo totale, quasi il 60 per cento degli investimenti proviene dall'industria, mentre il contributo dei National Institutes of Health è inferiore al 30 per cento. Eppure le somme investite oggi dall'industria nella ricerca costituiscono meno di un terzo di quello che le compagnie farmaceutiche spendono per marketing, promozione e gestione.

La filiera della ricerca clinica

I costi della ricerca finanziata dall'industria sono raddoppiati in pochi anni, mentre il rendimento in termini di nuovi farmaci è crollato. Si comprende perché la filiera della ricerca clinica stia subendo una ristrutturazione che mira a migliorarne l'efficienza. Gli strumenti del processo di ottimizzazione sono quelli classici della divisione e terziarizzazione del lavoro: vengono affidati a società specializzate il disegno e la conduzione dello studio, il reclutamento dei medici sperimentatori e dei pazienti, l'analisi statistica dei dati, la stesura dei rapporti e degli articoli, eccetera. Nessun ingranaggio della catena dispone di solide forme di controllo sull'insieme, che resta in mano allo sponsor.

Perdita di rilevanza

Le distorsioni che questa tendenza produce sono oggetto di una ormai ampia letteratura. L'insieme di questi stravolgimenti si possono però riassumere in una sola espressione sintetica: perdita di rilevanza. Ci si preoccupa di verificare solo che le molecole sperimentali siano superiori al placebo nel produrre effetti misurabili ma di dubbio impatto sulla salute, anche per il breve periodo di osservazione. Un esempio al limite del grottesco, a proposito di uno studio sul trattamento della stitichezza cronica, è stato esaminato in un recente editoriale del *Bollettino d'Informazione sui Farmaci*. Vi si parla apertamente di vendita delle malattie "per creare un mercato potenziale sufficientemente ampio ai prodotti che verranno in seguito lanciati".

L'impotenza dell'etica

I grandi trial multicentrici quasi sempre sono costruiti in modo tale da soddisfare le esigenze dei produttori dei farmaci in studio, piuttosto che per rispondere alle domande che consentirebbero ai medici di usarli al meglio e ai malati di giovarsene. Tuttavia sono ineccepibili sul piano del metodo. Per questo motivo fino a oggi il margine di intervento dei singoli comitati è stato quasi nullo. Ai comitati etici spesso resta solo la scelta secca tra approvare gli studi così come sono o bocciarli in tronco; due opzioni che lasciano immutato il corso degli eventi: lo sponsor che riceve un rifiuto in un istituto, ne ha molti altri a cui rivolgersi. Per uscire da questo stato di cose si può individuare una strategia che consenta una maggior capacità di influenzare a monte il disegno degli studi:

- scambiare informazioni e pareri tra i diversi comitati chiamati a decidere su argomenti simili;
- coordinare le proprie decisioni;
- ottenere la mediazione dei ricercatori presso l'industria.

La debolezza delle istituzioni

La statunitense Food and Drug Administration (FDA) e la European Medicines Evaluation Agency (EMA) dovrebbero porre un argine alla commercializzazione della ricerca. In effetti l'industria, quando disegna gli studi, si attiene scrupolosamente ai requisiti minimi che sono richiesti da queste autorità:

- il rispetto di standard di qualità per gli studi;
- la dimostrazione di efficacia e di sicurezza per i farmaci sperimentati.

La prima richiesta è quasi sempre soddisfatta. Sul secondo punto invece l'azione delle autorità di controllo è carente: si accontentano che un nuovo farmaco esca bene da un confronto con un termine di paragone irrilevante nel raggiungere un effetto altrettanto irrilevante.

Il controllo della ricerca

Ma di fatto come è possibile rispettare le regole e contemporaneamente piegarle verso il maggior profitto? I meccanismi sono molteplici e non necessariamente illeciti. Ecco una sintetica carrellata.

Non pubblicare i risultati

Chi finanzia una ricerca e detiene anche la proprietà dei risultati può essere indotto a non pubblicarli qualora portino a conclusioni svantaggiose per il farmaco sperimentato. Paradigmatico il caso di un farmaco per la cura dell'ipotiroidismo. La ditta produttrice commissionò uno studio per paragonare l'efficacia della levotiroxamina con quella di tre farmaci generici. La sperimentazione si concluse con un verdetto di equivalenza: la ditta riuscì a impedire per alcuni anni la pubblicazione dei risultati.

Non terminare lo studio

E' previsto che un trial venga fermato in caso di manifesta superiorità o inferiorità della nuova cura. Anche la mancanza di fondi è una giustificazione accettata. Spesso è una via di fuga che copre altri guasti della ricerca. La ditta produttrice del verapamil, un principio attivo che abbassa la pressione, decise di interrompere un trial di confronto tra il suo farmaco e le terapie consolidate, adducendo difficoltà economiche. Tuttavia in seguito un'analisi indipendente dimostrò che, se portato a termine, lo studio avrebbe dimostrato l'inferiorità della nuova terapia rispetto alla vecchia.

Pubblicare in anticipo

Si sta diffondendo la pratica del 'parto accelerato'. Perché? Quando la terapia in sperimentazione si mostra migliore del controllo, la ricerca viene interrotta («per benefici», come si usa dire). Questi trial hanno l'effetto di indurre la rapida disseminazione di nuovi trattamenti. In realtà chi ha esaminato a fondo questi trial ha trovato più di un motivo di perplessità:

- in genere non vengono illustrate in modo soddisfacente le informazioni che hanno determinato l'interruzione del trial;
- in molti casi viene raggiunto solo uno degli esiti secondari, meno rilevanti dal punto di vista clinico.

La manipolazione dei dati

Spesso le ricerche finanziate dall'industria non hanno lo scopo di dirimere un'incertezza e migliorare la pratica clinica. Piuttosto si vuole dimostrare a ogni costo l'efficacia del proprio prodotto. Come? Forzando alcuni strumenti metodologici.

Ecco le tre strategie che permettono di raggiungere questi due obiettivi:

- non sperimentare;
- condizionare il protocollo;
- controllare la pubblicazione.

Non sperimentare

Un'industria che voglia proporre un farmaco alternativo a quelli già in commercio può:

- dimostrare la superiorità del farmaco rispetto al placebo;
- confrontare l'efficacia del nuovo farmaco con quella degli altri.

L'industria è più incline a seguire la prima strada, che permette di mostrare con poca fatica la maggiore efficacia del principio attivo. Il primo studio comparativo, chiamato ALLHAT, è stato invece interamente finanziato da un organismo statale statunitense.

Condizionare il protocollo

Chi finanzia una ricerca può voler intervenire in alcune fasi per trarre dal proprio investimento i maggiori benefici possibili. D'altro canto gli autori dello studio appongono le loro firme per assicurare la scientificità di quanto hanno prodotto. Nel tempo i finanziatori delle ricerche hanno trovato alcuni modi per addomesticare la ricerca facendo salva la sua scientificità, facendo scelte ben finalizzate.

Scelta dei pazienti

All'inizio di uno studio bisogna scegliere quali individui osservare e quanto numerosi. Bastano poche persone ad alto rischio di sviluppare un disturbo per

provare l'efficacia preventiva di un farmaco. Questo conduce a utilizzare farmaci solo in chi può trarne un reale beneficio. L'industria tuttavia è più propensa a dilatare il numero delle prescrizioni. La via più facile per ottenere questo risultato è includere nello studio molte persone a basso rischio: è noto che le grosse casistiche garantiscono che anche piccole differenze tra i due gruppi a confronto risultino statisticamente significative. Un trial teso a dimostrare l'efficacia della statina nel ridurre gli infarti anche in persone non necessariamente con colesterolo alto, ha dovuto arruolare 20.000 persone.

Scelta di un esito surrogato

L'esito primario è il vero vantaggio per i pazienti: guarigione di una malattia, prolungamento della sopravvivenza, miglioramento della qualità della vita. Tuttavia spesso gli studi vengono disegnati con traguardi meno ambiziosi: per esempio la semplice riduzione di un fattore di rischio (colesterolo, pressione, glicemia). Sono esiti surrogati. E' dimostrato che alti livelli di colesterolo nel sangue alzano il rischio di avere un infarto e una morte precoce. Dimostrata la capacità di un farmaco di abbassare il colesterolo si dà per scontato anche il calo della mortalità, che quindi non viene misurato. L'esempio del clofibrate mina questa certezza: abbassa il colesterolo e aumenta la mortalità per infarto. Esistono almeno tre situazioni in cui l'esito surrogato non può sostituire il vero esito:

- quando non è un fattore coinvolto nel manifestarsi della malattia;
- quando ha un ruolo nella malattia ma il modificarlo non determina alcun miglioramento;
- quando resta estraneo al meccanismo d'azione della terapia sperimentata.

Scelta di un esito combinato

Per confondere le carte si può mescolare un esito surrogato con uno primario. Ecco cosa è accaduto nel caso del benazepril, un ACE inibitore sperimentato su persone con sofferenza ai reni. L'esito combinato era la somma di un esito surrogato, il raddoppio della creatininemia, che è un semplice fattore di rischio di insufficienza renale, e il ricorso alla dialisi, il vero esito. Il 20 per cento dei pazienti trattati con placebo ha avuto il raddoppio della creatininemia o la necessità di ricorrere alla dialisi, contro il 10 per cento di chi assumeva il farmaco. Il lettore è indotto a credere che il trattamento dimezzi sia la creatininemia sia il ricorso alla dialisi, in realtà scorporando i dati si scopre che il vantaggio del farmaco sul placebo è dato solo dall'esito surrogato.

Scelta di un gruppo di controllo

Quando un nuovo principio attivo viene ad aggiungersi ad altri già presenti sul mercato e di provata efficacia, si vorrebbe sapere se la novità dà qualcosa in più. Si dovrebbe quindi condurre una sperimentazione confrontando il principio attivo più simile. Spesso invece, l'industria produttrice del farmaco sfidante sceglie opportunamente il campione. E' il caso di irbesartan, della classe dei sartani: farmaci contro l'ipertensione che hanno un effetto protettivo sui reni. Al momento della sperimentazione esistevano in commercio altri sartani, ma la capacità nefroprotettiva di irbesartan fu confrontata con amlodipina, che notoriamente non ha alcun effetto sulla funzione renale.

In altri casi gli sperimentatori preferiscono agire sul bilancino dei dosaggi: si aumenta o diminuisce il farmaco di confronto a seconda che si voglia dimostrare la sua minor efficacia o tollerabilità.

Scelta di studiare la non inferiorità

Si può ottenere l'approvazione di un farmaco dimostrando che non è inferiore alle alternative esistenti. Questa scelta potrebbe essere eticamente accettabile se il nuovo farmaco fosse più tollerabile, più facile da somministrare o meno costoso. In caso contrario non c'è motivo di abbandonare una cura di provata efficacia per una che dichiara in partenza di non essere superiore e non esclude di poter essere peggiore.

Scelta di come condurre la ricerca

Esistono due modi per condurre una ricerca: secondo l'analisi dell'efficacia del farmaco (*drug efficacy analysis*) oppure secondo l'intenzione di curare (*intention to treat*), ritenuto più corretto. Questo è un tipo di analisi dei risultati in cui non vengono valutati solo coloro che hanno effettivamente assunto il trattamento, ma tutti coloro che sono stati assegnati a quel tipo di trattamento. I soggetti possono interrompere precocemente un trattamento o a causa degli effetti

collaterali oppure a causa della malattia che può aver assunto un andamento più grave. Non tener conto di questi risultati, potrebbe portare a conclusioni errate. Spesso l'arruolamento dei pazienti è escogitato in modo da rendere solo formale l'adozione dell'*intention to treat*: viene fatto precedere da un periodo chiamato run in nel quale tutti i pazienti assumono il nuovo farmaco e alla fine del quale vengono esclusi quelli che non lo hanno tollerato.

Scelta di svolgere analisi per sottogruppi

Quando però un trattamento non si è rivelato particolarmente efficace i ricercatori possono provare a riunire la popolazione osservata in sottogruppi che saranno scomposti e ricomposti secondo determinate caratteristiche cliniche finché non se ne trova uno in cui emerge una differenza statisticamente significativa a favore del farmaco.

Il difetto è duplice:

- si individua un gruppo di persone con una caratteristica clinica non rilevante (per esempio un farmaco potrà essere indicato solo per persone di età compresa tra 50 e 60 anni);
- anche in assenza di un risultato statisticamente significativo sulla globalità della popolazione, l'analisi per sottogruppi fa emergere differenze statisticamente significative che possono essere dovute unicamente al caso.

Scelta di presentare i dati

Il modo di comunicare i dati può in qualche modo influenzarne la corretta interpretazione. In particolare per enfatizzare il successo di una cura si esprimono i vantaggi in termini relativi e gli effetti collaterali in termini assoluti. Se nel gruppo sperimentale si osserva una mortalità dell'1 per cento e nel gruppo di controllo del 2 per cento, si dovrebbe affermare che il farmaco ha ridotto la mortalità dell'1 per cento. Tuttavia è più vantaggioso dichiarare che il farmaco ha dimezzato la mortalità. Vale il contrario se invece della mortalità ci fossero gli effetti collaterali.

Controllare la pubblicazione

A ricerca conclusa è possibile modulare l'impatto dell'informazione facilitando la diffusione dei risultati positivi e ostacolando quella dei dati negativi, anche in questo caso con una scelta oculata.

Non inviare l'articolo a una rivista

Per le riviste scientifiche non vale la stessa regola che detta la scaletta dei quotidiani: un risultato cattivo non fa notizia, quindi non vale la pena di pubblicarlo. Ma nel momento in cui si valutano i risultati non possono mancare dal complesso i dati negativi: altrimenti si ottiene un risultato sbilanciato a favore della cura.

Pubblicare un lavoro negativo su una rivista minore

Le riviste non sono tutte uguali: la loro importanza viene codificata dal numero di volte che un articolo viene citato da altri autori (*impact factor*). Si farà di tutto quindi per pubblicare un articolo positivo su una rivista con alto *impact factor*, mentre ci si accontenterà di una rivista destinata a rimanere intonsa sugli scaffali per articoli negativi. Nel 1988 uno studio che dimostrava l'inefficacia della nifedipina nel ridurre la mortalità in persone con infarto venne pubblicata sull'*European Heart Journal* (che era all'epoca di media importanza – *impact factor* inferiore a 3). La rivista di punta del settore, *Circulation*, aveva a quel tempo un'importanza molto maggiore (*impact factor* superiore a 6). La nifedipina fu prescritta normalmente fino al 1995, quando il National Heart, Lung and Blood Institute emise un comunicato in cui se ne sconsigliava l'uso. Cosa era successo? Pochi giorni prima erano state pubblicate due ricerche su *JAMA* e su *Circulation* sfavorevoli alla nifedipina.

Ritardare la pubblicazione di risultati non favorevoli

Se non si può nascondere il dato negativo di una ricerca se ne può ritardare la pubblicazione. Nel novembre del 1997 vennero pubblicati i dati di uno studio concluso pochi mesi prima da cui emergeva l'utilità del defibrillatore. La ricerca che invece ha dimostrato la sua inefficacia nel ridurre la mortalità si concluse nel marzo del 1998 ma fu pubblicata ad agosto 2000.

Anticipare la diffusione dei risultati favorevoli

Conclusa una ricerca si possono avere in mano dati positivi che sono destinati a giacere per qualche mese prima di essere pubblicati. Questo periodo di tempo viene percepito come mancato guadagno. Perciò sono sempre più frequenti e raffinate le iniziative che anticipano questi risultati in forma ufficiosa: simposi

in cui vengono presentati i dati in via preliminare; opportune anticipazioni giornalistiche. Nessuno si preoccupa di seguire il destino di questi dati: spesso la loro revisione rileva errori o difetti che negano la dignità di pubblicazione.

Gli antidoti contro le deviazioni della ricerca

Le strategie per correggere le deviazioni della ricerca sono due: una consiste nel ribattere colpo su colpo raffinando la propria capacità di leggere uno studio e facendo emergere i difetti e stilare quindi una lista di possibili trucchi. Tuttavia se non si vuole che la lista si allunghi con le contromosse di ricerca bisogna:

- rendere esplicito il conflitto di interessi dei ricercatori
- rendere di proprietà pubblica i dati della ricerca
- rendere obbligatoria la registrazione dei trial in registri pubblici
- criticare l'informazione
- mutare il panorama culturale

Rendere esplicito il conflitto

Rendere esplicito il conflitto di interessi dei ricercatori coinvolti invia al lettore il messaggio "leggere con particolare attenzione". La dichiarazione del conflitto di interessi è ormai pratica diffusa e i dati sembrano confermare che in effetti raggiunge lo scopo: i lettori sono più critici e attenti e modulano il giudizio anche in base al tipo di conflitto (per esempio finanziamento dell'intera ricerca o solo borse di studio).

Rendere pubblici i dati della ricerca

La proprietà dei dati è questione dibattuta. Chi paga la ricerca è padrone dei dati? L'industria che finanzia una ricerca spesso inserisce nel contratto stipulato con i ricercatori il diritto di veto sulla pubblicazione dei risultati. Un fatto che assume maggior gravità quando si prende atto che spesso gli sponsor:

- raccolgono e analizzano direttamente i dati degli studi;
- si arrogano il diritto di sospendere lo studio in qualunque momento della conduzione dello stesso;
- sostengono studi nei quali non esiste neppure un comitato indipendente che decide come condurre e se pubblicare lo studio.

Questa consuetudine riposa su una questione mai risolta: la confusione tra la proprietà dei dati e la loro disponibilità.

I trial devono essere registrati

Solo metà delle ricerche condotte è rintracciabile. Da un lato dalle banche dati della letteratura scientifica affiora solo una parte delle ricerche pubblicate. Dall'altro esistono comunque molte ricerche non pubblicate. Per rendere rintracciabile qualsiasi ricerca, e quindi poterne chiedere conto, appare dunque necessaria la sua iscrizione in un registro pubblico. Anche il ruolo del comitato etico è fondamentale: il suo compito non si esaurisce con l'approvazione di un protocollo ma con il controllo del suo rispetto fino alla corretta pubblicazione dei risultati.

L'informazione va criticata

Anche i giornalisti che divulgano le notizie scientifiche in campo medico sono soggetti a conflitti di interessi e, qualora non esercitino la loro funzione critica, finiscono per fare semplicemente da cassa di risonanza delle ditte farmaceutiche (vedi il capitolo *L'informazione in medicina: come destreggiarsi*).

Mutare il panorama culturale

C'è chi dubita che le soluzioni sinora proposte cambino davvero un corso delle cose determinato da così potenti interessi economici. Sono quindi indispensabili cambiamenti radicali che risolvano a monte i difetti del sistema vigente. E' necessario pensare a:

- pubblicare le ricerche on line e lasciare alle riviste cartacee solo la loro analisi critica;
- aprire nuovi canali di finanziamento per la ricerca indipendente su temi rilevanti per la salute pubblica;
- imporre per i nuovi farmaci il confronto con i trattamenti già disponibili.

Definizione di malattia

Le malattie non sono entità naturali e sfuggono a ogni tentativo di definizione su basi puramente empiriche. Sino a non molto tempo fa il giudizio clinico veniva lasciato per lo più al diretto interessato, il quale con il gesto di rivolgersi a un

medico per chiedere aiuto decretava la sua condizione di malato. Oggi invece sono i medici a stilare repertori di condizioni da considerare malattie e a definirne i confini e i criteri per riconoscerle prima che l'interessato avverta qualsiasi disturbo. In questo modo il riconoscimento delle malattie è divenuta un'attività completamente autoreferenziale interna al mondo medico.

Il piano inclinato: ABC della medicalizzazione

Non vi sono soglie identificabili su base oggettiva che segnino il passaggio dal normale al patologico. Esistono due riferimenti:

la sofferenza del diretto interessato, quando compare (criterio clinico);

la capacità della medicina di modificare favorevolmente il corso delle cose con i suoi interventi (criterio preclinico).

In futuro, qualsiasi condizione umana potrà essere considerata malattia, purché la medicina trovi qualche intervento che dimostri di poterne modificare vantaggiosamente la storia naturale.

Questo fenomeno può essere rappresentato graficamente su un piano cartesiano: un asse è qualitativo, e rappresenta il gradiente tra ciò che è di pertinenza medica e ciò che non lo è; l'altro è quantitativo e indica la transizione tra ciò che è normale e ciò che è patologico (**figura 1**). Nella figura l'ambito di condizioni umane a cui si applica la medicina è rappresentato dall'area in alto a destra, mentre lo spazio in basso a sinistra è quello estraneo agli interventi medici. Per ogni aspetto fisico, psichico o sociale (per esempio: densità dei capelli, glicemia, eccetera) si può immaginare un confine che separa i due campi. Nella figura si propone per la demarcazione un andamento diagonale a forma di S, per tenere conto delle condizioni estreme: anche un aspetto che non è abitualmente di interesse per la medicina lo diventa quando si presenta in termini fortemente deviati dalla norma; viceversa anche un parametro tipicamente pertinente alla medicina, quando è assolutamente normale, non richiede interventi.

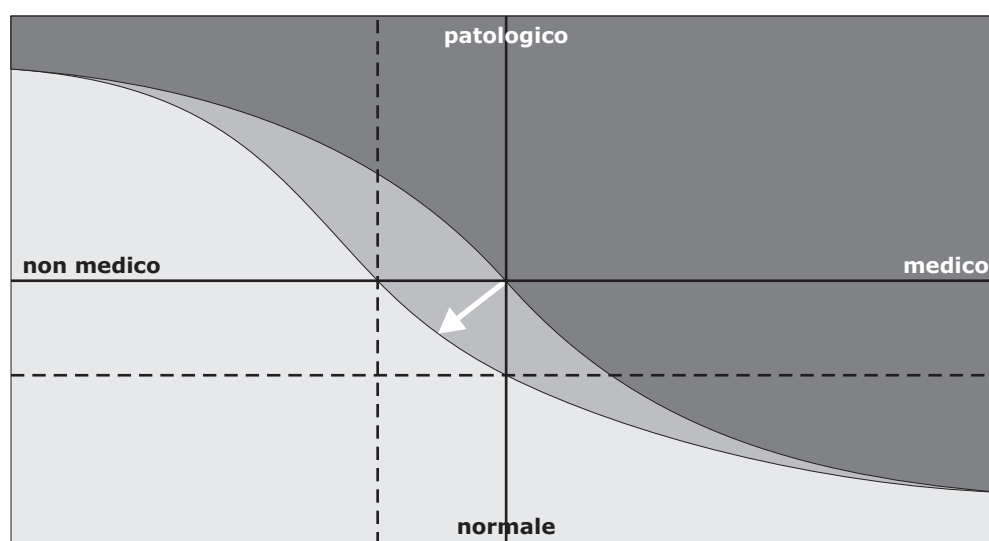


FIGURA 1: Il piano della medicalizzazione

La zona di confine è ovviamente sfumata, ma soprattutto è soggetta nel tempo alle già accennate variazioni (indicate dalla freccia: l'area che la racchiude rappresenta gli ambiti di prossima acquisizione), come risultante delle due componenti (illustrate dalle linee tratteggiate verticale e orizzontale).

Da “non medico” a “medico”

Sull'asse qualitativo, si tenderà sempre più ad attribuire l'etichetta di malattia a varianti (anatomiche o fisiologiche) sostanzialmente innocue o di scarsa rilevanza per la salute. Per queste conversioni, che allargano i confini di ciò che è di pertinenza della medicina (la linea verticale nella **figura 1** si sposta a sinistra, verso la posizione tratteggiata), è stato proposto il termine di “non malattie”.

Il processo attraverso cui una qualsiasi condizione esistenziale, più o meno comune, si trasforma in una forma patologica, che giustifichi l'intervento medico, culmina in molti casi nella creazione di un neologismo (come disfunzione erettile, fobia sociale, micromastia). Il nuovo termine trova poi una collocazione nella nosologia ufficiale. In tutti i casi è necessaria un'azione coordinata di panel di esperti e di opinion leader del settore.

Al proposito, il *British Medical Journal* ha proposto in tono semiserio una classificazione internazionale delle non malattie (*international classification of non-disease*), nella quale, in base anche alle segnalazioni dei lettori, sono state incluse oltre 200 condizioni. L'estensione del fenomeno non deve stupire, poiché comprende senz'altro:

- gli effetti dell'età;
- le peculiarità individuali;
- le difficoltà quotidiane;
- l'estesa gamma di alterazioni anatomiche o funzionali.

Abbassamento della soglia

Per ogni condizione di pertinenza medica, si registra una tendenza generale, destinata a proseguire nel prossimo futuro, ad allargare sul piano quantitativo l'ambito di ciò che viene considerato patologico, a svantaggio della normalità. La soglia corrispondente è indicata nella **figura 1** dalla linea orizzontale, che si sposta verso il basso, nella posizione indicata dalla linea tratteggiata. I più rilevanti esempi di questa tendenza riguardano i livelli di glicemia, di pressione arteriosa, colesterolo e l'osteoporosi.

Glicemia

Alla fine del 1997 una commissione di specialisti, promossa dall'American Diabetes Association, ha deciso di ridurre il limite di zuccheri nel sangue a digiuno oltre il quale si pone la diagnosi di diabete da 140 (soglia fissata nel 1979 da un altro simile comitato: in precedenza era 160) a 126 milligrammi di glucosio per decilitro di sangue. Per effetto di questa decisione, in tutto il mondo milioni di persone che sino ad allora erano considerate sane (essendo prive di disturbi e di danni rilevabili agli organi) hanno cominciato a ricevere l'etichetta di una malattia come il diabete.

Pressione arteriosa

Nella primavera del 2003 il Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, un comitato governativo statunitense, ha ridotto il limite di normalità a 120 su 80 mm di mercurio; i valori di poco superiori si definiscono col neologismo di pre ipertensione e richiedono provvedimenti non farmacologici, ma di stile di vita (esercizio fisico, riduzione del peso e del sale nei cibi). Si noti che in precedenza si considerava normale una pressione sino a 140 su 90, mentre trenta anni fa il limite arrivava a 160 su 95.

Colesterolo

Nell'estate del 2004 un comitato di esperti del National Cholesterol Education Program ha emanato la terza edizione degli standard per il tasso di colesterolo nel sangue, che aggiornano le linee guida emanate solo tre anni prima.

Le novità maggiori sono due. Si riduce a 100 mg/dL la soglia di intervento per il colesterolo LDL nei pazienti con rischio ischemico superiore al 20 per cento e si abbassa a 70 mg/dL l'obiettivo da raggiungere. I due valori erano rispettivamente 130 e 100 nelle precedenti raccomandazioni. Secondo il coordinatore del comitato James Cleeman, questa variazione significa che circa 43 milioni di americani dovrebbero assumere farmaci contro il colesterolo, in particolare statine. Con le linee guida del 2001 si stimava che i potenziali consumatori di statine fossero 36 milioni, con quelle del 1993 circa 12 milioni.

Osteoporosi

Gli esperti sanno bene che non esiste alcuna soglia al di sotto della quale il rischio di osteoporosi si annulla. E sanno anche che la maggioranza dei soggetti che si ammalano proviene proprio da gruppi con bassi valori del fattore di rischio, per la semplice ragione che sono più numerosi in assoluto, pur avendo una minor probabilità di ammalarsi. Puntualmente, anche questa seconda osservazione viene spesso avanzata come argomento per sostenere la necessità di una riduzione della soglia, come è avvenuto per esempio recentemente a proposito del rischio di fratture in rapporto alla densità dell'osso (vedi **figura 2**).

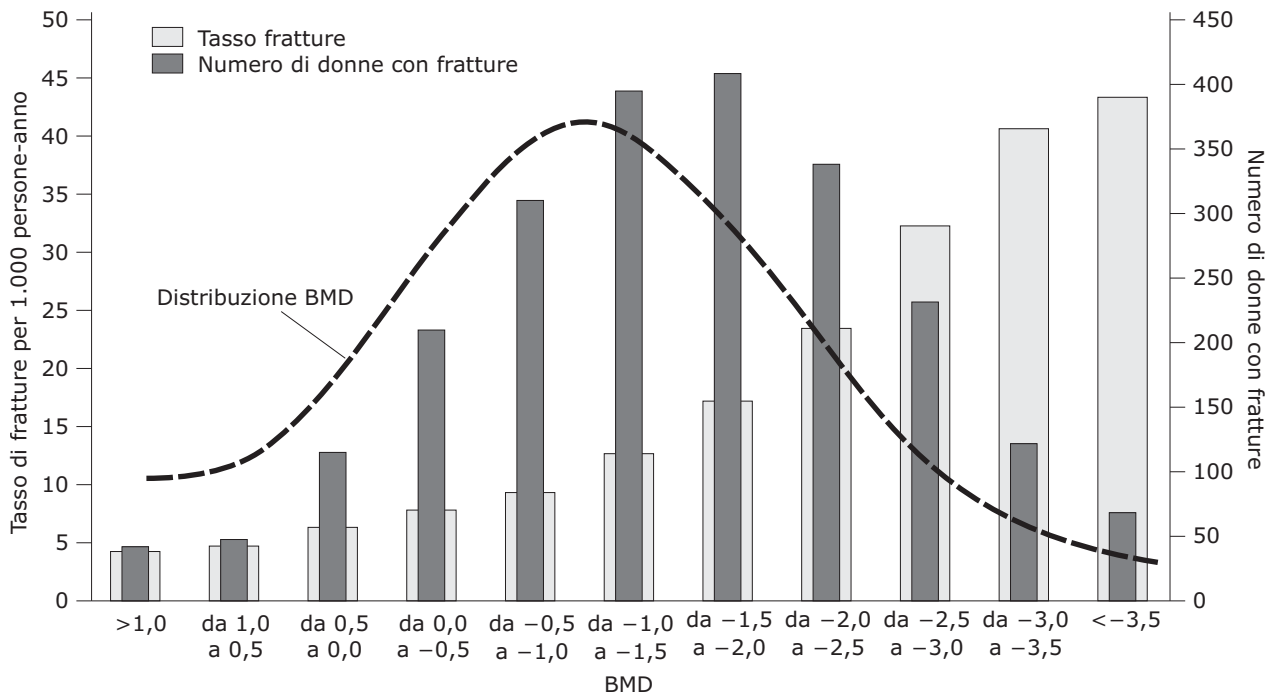


FIGURA 2: Rischio di frattura e numero di fratture in funzione della densità minerale ossea (BMD), espressa come deviazione standard dalla media delle donne giovani (Siris ES et al. Arch Intern Med 2004;164:1108)

In fin dei conti quando è utile abbassare una soglia? Per stabilirlo si dovrebbero valutare queste variabili:

- anni di vita salvati da un intervento a soglia inferiore
- morbidità evitata da un intervento precoce
- effetti psicologici, sociali e di altra natura provocati da una precoce etichetta di malattia
- morbidità indotta dai trattamenti anticipati
- anni di vita persi per effetti iatrogeni.

E' una valutazione nella maggior parte dei casi quasi impossibile, perché richiederebbe misure accurate dei vantaggi (prove di efficacia, in termini di prolungamento della vita e di riduzione della morbidità) e dei danni, misure che non sempre sono disponibili o ottenibili per tutti i possibili effetti.

In realtà è ben noto che la frequenza e l'entità dei benefici prevedibili si riducono con l'abbassamento della soglia (in quanto si riduce il rischio di base), mentre quelle dei possibili danni restano costanti: in teoria la soglia ottimale rappresenta semplicemente il punto di incrocio tra le due linee (vedi **figura 3**).

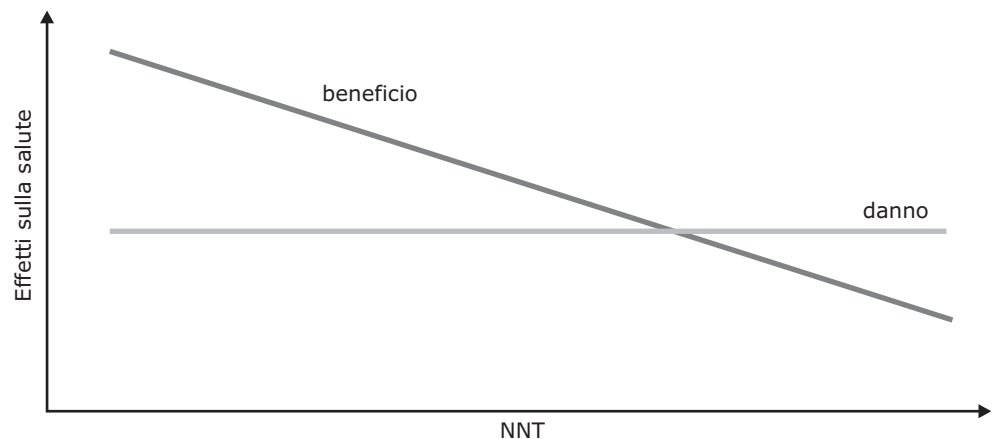


FIGURA 3: Benefici ed effetti negativi delle cure in funzione della soglia di intervento (Dirindin N, Vineis P. In buona salute. Torino: Einaudi, 2004.)

In pratica risulterebbe impossibile risolvere la suddetta equazione (e costruire il grafico della **figura 3**), perché la somma algebrica dovrebbe essere fatta tra entità non commensurabili (le due rette del grafico non si incontrano mai, perché sono su due piani diversi: cioè non si può stabilire una soglia al di sotto della quale si hanno più danni che benefici e al di sopra della quale accade viceversa). Sul piatto della bilancia infatti vanno messi anche aspetti non direttamente pertinenti la salute, che vengono invece sistematicamente trascurati: spesso non vengono valutati i costi sociali di una diagnosi. Quando un medico dice a qualcuno “lei è malato” o “lei ha bisogno di cure”, cambia la realtà sociale attorno a quell’individuo. Non è solo una questione di costi sanitari: l’etichetta di una malattia che dura per tutta la vita cambia in maniera irreversibile ogni rapporto, anche i più intimi: con i figli, con il coniuge e persino con se stessi. Infine, ma non meno decisiva, vi è l’impossibilità di confrontare i dati su base oggettiva. La comparazione può essere svolta solo in rapporto a preferenze e giudizi di valore prettamente soggettivi. Infatti gli esiti in questione:

- appartengono a domini qualitativamente diversi, per esempio morte rispetto a condizioni di benessere o malessere;
- si distribuiscono su soggetti diversi, rendendo ancora più disparata la valutazione: spesso coloro che subiscono effetti negativi non sono neppure sfiorati dai benefici e viceversa.

Come è possibile stabilire, per esempio, se un anno di vita salvato valga più o meno di 10 anni di sofferenze inutili, soprattutto se i due termini del confronto riguardano persone diverse?

Anticipazione della diagnosi

Per ogni condizione di pertinenza medica, soprattutto in campo oncologico ma non solo, si registra una tendenza ad anticipare sull’asse temporale il momento del riconoscimento, e di conseguenza dell’intervento. E’ un fenomeno strettamente connesso a quello dell’abbassamento della soglia, anche se complessivamente meglio noto e analizzato, soprattutto nella sua forma più organizzata: lo screening. Esso si fonda sulla convinzione, all’apparenza semplice e convincente, che riconoscere una malattia in fase precoce sia sempre un bene, in quanto consentirebbe maggiori possibilità di cura. In realtà, sulla base delle conoscenze disponibili, nella gran mole degli interventi di screening (o di controlli periodici) che vengono da varie fonti proposti, è possibile distinguere pochi interventi di provata efficacia, almeno in termini di riduzione della mortalità specifica per la malattia in questione. Anche in questo caso favorevole, manca per lo più una valutazione degli effetti sulla mortalità generale, quasi impossibile da realizzare (vedi per esempio le polemiche persistenti sullo screening mammografico); e soprattutto manca una stima esauriente degli esiti negativi; anche quando questi sono ben noti, non si apprezza la necessità di considerarli, con l’apporto decisivo delle preferenze del paziente.

I casi di prostata e polmone

Il ricorso al dosaggio dell’antigene specifico per la prostata (PSA) in soggetti asintomatici si è diffuso estesamente negli ultimi dieci anni nei paesi industriali, portando con sé un’apparente epidemia di incidenza del tumore, in assenza di qualsiasi variazione nella mortalità specifica. Per quanto riguarda lo screening del cancro al polmone, dopo una battuta d’arresto seguita all’esito negativo di alcuni trial negli anni settanta, si sta assistendo a una ripresa, con la diffusione di nuove tecnologie non ancora valutate criticamente (TAC spirale, PET, diagnosi genetica) che rischiano nel prossimo futuro di produrre un impatto simile a quello descritto per la prostata.

Aumento del numero necessario da trattare (o da testare)

Abbassamento della soglia e anticipazione della diagnosi costituiscono in ultima analisi un incremento della sensibilità diagnostico-terapeutica, intesa in senso lato, a discapito della specificità. Come è noto, questo comporta due percezioni illusorie:

- un’apparente maggior diffusione della malattia;
- un’apparente miglioramento della prognosi.

Il risultato finale si traduce in un maggior incentivo a diagnosticare e trattare la malattia in questione, in un circolo vizioso che è stato definito “ciclo di intervento crescente” (vedi **figura 4**).

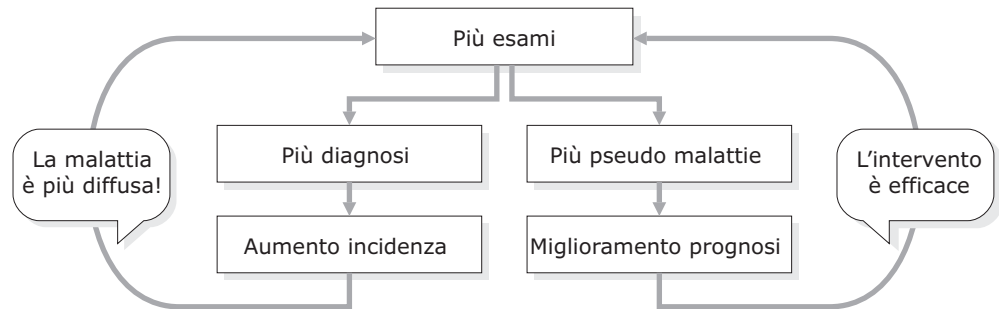


FIGURA 4: Ciclo di intervento crescente (Black WC et al. New Engl J Med 1993;328:1237)

L'equivalenza tra anticipazione della diagnosi e abbassamento della soglia può risultare più chiara se le valutazioni si esprimono in termini di “numero necessario da trattare” (NNT). Come è noto, il “numero necessario da trattare” (NNT) è una misura dell'efficacia di un intervento e rappresenta il numero di pazienti che si devono sottoporre a un certo intervento per ottenere un successo in più (per esempio una morte evitata) rispetto al trattamento di confronto. Il termine NNT può essere applicato a qualsiasi intervento medico, sia esso la somministrazione di un esame, di un farmaco o un insieme complesso di azioni, che configurino un ciclo di intervento. Quest'ultimo si può definire come l'insieme di attività che prende le mosse da una indagine e si svolge poi in una catena più o meno lunga di interventi diagnostici, terapeutici e di altro genere, concatenati tra loro (vedi **figura 5**).

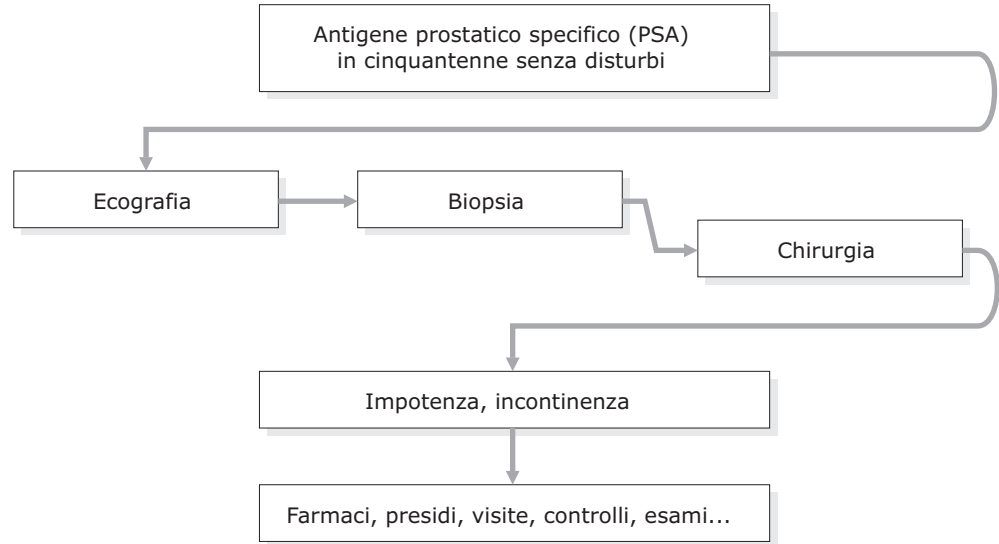


FIGURA 5: La cascata clinica: un esempio

Riferirsi all'intero ciclo di intervento significa scegliere per esempio il numero di morti evitate per cancro alla prostata come parametro per valutare l'NNT della prescrizione di un esame di dosaggio dell'antigene specifico per la prostata (PSA) a un uomo di 50 anni senza sintomi. Oppure il numero di decessi evitati per valutare l'NNT di una diagnosi di diabete formulata alla soglia di glicemia a digiuno di 126 mg/dL. Interpretati in questo modo, abbassamento della soglia e anticipazione della diagnosi non rappresentano altro che un aumento del numero di soggetti da trattare per ottenere un singolo esito positivo.

Nella **figura 6**, essi sono entrambi rappresentati da un progressivo spostamento verso sinistra della soglia di intervento per evitare il verificarsi del singolo evento, raffigurato dal vertice del triangolo sulla destra. Questo spostamento comporta anche un sicuro incremento assoluto della iatrogenesi.

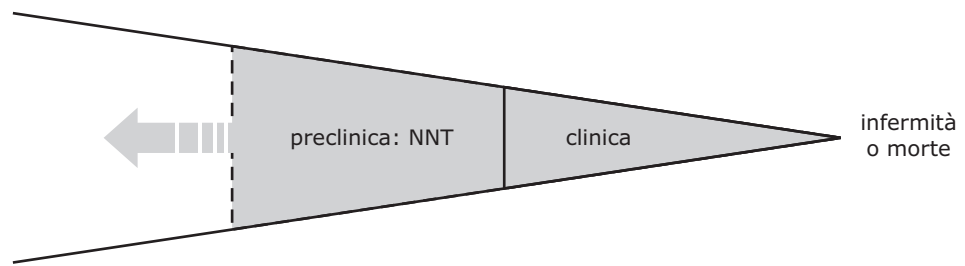


FIGURA 6: Anticipazione della diagnosi e abbassamento della soglia aumentano entrambe l’NNT

Per inciso, la tendenza verso alti NNT rappresenta un mutamento nel rapporto tra curanti e pazienti che non è stato mai sufficientemente messo a fuoco. Per secoli, il “numero da trattare” è stato implicitamente considerato sempre uguale a uno. Il medico dava una cura a un malato per guarire o alleviare i mali di quel malato; punto e basta. E nella percezione generale (anche per la maggioranza dei medici) le cose sembrano stare ancora così, ma non lo sono. Prendiamo il caso del glaucoma. Chi assume farmaci per abbassare la pressione nei bulbi degli occhi ritiene che quell’intervento serva per salvare la sua vista. In realtà, il suo medico (a sua volta non del tutto consapevole di ciò) dovrebbe prescrivere la stessa cura a numerose persone nelle stesse condizioni, per ottenere un miglioramento di salute in una sola.

Ovviamente ancora oggi molti interventi medici hanno un NNT pari o vicino a 1: sono i trattamenti sintomatici e quelli curativi nel senso proprio del termine. Quelli invece con un NNT molto maggiore di 1 si possono genericamente considerare come interventi preventivi o preclinici.

I panel che definiscono le malattie

Un fiume di denaro alimenta e indirizza le attività degli specialisti (raccolti in panel, gruppi, società eccetera) che a livello internazionale stabiliscono le definizioni, i criteri diagnostici, le soglie quantitative e qualitative per malattie, sindromi, fattori di rischio e condizioni varie.

Un esempio di attualità in campo neurologico è la sindrome delle gambe senza riposo (RLS), la cui definizione, adottata internazionalmente nella ricerca, nella pratica e nella valutazione della frequenza del disturbo è frutto di un International Restless Legs Syndrome Study Group, strettamente collegato alla Restless Legs Syndrome Foundation che annovera come gold sponsor (più di 250 mila dollari l’anno) le aziende che producono farmaci per la sindrome.

Le strategie per inculcare nella mente di medici e pazienti che una nuova sindrome è uno “stato di malattia a sé stante, rilevante e frequente” sono ben descritte in letteratura:

- la prima mossa, a livello locale, consiste nel costituire un “advisory board”, nel quale figurino anche opinion leader riconosciuti;
- poi si passa a sviluppare “linee guida di buona pratica”, a diffondere tra i medici una newsletter, ad avviare un programma di “sostegno per i pazienti”, a promuovere associazioni di malati, sino a convincere tutti che la sindrome in questione è una “malattia seria e credibile”.

All’origine di tutto c’è la concettualizzazione di una condizione umana come malattia, e la sua definizione in termini che siano compatibili poi con tutte le attività necessarie per creare il mercato di uno o più blockbuster (farmaci che vendono almeno per un miliardo di dollari l’anno), a partire dalla ricerca clinica.

Campagne di consapevolezza sulle malattie

“Si possono fare molti soldi dicendo alle persone sane che sono malate”. Con questo memorabile incipit si apre un articolo pubblicato sul *British Medical Jo-*

urnal riguardo l'attività del mercato di malattie (disease mongering), la forma più spinta e sottile di medicalizzazione promossa dall'industria della salute. L'azione mirata che ogni singolo elemento del sistema mette in opera per promuovere i propri prodotti e servizi specifici è solo l'ultima parte di una rete articolata di marketing che, partendo da lontano, si propone in generale di amplificare l'importanza (per diffusione, gravità, implicazioni economiche e sociali eccetera) di una malattia con lo scopo di reclutare pazienti, moltiplicare le prestazioni, potenziare le strutture, sviluppare l'attività.

Linguaggio e messaggi

Atene, Grecia, 19 Settembre 2005 – Assemblea Annuale della European Federation of Neurological Societies (EFNS – Federazione Europea delle Società di Neurologia).

"La Sindrome delle Gambe senza Riposo (RLS) è una patologia incredibilmente comune ma sottodiagnosticata, che incide negativamente sulla vita di milioni di persone in tutto il mondo", ha spiegato il Professor Dr. Wolfgang, MD, Oertel, Direttore del Dipartimento di Neurologia, Centro per le Malattie Nervose dell'Università Philipps di Marburgo, Germania.

La sindrome delle gambe senza riposo è una delle patolo-

gie neurologiche più comuni al mondo, ma curabili. Si calcola che ne sia affetta una persona su 10 di età compresa tra i 30 e i 79 anni.

Le persone affette da RLS ritengono spesso che la loro patologia possa avere gravi ripercussioni sulle attività quotidiane e sulla vita nel suo complesso.

"I dati presentati oggi sono molto importanti perché rafforzano le prove a favore dell'effetto benefico di pramipexolo, non soltanto per quanto riguarda il sollievo dai sintomi principali della patologia, ma anche per quanto riguarda il miglioramento della qualità della vita dei pazienti".

Il testo riportato nel box è un comunicato stampa, diffuso nel corso di un recente convegno scientifico e ripreso in vario modo da diversi organi d'informazione. Per la sua tipicità si presta bene a essere usato come esempio da analizzare per comprendere il linguaggio delle campagne di sensibilizzazione sulle malattie e come il messaggio promozionale si articola comunemente.

Comunicati stampa di questo tipo si articolano spesso secondo uno schema dettato dalle regole del marketing e adatto a colpire l'attenzione del lettore.

Dare i numeri

Il punto di partenza è la quantità di persone colpite da una certa malattia o condizione. L'ordine di grandezza è in genere di molti milioni (in Italia, in Europa, nel mondo) e viene citato subito per colpire l'attenzione, ma i dati sono spesso incontrollati e incontrollabili. La maggior parte di questo popolo di infermi ignora il suo male.

Suscitare timori

Dopo aver gonfiato diffusione e frequenza del male, se ne sottolinea la gravità, in termini di effetti negativi su salute, benessere, economia, lavoro, relazioni sociali, eccetera.

Indurre a visite ed esami

Nel 1996 lo slogan di una campagna di sensibilizzazione recitava: «I sintomi abituali dell'epatite sono molto diffusi: aspetto sano, appetito normale, assenza di dolore. Se ti senti bene fai le analisi del sangue». Si avvia così la cascata clinica: esami alterati in persone che si ritenevano sane, assegnazione di una etichetta di malattia, interventi medici, complicazioni, effetti collaterali, altri esami, nuove terapie.

Banalizzare la soluzione

Dopo aver ingigantito i rischi che corre chi nasconde la testa sotto la sabbia, si conclude rassicurando: niente paura, c'è giusto una pillola che risolve tutto.

Attori, sponsor e intermediari

Medici e società scientifiche

I protagonisti delle campagne di sensibilizzazione sono in genere i medici organizzati nelle loro associazioni scientifiche, che svolgono così un ruolo attivo di prevenzione e promozione della salute, anziché limitarsi a quello passivo di curare i già malati. L'atteggiamento non è privo di implicazioni negative: quando i medici prendono l'iniziativa di intervenire (anche solo con l'informazione) su cittadini sani, o che si ritengono tali, dovrebbero disporre di prove certe circa i benefici attesi e l'assenza di possibili danni, per superare l'inevitabile conflitto d'interessi legato all'espansione della propria attività professionale.

Cittadini, pazienti e loro associazioni

Gli strateghi del marketing si sono resi conto che sovvenzionare gli specialisti e i rappresentanti dei malati rende, in termini di sviluppo del business e di reclutamento di nuovi pazienti. Accanto ai medici, in queste campagne vengono spesso schierati anche i pazienti, le cui associazioni assumono la funzione di gruppi di pressione con lo scopo di richiamare una maggiore attenzione sulla specifica malattia di cui soffrono. Anche i rappresentanti dei malati hanno un interesse, personale e d'associazione, a ottenere il riconoscimento della società civile oltre a un impegno anche economico per la patologia di cui sono vittime e paladini. A ciò si aggiungono la loro frequente subalternità culturale ai medici specialisti e la carenza di fonti di informazione indipendenti, col risultato della trasformazione anche di questi soggetti sociali in strumenti della medicalizzazione, più o meno inconsapevoli.

Tra i casi segnalati di attività promozionali condotte da istituzioni apparentemente indipendenti, di cittadini e malati, ma in realtà finanziate dall'industria vi sono, per esempio:

- la campagna a favore della diagnosi precoce della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) condotta in oltre 80 paesi dal "Progetto mondiale GOLD";
- la pressione per una più ampia prescrizione di nuovi farmaci per l'Alzheimer (inibitori dell'acetilcolinesterasi) esercitata dall'Associazione italiana malattia di Alzheimer.

Alcune federazioni di associazioni stanno elaborando raccomandazioni su come gestire i rapporti con l'industria farmaceutica. Un esempio sono le linee guida elaborate dalla britannica Long Term Medical Conditions Alliance, consultabile nel sito dell'organizzazione [www.lmca.org.uk/docs/pharmgds.htm].

Aziende produttrici di farmaci o di altri beni sanitari

Le campagne sanitarie sono programmi complessi e molto costosi e quasi sempre i fondi provengono dall'industria, in particolare farmaceutica. Ciò non sempre è evidente: gli sponsor preferiscono apparire il meno possibile, perché la provenienza dei finanziamenti non diffonda un'ombra di sospetto sui messaggi della campagna. Spesso lo stesso sponsor finanzia diverse iniziative parziali, messe in opera da varie società scientifiche o associazioni laiche, nel quadro di un più vasto piano promozionale della cui complessità gli organizzatori dei singoli eventi non sono consapevoli. In alcune occasioni, soprattutto quando chi paga è una singola azienda, l'investimento si accompagna alla pretesa di raggiungere il richiamo diretto a un preciso prodotto. Più spesso, però, le campagne puntano solo a creare un ambiente culturale genericamente favorevole a diversi prodotti.

In generale le aziende commerciali vedono con tale favore il fatto che i rappresentanti dei pazienti (insieme ai medici specialisti) si attivino per chiedere che "si spenda di più" per una certa malattia o condizione, da intervenire sempre più a monte, spesso favorendo addirittura la nascita di nuove associazioni o la loro fusione in organismi più ampi. Per esempio gli sforzi per costituire un coordinamento internazionale delle associazioni di malati, che dal 1999 si sono concretizzati nella creazione di International Alliance of Patient's Organisations [www.patientsorganisations.org], sono sempre stati finanziati dall'industria farmaceutica, già dalle riunioni preliminari.

Agenzie di pubbliche relazioni

Le compagnie di pubbliche relazioni agendo come intermediari tra gli sponsor (che mettono a disposizione i finanziamenti) e le associazioni di medici e malati (che mettono in gioco la loro autorevolezza e credibilità), frappongono uno schermo tra i contenuti del messaggio e gli interessi commerciali che ne sono la fonte.

Mass media

I mezzi di comunicazione di massa rappresentano la cassa di risonanza di tutte le iniziative promozionali in campo medico. Sono indotti a ciò da una naturale accondiscendenza nei confronti di chi detiene qualunque forma di potere, sia

esso economico, accademico o politico, e dalla concezione trionfalistica e iperbolica della medicina e della tecnologia. Queste stigmate “culturali” spiegano i principali difetti del giornalismo medico, che assai spesso viene meno al dovere di esercitare una lettura critica delle informazioni di cui si occupa.

Ecco i principali vizi correnti dei giornalisti che si occupano di salute:

- limitarsi ai pareri di esperti
- trattare gli specialisti come tuttologi
- confondere la fantasia con i fatti
- farsi ingannare dai numeri
- prendere gli aneddoti come prove
- leggere acriticamente i risultati degli studi
- estrapolare i risultati di uno studio clinico: chi legge può avere caratteristiche ben diverse dai “pazienti medi” analizzati nello studio
- enfatizzare la rilevanza clinica
- confondere fattori di rischio con malattie
- presentare i rischi in modo ingannevole

Strumenti e canali

Poiché le campagne di sensibilizzazione sulle malattie divengono sempre più numerose e frequenti, gli organizzatori sono costretti, per così dire, ad alzare la voce: perché i messaggi raggiungano una vasta platea devono essere trasmessi attraverso una pluralità di mezzi e occasioni, che tendono a coprire spesso tutta la gamma multimediale degli strumenti di comunicazione.

**Giornate,
settimane, mesi,
anni**

Secondo le risorse disponibili, lo sforzo promozionale può essere concentrato in una sola giornata (giornata del morbo di Parkinson, dell'epilessia) o diluito in un arco di tempo maggiore (la settimana del cervello, il mese della salute dentale, l'anno del cuore). Sostituire nel calendario i morbi ai santi è un espediente noto agli esperti di teoria della comunicazione: per i media è più facile riportare come notizie gli eventi puntuali piuttosto che le tendenze di lungo periodo. Una giornata di sensibilizzazione è quindi un pretesto per parlare di una malattia piuttosto che di un'altra.

Visite in piazza

Sempre più spesso chi organizza campagne di sensibilizzazione sulle malattie prevede un tour nelle principali città in cui si propongono ai passanti materiale informativo, consulti e controlli. L'iniziativa mira a indurre cittadini che si ritengono sani a fare visite o esami che altrimenti non avrebbero fatto; si può assimilare a un'attività di screening, però in forma spuria, in quanto manca degli elementi necessari per farne un programma, cioè un insieme coordinato e controllato di azioni, e quindi con tutti gli effetti collaterali noti di uno screening non organizzato. Inoltre si spezza la relazione triangolare (medico di famiglia, paziente, specialista) il cui delicato equilibrio è indispensabile al buon funzionamento e alla sopravvivenza del Servizio Sanitario Nazionale.

Infine dovrebbe esservi una preoccupazione di immagine. Le iniziative in piazza, come molte altre costitutive delle campagne di consapevolezza sulle malattie, introducono un linguaggio promozionale nel rapporto tra medico e paziente e in quello tra istituzioni e cittadini con tutte le conseguenze consumistiche che ne derivano.

**Spot, opuscoli,
manifesti e altri
materiali
informativi**

E' frequente che gli spazi per gli spot o per le inserzioni sui quotidiani, quando c'è di mezzo un problema di salute, venga concesso gratuitamente, magari attraverso il meccanismo di Pubblicità Progresso. Altrettanto facile è la disponibilità di enti come le Poste o le Ferrovie, che possono fornire formidabili strumenti capillari di distribuzione di materiale.

La disponibilità di queste istituzioni si spiega in molti casi con la convinzione, in perfetta buona fede, che si tratti di propagare il verbo della salute contro la malattia. Le finalità di marketing, neanche tanto nascoste, non vengono percepite. Qui si vuole sottolineare come l'ambiguità sulla reale natura commerciale della promozione, camuffata da bene comune, apra spesso le porte a canali di diffusione che dovrebbero essere riservati a iniziative realmente indipendenti e di pubblico interesse.

Gli effetti sulla salute e sulla società. Le possibili contromisure

Aumento dell'incertezza

I difetti che si annidano nella ricerca clinica, la crescente medicalizzazione e gli irrisolti conflitti di interesse nel mondo dell'informazione ampliano l'area di incertezza in cui cadono i giudizi di chi deve valutare il profilo rischio beneficio di una cura o una notizia di salute. Ecco come.

Risultati delle ricerche e reale progresso della conoscenza

Se la ricerca clinica si pone obiettivi minimi solo per dare un piccolo vantaggio commerciale a questo o quel farmaco, lascia senza risposta i quesiti più rilevanti per i malati. Un conto è studiare se un farmaco cambia un valore fisiologico correlato a una malattia, altro è concludere che una cura piuttosto che un'altra è in grado di aumentare la sopravvivenza o la qualità di vita.

Scegliere con cura il campione di uno studio per aumentare la probabilità di successo di una cura abbassa l'applicabilità dei risultati della sperimentazione: una volta estesa la cura nella popolazione generale il farmaco ha un profilo rischio beneficio meno vantaggioso.

Il bagaglio di conoscenze scientifiche aumenta dopo ogni sperimentazione e dovrebbe permettere di ridurre l'incertezza: ma quale peso dare ai risultati di ricerche che si sa che possono essere manipolate per motivi economici?

Diagnosi delle malattie

Una strategia di medicalizzazione aggressiva per rendere malati i sani, attraverso la proposta di screening di massa senza alcuna prova scientifica di efficacia, determina un aumento di diagnosi di questa o quella malattia, senza però che siano chiari i vantaggi di avere una diagnosi precoce.

Se le soglie si alzano o si abbassano a seconda del vantaggio che può trarne l'industria della salute si perde di vista lo scopo per cui si crea una soglia: rendere più vantaggioso possibile il profilo rischio beneficio di un intervento medico sulla popolazione.

Quando sentirsi malati? Far nascere i criteri diagnostici dall'esigenza di vendere una cura (un procinetico se si evacua meno di tre volte alla settimana) e non in funzione di un bisogno di salute, rende incerto il percorso diagnostico e la successiva scelta terapeutica.

Ruolo delle istituzioni scientifiche, associazioni e mass media

Le istituzioni scientifiche e le associazioni di pazienti dovrebbero aiutare le persone a prendere una decisione piuttosto che un'altra in caso di bisogno. Tuttavia, l'attuale contiguità di questi enti con l'interesse dell'industria, che non è necessariamente un maggior beneficio per la salute, genera nel pubblico una sfiducia e un rifiuto generalizzato verso il mondo dell'associazionismo e dell'informazione.

Costi iatrogeni

Per ciascuna filiera di cure, tradizionale o nuova, continuerà ad aumentare la domanda di prestazioni diagnostiche e terapeutiche, nonché il consumo di farmaci e di altri beni e servizi. Inoltre per ogni unità di beneficio non sintomatico ottenibile (una morte o una inabilità o un episodio morboso evitati), continuerà a crescere il numero di persone che devono subire un trattamento (NNT), e quindi il "mercato potenziale" per la corrispondente filiera di cure. Ne consegue che si moltiplicheranno le fonti e le occasioni di danni iatrogeni, già oggi ingenti. Per esempio si stima che negli Stati Uniti si verifichino 2,2 milioni di eventi avversi da farmaci solo nei pazienti ricoverati, con oltre 100 mila morti.

I tassi iatrogeni sono indipendenti dal fatto che gli interventi siano applicati a individui con alta o bassa probabilità di ricavarne un beneficio (vedi figura 3), ragion per cui è prevedibile che nel prossimo futuro, con l'aumento del NNT molte filiere di cure siano destinate ad attraversare il confine oltre al quale i danni iatrogeni superano i vantaggi ottenibili.

Costi sociali

E' facile prevedere che si moltiplicheranno nel prossimo futuro episodi acuti di allarme collettivo come quello suscitato nell'agosto del 2001 dal caso cerivastatina, o quello successivo al ritiro del rofecoxib nell'ottobre del 2004. Il susse-

guirsi di questi “incidenti critici”, e il loro alternarsi alle incalzanti promesse di progressi e successi mirabolanti aggraverà progressivamente una già avvertibile crisi di fiducia del pubblico verso la scienza medica (in particolare la ricerca clinica), la pratica e le istituzioni della medicina ufficiale. Si potrebbe diffondere allora una diffidenza acritica, priva delle virtù salutari che avrebbe invece l'affermarsi di uno scetticismo consapevole e informato.

Costi economici

I consumi di beni e servizi per la salute continueranno a crescere, e con loro la spesa sanitaria. Le ragioni che vengono abitualmente invocate per spiegare l'inarrestabile lievitazione dei costi sono principalmente tre:

- l'invecchiamento della popolazione;
- le caratteristiche organizzative del settore;
- i progressi della tecnologia medica, diagnostica e terapeutica.

Queste spiegazioni, pur essendo reali e consistenti, sono insufficienti.

La percentuale di anziani è in crescita, ma con una dinamica nettamente più lenta rispetto alla crescita dei costi sanitari, che nell'ultimo decennio mostrano un incremento annuo superiore al 3 per cento in tutti i paesi industriali, con punte sino al 5,5 per cento (Irlanda).

Per quanto riguarda la retribuzione del personale, è vero che assorbe da sola circa due terzi dei costi ospedalieri, ma tende a rimanere stabile nel tempo in rapporto alla spesa totale.

Il fattore di gran lunga più importante è perciò l'innovazione tecnologica. Quando una nuova tecnologia (un farmaco, un esame, un intervento chirurgico) più efficace, o comunque migliorativa per qualche aspetto, si rende disponibile e viene adottata, ovviamente costa più cara rispetto a quelle in uso, e fa aumentare i costi del trattamento. Tuttavia il più delle volte la prova di una reale superiorità è fragile o manca completamente. In alcuni casi l'assenza di risultati grossolanamente tangibili assume dimensioni sconcertanti, come nell'esempio illustrato dalla **figura 7**.

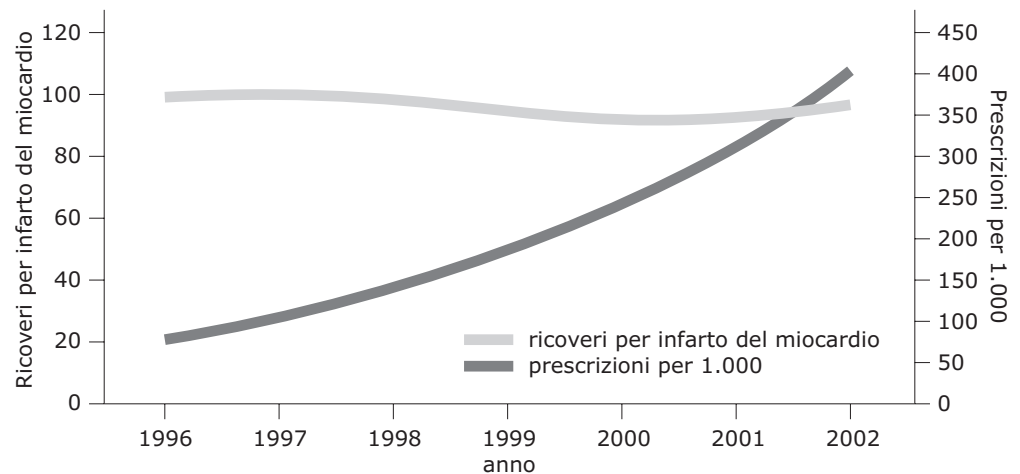


FIGURA 7: Prescrizione di statine e tasso di infarti

Se ne può dedurre che senza i processi che conducono all'aumento del numero necessario da trattare (NNT) come misura del “mercato potenziale” (e quindi a una più diffusa applicazione delle tecnologie nuove e vecchie), la semplice introduzione di nuovi prodotti e strumenti non determinerebbe una crescita dei costi così sostenuta. Si può aggiungere, però, che il flusso continuo delle innovazioni concorre spontaneamente con gli altri fattori a favorire l'incremento del NNT. Gli strumenti diagnostici più sensibili contribuiscono ad anticipare la diagnosi e a individuare una maggior numero di condizioni patologiche o pseudopatologiche, mentre terapie più efficaci o più sicure rappresentano spesso la spinta per decidere un abbassamento della soglia, o in qualche caso la definizione di

nuove entità nosologiche: in entrambi i casi ne consegue un “ciclo di intervento crescente” (vedi **figura 4**).

Infine bisogna considerare che se si riuscisse davvero a contenere i costi sanitari, si metterebbe in difficoltà l'industria della salute con tutte le implicite ricadute in termini di occupazione e ricchezza. Gli amministratori del sistema sanitario sono fortemente contigui al mondo politico, la cui sensibilità alle istanze di un settore economico è direttamente proporzionale alla sua portata. E' questo probabilmente il motivo più profondo per cui i tentativi di contenimento dell'inflazione medica (controllo dei prezzi, sistemi di pagamento e di rimborso, ritardi e limiti nella introduzione di novità, liste d'attesa eccetera) sono deboli e solo temporaneamente efficaci.

Sostenibilità sociale

La tesi che una crescita indefinita non sia sostenibile viene spesso giustificata con l'affermazione che “le risorse sono comunque limitate” e che quindi sarà gioco forza, prima o poi, razionarle. In realtà non sembrano esserci limiti teorici alla continua dilatazione dei consumi sanitari, o del loro rapporto con il prodotto interno lordo, rapporto che ha raggiunto il 15 per cento negli Stati Uniti (**figura 8**).

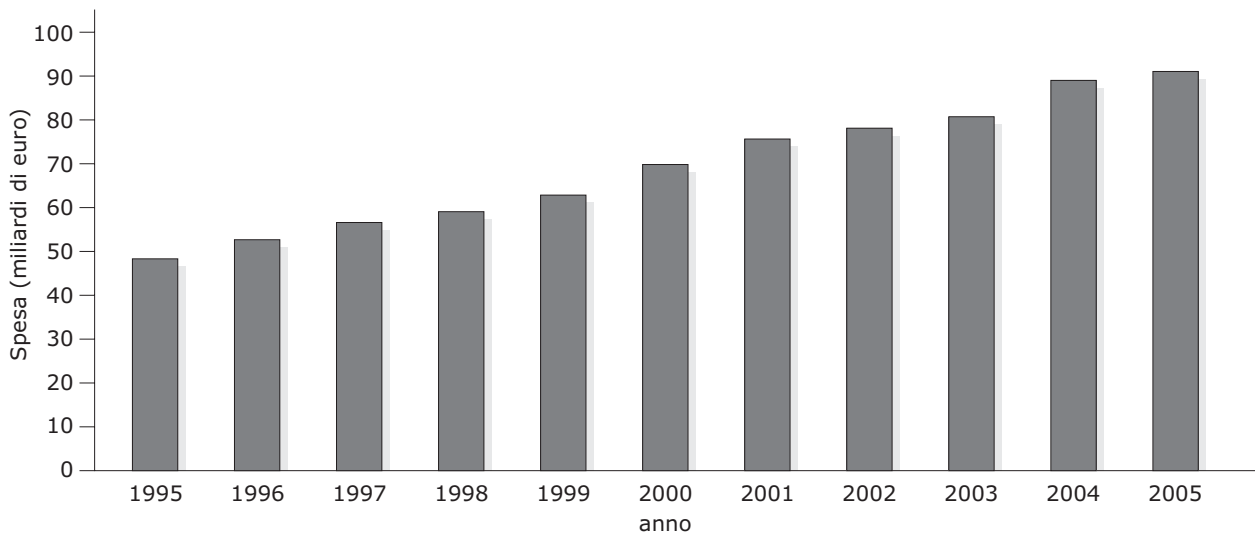


FIGURA 8: L'inarrestabile crescita dei costi SSN (Relazioni sulla situazione economica del paese e Dpef 2005-2008)

Si pone la questione di come finanziare questa crescita. A parte il pagamento diretto da parte dei cittadini, vi sono tre fonti principali di finanziamento della spesa sanitaria, che nei vari paesi si mescolano in diverse proporzioni:

- prelievi fiscali;
- contributi previdenziali;
- premi assicurativi.

Questa formula di finanziamento della sanità si può definire “assicurativa” in quanto si ritiene implicitamente che sia nata per assicurare anche alle fasce più indigenti della popolazione l'accesso a beni e servizi essenziali. Le condizioni necessarie per la sostenibilità di un sistema “assicurativo” sono le seguenti:

- che l'evento assicurato sia relativamente poco frequente;
- che sia facilmente determinabile il diritto alla prestazione;
- che la prestazione non dia luogo a costi indefiniti.

Le transizioni epidemiologica e demografica, con la comparsa di consumatori cronici e prevalenti di cure mediche, mentre da un lato hanno consentito la nascita dell'industria della salute, dall'altro hanno progressivamente eroso l'equilibrio finanziario del sistema assicurativo, nonostante il suo progressivo allargamento a basi contributive sempre più ampie, soprattutto in Europa. Con l'aumento del numero necessario da trattare (NNT) il rischio assicurato tende ad

avvicinarsi a 1 (100 per cento), cioè a trasformare le prestazioni sanitarie, un tempo sporadiche e limitate nel tempo, in consumi sempre più generalizzati, anticipati nel tempo e di lunga durata.

Cultura professionale e funzione critica

Si cominciano ad avvertire alcuni segnali di insofferenza al mercato delle malattie. Per quanto riguarda i medici, un risveglio della cultura professionale ed etica si manifesta tanto più facilmente quanto minore è il conflitto intrinseco tra l'obbligo di agire nell'interesse del paziente e altri interessi: non a caso, sono soprattutto i medici di famiglia che si esprimono in maniera critica nei confronti degli eccessi e dell'invadenza della medicina. La ragione di questo atteggiamento è duplice: da una parte c'è l'impostazione centrata sul paziente e sui suoi bisogni complessivi, piuttosto che sulla singola malattia (come avviene per lo specialista); in secondo luogo, il medico di famiglia non riceve incentivi economici o di carriera in proporzione alla quantità delle sue prestazioni, anzi, è premiato dal fatto che i suoi assistiti siano sani e si considerino tali. E si trova a essere quindi naturalmente estraneo, se non ostile, agli approcci più aggressivi e invadenti.

La società civile: resistenza esistenziale e informazione

Si sta manifestando una forma di resistenza che si potrebbe definire "esistenziale", collegata a un generico senso di saturazione da parte dei cittadini, che si sentono chiamati, pur sentendosi bene, a considerarsi bisognosi di cure per un numero crescente di malattie o rischi. Ogni nuovo abbassamento della soglia o anticipazione della diagnosi, in realtà, produce anche una riduzione della frazione di popolazione che accetta di essere reclutata in tutto il ciclo di intervento successivo. Per esempio, la recente riduzione dei valori di pressione arteriosa che dovrebbero essere raggiunti con il trattamento ha comportato che i pazienti ben "controllati" sono oggi solo un terzo dei trattati, anziché la metà come erano in precedenza.

Un ruolo critico ben diverso potrebbe essere svolto dai media e dalle associazioni di cittadini e di pazienti, qualora non fossero succubi culturalmente e materialmente rispetto agli interessi dell'industria; basti pensare a organizzazioni di consumatori come l'americana Public Citizen e alla informazione che produce a proposito di farmaci. Purtroppo, pur essendoci la possibilità che anche in Italia alcune associazioni indipendenti evolvano verso una maggior incisività anche nel campo della salute, si deve prevedere che questo tipo di informazione sia destinata nel prossimo futuro a restare minoritaria rispetto a quella prodotta o influenzata dall'industria. Lo stesso si può dire per i mass media e per l'editoria specializzata, anche se un'analisi dettagliata delle pur interessanti esperienze nazionali e internazionali di fonti critiche esula da questo saggio.

Bibliografia di approfondimento

- Dirindin N, Vineis P. In buona salute. Torino: Einaudi, 2004.
- Bobbio N et al. EBM: conflitti di interessi e trucchi del mestiere. In: Liberati L. Etica, conoscenza e sanità. Evidence-based medicine fra ragione e passione. Roma: Pensiero scientifico, 2005.
- Moynihan R et al., Farmaci che ammalano e case farmaceutiche che ci trasformano in pazienti. Bologna: Nuovi Mondi Media, 2005.
- Law J. Big Pharma. Torino: Einaudi, 2006.

