

EDITORIALE

Nasce prima il farmaco o la malattia?

Chi non va di corpo spontaneamente almeno tre volte la settimana da oltre sei mesi è affetto da stitichezza cronica. Chi l'ha detto? È una delle definizioni che vanno sotto il nome di "criteri di Roma" e che sono opera di vari team di esperti; costoro si riuniscono periodicamente nella città eterna per inquadrare i disturbi funzionali dell'intestino e hanno descritto sinora 21 entità nosologiche su cinque diverse regioni anatomiche del tratto gastroenterico.

La rilevanza di questa impresa si può apprezzare, per esempio, sulla base di uno studio appena pubblicato. Un trial randomizzato e controllato a doppio cieco con placebo ha appurato che il tegaserod (agonista dei recettori della serotonina-4, in commercio negli USA) produce una evacuazione spontanea in più ogni due settimane in chi soffre di stitichezza cronica, al costo di circa 100 \$ per "evento" aggiuntivo. Sulla base di evidenze come questa verrà presto approvato anche in Europa.

Chi sorride, si ricreda. Questo farmaco è un blockbuster, che dovrebbe rendere 1 miliardo di dollari di fatturato l'anno al produttore. Con queste prospettive di mercato, si spiega la generosità con cui molte case farmaceutiche hanno finanziato sin dalla fine degli anni Ottanta i gruppi di specialisti che si riunivano a Roma, come pure le associazioni di pazienti che si sono andate costituendo per condurre azioni di lobby, sino a federarsi nell'International Foundation for Functional Gastrointestinal Disorders, i cui fondi derivano per più del 90% dall'industria.

È un fiume di denaro che da quasi venti anni alimenta e indirizza le attività degli specialisti che stabiliscono le definizioni e gli standard, dei medici che devono applicarli e dei pazienti che promuovono la consapevolezza sui disturbi dell'alvo e sulla loro importanza.

La ricompensa per alcuni degli investitori sembrava già a portata di mano nel 2000, quando la Food and Drug Administration approvò l'alosetron, un farmaco indicato per la sindrome dell'intestino irritabile a prevalenza diarroica. Ma pochi mesi dopo il prodotto venne prima ritirato, per la segnalazione di gravi effetti collaterali tra cui alcuni casi di grave colite

ischemica, e poi riammesso in commercio con severe restrizioni. Ora la storia si ripete, perché anche il tegaserod, indicato invece per la forma a prevalente stitichezza, è bersagliato dalla segnalazione di importanti effetti avversi, tra cui grave diarrea e ischemia.

Strategie per un blockbuster

Intanto, sin dal 2002 sul British Medical Journal erano comparse rivelazioni, tratte da documenti riservati di agenzie di comunicazione, sulle strategie utilizzate dai produttori di farmaci per inculcare nella mente dei medici e dei pazienti la sindrome dell'intestino irritabile "come uno stato di malattia a sé stante e rilevante" e "come una patologia frequente e riconosciuta".

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", sino a convincere tutti che la sindrome dell'intestino irritabile è una "malattia seria e credibile".

Riviste specializzate come Pharmaceutical Marketing spiegano che questa strategia è la più adatta per preparare le condizioni necessarie alla creazione di un blockbuster (una molecola capace di creare ricavi per oltre un miliardo di dollari l'anno), obiettivo cui i colossi del farmaco non possono rinunciare, pena la perdita di posizioni. Si tratta propriamente di "vendere" innanzitutto una malattia (*disease mongering* è il crudo termine anglosassone), per creare un mercato potenziale sufficientemente ampio ai prodotti che verranno in seguito lanciati.

Nella vicenda della sindrome dell'intestino irritabile ciò è stato realizzato con il percorso dei "criteri di Roma", in altri contesti si è provveduto all'inserimento di una nuova entità e della sua definizione in repertori come il Diagnostic and Statistical Manual o l'International Classification of Disease. In tutti i casi è necessaria un'azione coordinata sui panel di esperti e sugli opinion leader del settore, che infatti risultano avere legami

molto stretti con le industrie interessate in un'alta percentuale dei casi.

Si arriva così a riformulare diverse esperienze esistenziali in termini funzionali a progetti di marketing, come è stato ben analizzato nel già citato articolo del *British Medical Journal*, da cui si riportano alcune trasformazioni dimostrative.

- La calvizie: da inconveniente ordinario a problema medico.
- La fobia sociale: da malessere sociale o personale a disturbo psichico.
- La disfunzione erettile: da difficoltà occasionale a patologia frequente e diffusa.
- I disturbi dell'alvo: da fastidi leggeri a sintomi di malattie gravi.
- La rarefazione dell'osso: da fattore di rischio a malattia.

Da problema a malattia

Sono molti gli esempi di farmaci in cerca di malattia, come personaggi pirandelliani.

Il meccanismo è ormai ben oliato e non comporta che una entità nosologica venga inventata di sana pianta. Anzi, la cosa fila meglio se si parte da un problema reale, ma lo si ridefinisce opportunamente. L'osteoporosi è un processo fisiologico legato all'età, e rappresenta realmente uno dei tanti fattori di rischio di fratture. La si reinterpreta prima come malattia e se ne dà poi una definizione su base strumentale che conferisce alla diagnosi un elemento di obiettività, stabilendo una soglia quantitativa necessariamente arbitraria. In questo modo risulta facile raggiungere tre obiettivi, tutti importanti per il mercato:


- si riconduce la prevenzione delle fratture (vero obiettivo di salute) al solo rinsaldamento delle ossa;
- si riduce la molteplicità di possibili interventi per rendere salde le ossa ai soli farmaci;
- si aumenta il numero di soggetti da trattare per scongiurare una singola frattura.

Questo ultimo elemento, che costituisce una misura del "mercato potenziale", può essere poi ciclicamente incrementato attraverso proposte di riduzione della soglia oltre la quale si ritiene indicato il trattamento. Poiché la funzione di rischio è in genere di tipo continuo, è sempre possibile formulare due affermazioni comunque vere:

- esiste un rischio anche sotto la soglia;
- anche se questo rischio è minore, riguarda un più alto numero di casi che si potrebbero prevenire.

Un esempio importante in cui fattori di rischio sono stati concettualizzati come malattie, e poi definiti sulla base di soglie quantitative, che vengono periodicamente rivedute al ribasso sulla base delle affermazioni suddette, è quello degli incidenti cardiovascolari: per colesterolo, pressione arteriosa e glicemia negli ultimi venti anni sono stati proposti numerosi livelli di intervento, capaci di coinvolgere di volta in volta popolazioni da trattare sempre più ampie.

Anche per questi processi di definizione "quantitativa" di malattie, l'intervento dell'industria è stato costante e capillare.

I sociologi e gli antropologi sono arrivati negli ultimi decenni a dimostrare che i concetti di malattia e le relative definizioni sono costrutti sociali, e come tali storicamente ed etnicamente variabili; si assiste però oggi al fenomeno inedito della costruzione industriale della malattia, in genere su scala globale e con finalità commerciali. 

Bibliografia

- 1 Rome II: diagnostic criteria for the functional gastrointestinal disorders. www.romecriteria.org/history.htm
- 2 Kamm MA, Muller-Lissner S, Talley NJ, et al. Tegaserod for the treatment of chronic constipation: a randomized, double blind, placebo controlled multinational study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 362-72.
- 3 Kassirer JP. On the take. How medicine's complicity with big business can endanger your health. Oxford: University Press; 2005: 95-6.
- 4 Woollorton E. Tegaserod (Zelnorm) for irritable bowel syndrome: reports of serious diarrhea and intestinal ischemia. *CMAJ* 2004; 170: 1908.
- 5 Moynihan R, Heath I, Henry D. Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. *BMJ* 2002; 324: 886-90.
- 6 Cook J. Practical guide to medical education. *Pharmaceutical Marketing* 2001; 6: 14-22.
- 7 Tombesi M. La prevenzione nella pratica clinica. Torino: UTET, in press.
- 8 Chobanian A, Bakris GL, Black HL, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
- 9 Grundy SM. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227. <http://hin.nhlbi.nih.gov/ncep.htm>
- 10 Good B. *Medicine, rationality and experience*. Cambridge: University Press; 1994: 52-62.