

## Chi dovrebbe definire le malattie? (1)

Chi stabilisce i confini tra ciò che è da considerare normale, a rischio o patologico? E come avviene questo delicato processo? Ray Moynihan, giornalista e docente universitario australiano che si occupa da anni di questi temi, analizza la situazione sulle pagine del *British Medical Journal (BMJ)* e si chiede come sostituire le attuali commissioni di esperti pieni di conflitti di interessi, che definiscono le malattie (1).

La nostra propensione a prevenire le malattie e la morte precoce - dice Moynihan - sta portando a ridefinire sempre più persone sane come malate e a prescrivere loro dei farmaci che dovranno prendere per tutta la vita per ridurre i rischi. Secondo una recente analisi, le definizioni di malattia si sono talmente allargate che quasi tutta la popolazione adulta più anziana viene ora classificata come affetta da almeno una malattia cronica.

Allargare così tanto i limiti per definire una persona malata e abbassare di pari passo le soglie per il trattamento, finisce per esporre persone con problemi lievi o rischi modesti, ai danni e ai costi di trattamenti di poco o nessun beneficio. Inoltre è diventato chiaro che molti membri delle commissioni che hanno preso queste decisioni, hanno legami finanziari diretti con le ditte che traggono benefici da questa estensione. Secondo Moynihan, sta crescendo la preoccupazione che i medici stiano iper-diagnosticando milioni di persone che, fino a poco tempo fa, venivano considerate sane. Voci autorevoli si domandano se non sia venuto il tempo che la società in generale abbia un ruolo più diretto nel decidere chi realmente meriti di essere etichettato come malato e alcuni chiedono un rinnovamento importante del modo di definire le malattie.

### **Le commissioni con conflitti allargano i confini delle malattie e abbassano le soglie per il trattamento**

Moynihan riferisce che tra i 12 membri della commissione che ha creato la discutibile categoria diagnostica della “pre-ipertensione” nel 2003, 11 ricevevano denaro dalle compagnie, e metà di loro ha dichiarato ampi legami con più di 10 ditte a testa. C'è chi ha posizioni critiche e rifiuta la definizione di pre-ipertensione (2), ritenendola una pseudo-sindrome dannosa che aumenta il mercato delle compagnie farmaceutiche. E alcuni hanno fatto presente che questa diagnosi farebbe classificare come malati quasi il 60% della popolazione adulta degli USA.

Anche 11 dei 12 autori del documento del 2009 sul diabete di tipo 2, avevano pesanti conflitti di interesse; lavoravano infatti come consulenti, relatori o ricercatori per una media di nove compagnie ciascuno. Questa commissione ha sostenuto l'abbassamento dei limiti della glicemia e ha difeso esplicitamente l'uso del rosiglitazone, ritirato poi dal mercato dall'Agenzia del farmaco europea perché creava pericoli per la salute. Sulla disfunzione sessuale i conflitti di interesse hanno raggiunto livelli assurdi: i dipendenti della compagnia farmaceutica hanno progettato insieme a consulenti pagati, gli strumenti diagnostici per identificare e poi medicalizzare milioni di donne con un disturbo di “basso desiderio” che forse non esiste neppure (3).

Uno degli esempi più noti di commissioni con conflitti di interesse che hanno ampliato le definizioni di malattia - continua Moynihan - riguarda il *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM, Manuale di diagnostica e statistica delle malattie mentali)*. Il 56% dei membri della commissione che ha prodotto la quarta edizione del Manuale, aveva legami economici con le industrie farmaceutiche, e per alcune sottocommissioni - come quelle sui disturbi dell'umore - la percentuale saliva al 100%. Sebbene le nuove indicazioni dell'Associazione psichiatrica americana mirassero a ridurre i conflitti di interesse, la percentuale di persone con

relazioni finanziarie con le compagnie farmaceutiche nella commissione che sta producendo la quinta edizione, è esattamente la stessa: 56%.

Allen Frances, lo psichiatra che ha coordinato la quarta edizione (il DSM-IV), afferma in modo categorico che si deve togliere questa attività all'Associazione psichiatrica americana. Secondo lui la IV edizione ha inconsapevolmente contribuito a un'esplosione di diagnosi non necessarie nel campo del deficit di attenzione, dell'autismo e del disturbo bipolare. E sottolinea un aspetto importante, spesso non considerato o sottovalutato: oltre ai legami finanziari, anche i conflitti intellettuali possono avere un grande peso. Ad esempio i ricercatori - spiega Frances - potrebbero aver fatto inconsapevolmente pressione per un maggior riconoscimento delle loro malattie "preferite". Non è detto che dietro alle decisioni che portano vantaggi all'industria, ci sia necessariamente la spinta di quest'ultima. Frances teme che l'imminente DSM-V possa scatenare nuove "epidemie di falsi positivi" (falsi malati) e che esperienze comuni come abboffarsi di cibo o avere crisi di irascibilità, possano essere scambiate erroneamente per sintomi di nuove malattie. Secondo lui gli esperti non sopportano l'idea di perdere potenziali pazienti e non sono in grado di valutare i rischi e i benefici della creazione di nuove malattie o dell'ampliamento delle vecchie. "Questo tipo di lavoro non dovrebbe più essere fatto da nessuna associazione professionale. E' necessario un nuovo modo per definire le malattie", conclude Frances.

### **Nuove commissioni libere da conflitti di interesse**

Uno degli argomenti più forti usati per continuare a tenere persone con conflitti di interesse in commissioni influenti, è che sia quasi impossibile trovare esperti autorevoli che non svolgano attività pagate dall'industria di farmaci o strumentazioni mediche. Ma un recente cambiamento delle politiche della FDA ha reso questo argomento molto traballante. Dal 2008 nuove linee guida severe hanno fortemente scoraggiato i medici con importanti conflitti di interesse a prendere parte alle commissioni che decidono l'approvazione dei farmaci.

"E' solo pigrizia, perché è molto più facile trovare un esperto con conflitti di interesse", afferma Sidney Wolfe, membro di una delle commissioni istituite di recente e direttore del gruppo di ricerca sulla salute dell'associazione Public Citizen di Washington, che da tempo fa pressione per questa operazione di "pulizia". E' da sottolineare il fatto che anche il rapporto del 2009 dell'Institute of Medicine - considerato una pietra miliare - ha raccomandato di escludere le persone con conflitti di interesse dalle commissioni che scrivono linee guida. Wolfe ritiene che le stesse regole dovrebbero essere applicate alle commissioni che definiscono le malattie e indicano le soglie per il trattamento.

"La posta in gioco è molto alta in termini di salute pubblica" ha detto Wolfe al *BMJ*, perché le attuali commissioni "stanno costantemente allargando il numero di persone definite come malate, reclutando milioni di persone per trattamenti farmacologici che forse non daranno loro benefici". Wolfe, un giovanile 73enne, cita l'esempio del colesterolo. Persone in buona salute come lui hanno livelli di lipidi definiti come "sovra-ottimali", cosa che potrebbe indurre qualche medico a prescrivere, in modo non necessario, farmaci per abbassare il colesterolo. Le soglie per il trattamento sono diventate così basse che per alcuni farmaci è necessario trattare un centinaio di persone a basso rischio di future malattie, per evitare che uno soltanto tra loro abbia un evento negativo.

Il National Institute of Health (NIH) degli USA, epicentro del progetto globale biomedico, vanta anche le politiche più severe sui conflitti di interesse per le commissioni che definiscono le linee di demarcazione tra salute e malattia. "Noi non gestiamo il conflitto di interessi in queste commissioni - dice Barry Kramer, fino a poco tempo fa manager di alto livello al NIH - "semplicemente li evitiamo". Non solo è proibito agli esperti con legami finanziari far parte delle commissioni del NIH sullo "stato dell'arte" (*state-of-the-science*) o di consenso, ma vengono esclusi anche i ricercatori che hanno un'opinione dichiarata su una questione che viene presa in considerazione. I conflitti di interesse intellettuali possono essere ugualmente potenti", ha detto Kramer al *BMJ*.

Un esempio recente di questo modello in azione è stata la conferenza del 2009 sullo “stato dell’arte” per la diagnosi e il trattamento del carcinoma duttale in situ della mammella, una condizione spesso trattata aggressivamente. I 14 membri della commissione - che comprendeva rappresentanti degli infermieri, degli operatori dei servizi sociali e della salute pubblica insieme a chirurghi, radiologi e oncologi – hanno insistito tenacemente perché fosse cambiato il nome della malattia, togliendo il termine carcinoma che produce ansia, vista la natura non invasiva del carcinoma duttale in situ e la sua prognosi favorevole. Il gruppo ha anche sottolineato la necessità di identificare meglio le donne nelle quali le anomalie tissutali non evolvono in cancro del seno, per evitare di esporle al rischio di effetti collaterali di trattamenti non necessari come il tamoxifene e la radioterapia. “Per entrambi è provato che possono provocare il cancro”, ha detto Kramer, attualmente a contratto presso il National Cancer Institute e redattore della rivista sul cancro *JNCI*. “Ritengo che questa sia la *corte suprema* della medicina”, ha detto riferendosi alle commissioni che escludono rigorosamente le persone con conflitti “e i *giudici* vengono scelti per loro autorevolezza sull’argomento e per la loro capacità di valutare le prove”.

Questo modello severo è sostenuto dall’altra parte dell’Atlantico da Sir Michael Rawlins, presidente del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Riguardo alla più ampia questione del rischio di iper-medicalizzazione, Rawlins ha detto al *BMJ* che non pensa che i confini della malattia siano inappropriatamente allargati, ma concorda sul fatto che le commissioni che definiscono le malattie o i confini per il trattamento, dovrebbero essere il più possibile libere da conflitti sia finanziari che intellettuali.

### **Commissioni con ampia rappresentazione, basate sulle prove**

Il National Institute of Health richiede anche che le commissioni siano più ampiamente rappresentative e non comprendano solo membri di una particolare sottospecialità. Come regola generale, insieme a clinici e ricercatori, le commissioni dovrebbero comprendere biostatistici, epidemiologi, professionisti non sanitari, e persone che rappresentino il più ampio interesse pubblico. Ed è cruciale l’aggiunta di un economista sanitario, per valutare il rapporto costo efficacia del cambiamento delle categorie diagnostiche.

Data l’evidenza crescente dei determinanti sociali e ambientali della salute e della malattia, forse i membri delle nuove commissioni dovrebbero essere ulteriormente ampliati. A questo proposito Moynihan si chiede se la miriade di commissioni focalizzate in modo frammentato sul trattamento di end point surrogati\* come la pressione sanguigna o i lipidi, non possano essere comprese in una nuova ampia commissione che prenda in considerazione misure multiple, per combattere le malattie cardiovascolari in modo più olistico. Una commissione che comprenda, ad esempio, rappresentanti del mondo dei trasporti, della progettazione edilizia, e del controllo degli alimenti insieme ai medici e altri. Fran Baum, professore di sanità pubblica alla Flinders University in Australia e membro della commissione sui determinanti sociali della salute dell’Organizzazione mondiale della sanità, dice che l’idea di una commissione che metta insieme un approccio clinico e sociale, è fattibile. “Sarebbe bello avere uno scambio di idee”, ha detto al *BMJ*, “ma sarebbe necessario che ciò accadesse in un contesto di politiche governative meno dominate dalla medicina clinica e più interessate a occuparsi di determinanti sociali”.

---

\* Gli *end point surrogati* sono esiti (risultati) che vengono spesso usati negli studi come “sostituti” degli *end point* (esiti, risultati) *veri*. Ad esempio la diminuzione del colesterolo nel sangue è un *end point surrogato* mentre l’*end point vero* (l’esito che interessa) è la diminuzione della frequenza di infarto. Per approfondire [http://www.agenziafarmaco.gov.it/wscs\\_render\\_attachment\\_by\\_id/111.70768.11504502195921e27.pdf?id=111.70773.1150450219705](http://www.agenziafarmaco.gov.it/wscs_render_attachment_by_id/111.70768.11504502195921e27.pdf?id=111.70773.1150450219705)

Qualunque sia la composizione di nuove commissioni più indipendenti e ampiamente rappresentative, tutti sono d'accordo sulla necessità che le decisioni vengano prese in base alle migliori evidenze prodotte dalle revisioni sistematiche, come quelle della Cochrane Collaboration. Ma i gruppi come la Cochrane hanno finora focalizzato le loro revisioni molto più sugli interventi piuttosto che sulla valutazione delle diverse forme di evidenza usate per prendere decisioni riguardo alla definizione o alla diagnosi delle malattie. Con il risultato che le affermazioni riguardo alla natura o all'estensione delle condizioni mediche, vengono raramente sottoposte allo stesso esame critico degli studi sulle loro cure.

Jeremy Grimshaw, co-presidente del gruppo dirigente della Cochrane Collaboration, dice che un problema chiave è la mancanza di un gold standard (standard di riferimento ottimale) "rispetto al quale giudicare le diverse affermazioni su come definire le malattie". Il problema è ulteriormente complicato dal fatto che il giudizio riguardo a cosa costituisca sufficiente disagio o rischio per giustificare una definizione di "caso" (*case-ness*) e cosa sia da considerare normale, è altamente soggettivo. Nonostante le complessità, Grimshaw apprezza l'idea di nuove commissioni di cittadini che esprimano queste valutazioni, cittadini resi competenti e informati delle evidenze derivate dalle revisioni di gruppi come la Cochrane Collaboration.

Forse uno dei problemi più controversi è se il processo di definizione delle malattie sia da considerare così importante da richiedere una maggiore supervisione regolatoria, invece del sistema autoregolato e non ben definito che esiste ora. Mentre le commissioni del NIH degli USA seguono un modello severo, molti gruppi nel mondo che decidono chi è normale e chi no, sono semplicemente società professionali interessate a se stesse, le cui commissioni sono piene di conflitti. "Le nuove diagnosi sono pericolose come i nuovi farmaci", dice Allen Frances. "Abbiamo delle procedure incredibilmente casuali per definire la natura delle malattie, che possono portare a trattare decine di milioni di persone con farmaci di cui non hanno bisogno e che possono danneggiarli". Frances si chiede se le agenzie regolatorie dovrebbero avere un ruolo maggiore di supervisione delle nuove commissioni e riferisce che sta sviluppando delle proposte al riguardo nel suo futuro libro.

### **La medicalizzazione e i suoi malumori**

Intanto la medicalizzazione e i suoi malumori continuano, dice Moynihan. Una delle ultime controversie è il diabete in gravidanza, cioè l'aumento della glicemia nelle donne gravide. Una revisione della definizione effettuata nel 2010 da una commissione internazionale di società professionali, ha drammaticamente abbassato i limiti per la diagnosi provocando più di un raddoppio delle donne classificate in questa condizione; quasi il 20% di tutte le gravide. Mentre la definizione è già stata adottata in numerose giurisdizioni, nella letteratura medica sono state espresse serie preoccupazioni che il test di screening proposto abbia scarsa riproducibilità per i casi lievi, che l'evidenza di benefici per le donne diagnosticate sia debole e che la grandezza del beneficio, nel migliore dei casi, sia modesto. Il rapporto della commissione sostiene che la definizione allargata ridurrà i problemi di salute, compresa la nascita di bambini "grandi per l'età gestazionale" ma ammette che alcune raccomandazioni sono basate su opinioni perché non sono ancora disponibili buone evidenze e che la loro nuova definizione allargata "aumenterà in modo sostanziale la frequenza di disordini iperglicemici in gravidanza". Secondo i critici, si sta invece costruendo un altro caso di iper-medicalizzazione con il rischio che milioni di donne vengano etichettate inutilmente e si sprechino grandi risorse.

Dopo questa dettagliata e preoccupante analisi, Moynihan fa presente l'urgenza di progettare un nuovo accordo per definire le malattie. Non si può che concordare con lui.

Traduzione libera e commentata di  
Luisella Grandori  
Pediatra, Modena

**Riferimenti:**

- 1) Moynihan R. A new deal on disease definition. *BMJ* 2011;342:d2548.
- 2) Moynihan R. Who benefits from treating prehypertension? *BMJ* 2010; 341:c4442. In italiano:  
[http://www.nograziopagoio.it/A%20chi%20giova%20curare%20la%20preipertensione\\_Moynihan%20BMJ\\_Luisella.pdf](http://www.nograziopagoio.it/A%20chi%20giova%20curare%20la%20preipertensione_Moynihan%20BMJ_Luisella.pdf)
- 3) Moynihan R, Mintzes B. Sex, lies, and pharmaceuticals: how drug companies plan to profit from female sexual dysfunction. D&M Publishers Incorporate. GreyStone Books, 2010.