

Psichiatri, bambini e ruolo dell'industria farmaceutica.

Quando Anya Bailey ha sviluppato un disturbo alimentare dopo il suo dodicesimo compleanno, sua madre la ha condotta da uno psichiatra dell'università del Minnesota che ha prescritto un potente farmaco antipsicotico chiamato Risperdal. Creato per la schizofrenia, il Risperdal non è approvato per trattare disturbi alimentari, ma l'aumento di appetito costituisca un effetto collaterale diffuso di questo farmaco, e i dottori sono liberi di prescrivere farmaci se vedono che funzionano per un certo uso (modalità "off-label", ndr). Anya ha acquistato peso, ma nel giro di due anni ha sviluppato un ganglio inabilitante alla schiena. Ora gli sono praticate con regolarità iniezioni di Botox per ridistendere i suoi muscoli dorsali. Spesso, si sveglia gridando dal dolore.

Isabella Bailey, la madre di Anya, dice che lei non aveva idea che sua figlia potesse essere particolarmente sensibile agli effetti collaterali del Risperdal. Non sapeva nemmeno che il Risperdal e altre simili medicine non fossero a quel tempo approvate per l'uso pediatrico, o che gli esperimenti clinici spesso citati per giustificare l'uso di questi farmaci fossero basati su un numero di bambini ridotto al punto da contare conclusivamente otto bambini che assumevano il farmaco.

La signora Bailey afferma che fu altrettanto sorprendente apprendere che gli psichiatri universitari che avevano in cura Anya avessero ricevuto denaro per consulenze dalla Johnson & Johnson, che produce il Risperdal. I medici, inclusi quelli di Anya Bailey, sostengono però che i pagamenti ricevuti dalle compagnie farmaceutiche non influenzano le loro decisioni circa le prescrizioni ai pazienti.

L'intersezione fra denaro e medicina, ed i suoi effetti sul benessere dei pazienti, è divenuto uno dei temi più controversi e dibattuti nel contesto della sanità. In nessun altro contesto ciò è tanto vero come nella psichiatria, dove i crescenti pagamenti che i dottori ricevono coincidono con un crescente uso pediatrico di una classe relativamente nuova di farmaci nota come antipsicotici atipici.

Queste medicine ai vertici delle classifiche di vendita, tra cui Risperdal, Seroquel, Zyprexa, Abilify e Geodon, sono ora prescritte a più di mezzo milione di bambini negli Stati Uniti per aiutare i genitori a gestire i problemi comportamentali nonostante i rischi gravi e la pressoché totale assenza di approvazione per uso pediatrico.

Un'analisi del New York Times sui dati del Minnesota, il solo Stato USA che richiede registrazioni pubbliche di tutti i corrispettivi marketing in denaro erogati dalle aziende farmaceutiche ai medici, fornisce una rara documentazione di come le relazioni finanziarie tra medici e produttori di farmaci corrispondano al crescente uso pediatrico degli atipici.

Dal 2000 al 2005, i pagamenti effettuati dai produttori agli psichiatri del Minnesota sono aumentati più di sei volte, fino a raggiungere 1,6 milioni di dollari: nel corso di quei medesimi anni, le prescrizioni di antipsicotici a bambini nel programma Medicaid del Minnesota è cresciuto più di nove volte. I dati suggeriscono che chi prende gli importi maggiori di denaro dai produttori degli atipici tende a prescrivere i farmaci ai bambini con maggiore frequenza. Di media, gli psichiatri del Minnesota che hanno ricevuto almeno 5.000 dollari dai produttori di atipici dal 2000 al 2005 sembrano aver firmato il triplo delle prescrizioni pediatriche di atipici rispetto agli psichiatri che non hanno ricevuto denaro o hanno ricevuto importi inferiori. I produttori di farmaci supportano finanziariamente chi compie le decisioni rilevanti a ciascun livello di cura. Pagano i medici che prescrivono e raccomandano i farmaci, forniscono formazione circa i disturbi sottostanti, compiono studi e redigono linee guida che altri dottori si sentono costretti a seguire. Tuttavia, gli studi dimostrano una forte evidenza che gli

interessi finanziari possono influire sulle decisioni, spesso senza che i cittadini ne siano a conoscenza.

In Minnesota, gli psichiatri raccolgono più denaro dalle case farmaceutiche rispetto a qualunque altra categoria di specialisti. I pagamenti complessivi per ogni singolo psichiatra variano da 51 a più di 689.000 dollari, con una media di 1.750 dollari a professionista. Dal momento che i dati non sono completi, si tratta probabilmente di rappresentazioni sottostimate delle entrate reali.

Il dottor Steven E. Hyman, Provost (ruolo amministrativo in istituzioni accademiche, di livello pari o immediatamente inferiore a quello del presidente, ndt) della Harvard University e Direttore generale del National Institute of Mental Health, dice che questo tipo di pagamenti *“possono incoraggiare gli psichiatri ad usare farmaci secondo modalità che possono mettere in pericolo la salute fisica dei pazienti, ed il crescente uso pediatrico degli atipici - dice il dottor Hyman - ne costituisce l'esempio che maggiormente ci turba. E aggiunge: “c'è qualcosa di ironico nel fatto che noi psichiatri chiediamo ai pazienti di avere una visione chiara di ciò che c'è dentro loro stessi, ma non realizziamo i collegamenti presenti nelle nostre stesse vite circa il modo in cui il denaro sta influenzando la nostra professione e sta mettendo a rischio i nostri pazienti”.*

Anya Bailey è una matricola quindicenne delle superiori (“high school”, ultimo livello della scuola dell'obbligo, generalmente frequentato a partire dai quindici anni, ndt) di East Grand Forks, Minnesota, con le fotografie dell'attore Chad Michael Murray sulle pareti della sua camera da letto. Sente un fastidio costante al collo, che la porta ad agitarsi in modo simile ad un uccello. L'anno scorso, un ragazzo la ha imitata sarcasticamente in sala mensa. *“La prima volta ci ho riso su”* racconta Anya. *“Ho detto: ‘carino, penso che riderò anch'io’. Poi l'ho trovato noioso e ho deciso di nascondere. Non voglio diventare qualcosa di cui ridere”.* Ora dice che quando è seduta in classe si distrugge per tenere compressi i suoi muscoli ribelli.

Tutto ciò è iniziato nel 2003 quando Anya divenne pericolosamente magra. *“Non le piaceva nulla, nulla le sembrava buono”* dice la signora Bailey. La signora Bailey racconta che gli psichiatri dell'Università del Minnesota, sotto la supervisione del dottor George M. Realmuto, si sono basati sul Risperdal non per i suoi effetti calmanti, ma per il suo normalmente indesiderato effetto collaterale di maggiore appetito e aumento ponderale.

Il dottor Realmuto dice di non ricordare il caso di Anya, ma parlando in termini generali ha difeso il suo uso non autorizzato del Risperdal per contrastare un disordine alimentare, nonostante il rischio connesso a questo farmaco. Ha detto: *“quando le cose sono pericolose, si ricorre a misure straordinarie”.* Dieci anni fa, il dottor Realmuto ha prestato la sua collaborazione nella conduzione uno studio sul Concerta, un farmaco per l'ADHD (disturbo dell'attenzione e iperattività) commercializzato dalla Johnson & Johnson, che produce anche il Risperdal. Quando Concerta è stato approvato, la società lo ha ingaggiato per compiere letture sullo stesso. Egli afferma di aver fornito letture di marketing per molte ragioni. *“Partendo dal presupposto che un farmaco è utile, io desidero essere riconosciuto come leader nella mia specialità e voglio che si veda che sono coinvolto in uno studio scientifico”.* Anche il denaro è apprezzabile, dice. I compensi accademici del dottor Realmuto ammontano a circa 196.000 dollari. *“Gli accademici non sono pagati moltissimo”* afferma *“se lavorassi nel settore dell'intrattenimento, certamente guadagnerei di più”.*

Nel 2003, l'anno in cui Anya è arrivata alla sua clinica, il dottor Realmuto ha ricevuto 5.000 dollari dalla Johnson & Johnson per tenere tre conferenze sul Concerta. Il dottor Realmuto ha detto che avrebbe potuto comprendere che qualcuno potrebbe essere contrariato per il fatto che le sue letture sul Concerta lo influenzino nel prescrivere

Concerta al posto di un altro farmaco. In generale, concede che le sue relazioni con una casa farmaceutica possono predisporlo a provare un farmaco. Se continuare ad usarlo o no, però, dipende interamente dai risultati conseguiti. Nel seguito dell'intervista, il dottor Realmuto dice che, riflettendoci, i pagamenti ricevuti dalle case farmaceutiche hanno aperto la sua porta a inutili visite da parte della forza vendita e dice che vorrebbe non prestarsi più letture sponsorizzate in futuro (...) Nessuno ha provato che gli psichiatri prescrivono atipici ai bambini per i pagamenti ricevuti dalle aziende farmaceutiche (...) Alcuni sostengono di avere prescritto questo tipo di farmaci e di averne osservato i benefici prima di ricevere denaro per parlare degli stessi ad altri medici. "Se qualcuno assume il punto di vista che il tuo dottore possa essere stato comprato, perché dovresti andare in un pronto soccorso con il tuo bambini che sta male a chiedere 'potete aiutarmi?'" dice la dottoressa Suzanne A. Albrecht, una psichiatra di Edina, Minnesota, che ha guadagnato più di 188.000 dollari dal 2002 al 2005 fornendo consulenze di marketing sui farmaci.

E' illegale per i produttori di farmaci pagare i dottori direttamente per prescrivere uno specifico prodotto. Le norme federali proibiscono altresì ai produttori di promuovere utilizzi non autorizzati o comunque estranei alle indicazioni approvate per i farmaci. I dottori sono tuttavia liberi di prescrivere quando vedono che questi sono adatti, e le compagnie farmaceutiche possono eludere le proibizioni marketing pagando i medici per tenere conferenze in cui, se richiesto, possono discutere anche di utilizzi non approvati. L'industria farmaceutica e molti dottori dicono che queste letture promozionali forniscono al campo un vantaggio formativo incommensurabile. I critici dicono che i pagamenti e le letture, spesso in ristoranti costosi, sono "bustarelle travestite" che incoraggiano utilizzi potenzialmente pericolosi dei farmaci. La questione è particolarmente importante in psichiatria, perché i problemi mentali non sono chiaramente delimitati, i trattamenti spesso implicano tentativi ed errori, e la prescrizione per un uso diverso dalle indicazioni autorizzate è diffusa.

L'analisi dei dati del Minnesota mostra che dal 1997 al 2005, più di un terzo degli psichiatri abilitati in Minnesota hanno preso denaro dai produttori di farmaci, compresi gli ultimi otto presidenti della Minnesota Psychiatric Society. Lo psichiatra che riceve di più dalle aziende farmaceutiche era il dottor Annette M. Smick, che vive fuori Rochester, Minnesota, ed è stato pagato più di 689,000 dollari dalle case farmaceutiche dal 1998 al 2004. Ad un certo punto il dottor Smick sta facendo così tante conferenze sponsorizzate che, dice, "era duro per me trovare il tempo di vedere pazienti nella mia pratica clinica".

Il dottor Steven S. Sharfstein, fino a poco tempo fa presidente dell'American Psychiatric Association, ha detto che gli psichiatri sono entrati in eccessiva confidenza con i produttori di farmaci. Un esempio, ha dichiarato, ha a che fare con il Lexapro, prodotto dalla Forest Laboratories, che attualmente è l'antidepressivo più usato nel paese nonostante esistano alternative più economiche, tra cui la versione generico del Prozac. "Il Prozac è altrettanto buono se non migliore, eppure stiamo migrando verso le cure più care invece che verso i generici" dice il dottor Sharfstein, "Io penso che si tratti di marketing".

Gli atipici sono divenuti popolari perché possono trattare pressoché qualunque comportamento estremo, spesso in pochi minuti, e i medici non dispongono di molte altre risposte per le famiglie.

Il loro crescente uso pediatrico è strettamente correlato con le diagnosi sempre più comuni e controverse di disturbo bipolare in bambini, una disturbo dell'umore caratterizzato da aggravamenti, euforia, depressione e, in alcuni casi, esplosioni violente. I farmaci, a volte denominati tranquillanti maggiori, agiscono inibendo le

cellule cerebrali dall'incrementare i livelli di dopamina, una sostanza chimica correlata all'euforia e alle delusioni psicotiche.

Suzette Scheele di Burnsville, Minnesota, ha detto che a suo figlio Matt, di diciassette anni, era stato diagnosticato quattro anni fa un disturbo bipolare a causa del suo intenso altalenare dell'umore e assume ora Seroquel e Abilify, che hanno causato un sostanziale aumento ponderale. La signora Scheele dice che "non è però spiaciuta per la sua sofferenza". L'improvvisa popolarità delle diagnosi pediatriche di disturbo bipolare sono coincise con il passaggio da antidepressivi come il Prozac ai più costosi atipici. Nel 2000 il Minnesota ha speso più di 521.000 dollari per acquistare farmaci antipsicotici, la maggior parte atipici, per i bambini inseriti nei programmi Medicaid, mentre nel 2005, il costo ammontava a più di 7.1 milioni di dollari, un aumento di 14 volte. I farmaci, il cui costo varia da 1.000 a 8.000 dollari per un anno di somministrazione, sono ben venduti in tutto il mondo. Nel 2006, lo Zyprexa, prodotto dalla Eli Lilly, riscuoteva 4.36 miliardi di dollari in vendite, il Risperdal 4.18 miliardi di dollari e il Seroquel, prodotto dalla AstraZeneca, 3.42 miliardi di dollari.

La diagnosi pediatrica di disturbo bipolare è, ancora e sempre più, controversa. Persino i medici ritengono che sia comune essere in disaccordo circa i suoi sintomi raccontati con leggerezza. Altri sospettano che si tratti di una moda passeggera. Inoltre, l'evidenza scientifica che gli atipici migliorino le vite di questi bambini è scarsa. Uno dei primi e forse dei più influenti studi è stato finanziato da AstraZeneca e condotto dalla dottoressa Melissa DelBello, uno psichiatra dell'età adulta e infantile presso la University of Cincinnati (...) Nel 2005, un comitato di prominenti esperti da tutto il paese ha esaminato tutti gli studi di trattamento del disturbo bipolare pediatrico e ha deciso che quello del dottor DelBello era il solo studio relativo all'uso di atipici nei bambini bipolari che merita la classificazione più alta in termini di rigore scientifico. Il *panel* conclude che i dottori dovrebbero considerare gli atipici come il trattamento di prima scelta per alcuni bambini. Le linee guida sono state pubblicate sul Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Ebbene: tre dei quattro medici del *panel* prestano servizio come relatori o consulenti presso i produttori degli atipici, secondo quanto indicato nella *disclosure* delle linee guida. In un'intervista, il dottor Robert A. Kowatch, uno psichiatra del Children's Hospital di Cincinnati nonché l'autore principale delle linee guida, ha detto che il supporto delle case farmaceutiche non ha influenzato le conclusioni. AstraZeneca ha ingaggiato la dott. sa DelBello e il dottor Kowatch per tenere conferenze sponsorizzate. Costoro hanno successivamente intrapreso un ulteriore studio di comparazione tra Seroquel e Depakote in bambini bipolari e non hanno riscontrato differenze. La dott.sa DelBello, che riceve uno stipendio di 183.500 dollari all'anno dall'Università di Cincinnati, non rende noto quanto viene pagato da AstraZeneca. I pagamenti effettuati dalle case farmaceutiche non influenzano i suoi studi o i suoi interventi nelle conferenze, dice. In una recente *disclosure* il dottor DelBello dichiara di ricevere entrate per marketing o consulenze da otto case farmaceutiche, tra cui tutti i cinque produttori di atipici.

Il dottor Realmuto ha sentito parlare molte volte la dottoressa DelBello e ha detto che i suoi discorsi lo hanno persuaso ad usare combinazioni di Depakote e atipici nei bambini bipolari. "E' il *leader* in termini di studi sui bipolari" ha detto il dottor Realmuto.

Alcuni psichiatri che invocano l'uso degli atipici nei bambini riconoscono che le evidenze che supportano questo utilizzo sono deboli. Tuttavia, dicono che i bambini non possono essere lasciati senza cure semplicemente perché gli scienziati hanno fallito nel tentativo di confermare ciò che i clinici sanno già. "Non abbiamo tempo per aspettarli mentre dimostrano che abbiamo ragione" dice il dottor Kent G. Brockmann, uno psichiatra di Twin Cities che ha ricevuto denaro tenendo interventi sui farmaci ed

incontri di vendita *one-on-one* e lo scorso anno è stato il maggior prescrittore di atipici a bambini Medicaid.

Per Anya Bailey, il trattamento con un atipico è stato di aiuto nel recupero dell'appetito e per riprendere peso, ma sua madre dice che la ha anche fortemente sedata. Nel 2005 ha sviluppato un ganglio inabilitante alla schiena, il risultato di una sofferenza nervosa chiamata distonia. La reazione è rara, ma non sconosciuta. Gli atipici hanno effetti collaterali che non sono facili da prevedere in relazione ad un singolo paziente. Questi includono rapidi aumenti ponderali e problemi di zuccheri nel sangue, entrambi fattori di rischio per il diabete; *tic* sfiguranti, distonia e in casi rari attacchi di cuore e morti subitanee nei più anziani.

Nel 2006, la Food and Drug Administration ha ricevuto referti su almeno 29 bambini deceduti e almeno 165 con aggravamento dei gravi effetti collaterali per i quali gli antipsicotici sono elencati come il "primo sospettato". Questo costituisce un sostanziale balzo in avanti rispetto al 2000, quando c'erano state almeno 10 morti e 85 casi di effetti collaterali gravi in bambini correlati con i farmaci. Dal momento che i rapporti sugli effetti collaterali indesiderati sono per la maggior parte volontari, questi numeri rappresentano verosimilmente una frazione della misura reale.

Jim Minnick, un portavoce di AstraZeneca, ha detto che la società monitora attentamente i problemi con il Seroquel. "AstraZeneca è convinta che il Seroquel sia sicuro" ha detto il signor Minnick.

Altri psichiatri hanno rinnovato ad Anya la prescrizione per il Risperdal finché il signor Bailey l'anno scorso ha portato Anya alla Clinica Mayo, dove un dottore ha insistito perché il signor Bailey sospendesse il trattamento farmacologico. A differenza della maggior parte delle università e degli ospedali, la Mayo Clinic proibisce ai suoi medici di compiere relazioni di *marketing* sui farmaci.

Il signor Bailey ha detto che si augura che si aspetti di vedere se qualche forma di *counseling* può aiutare Anya prima di provare farmaci. Ora il peso di Anya è normale senza l'aiuto di farmaci, e il suo periodo di *counseling* terminerà in marzo.

di GARDINER HARRIS, BENEDICT CAREY and JANET ROBERTS, per il New York Times

Tradotto da Angelo Nestore per "Giù le Mani dai Bambini"®, editing a cura della redazione di "Giù le Mani dai Bambini"®