



Farmaci e congegni: fanno bene a chi li produce. Ma a noi?

di **Gianna Milano e Chiara Palmerini**

Uno stent. Secondo gli ultimi dati della Gise-Società italiana di cardiologia invasiva, in Italia sono stati applicati, nel 2005, 104.659 stent, in media 1,44 per pazienti

Milioni di persone al mondo portano nelle arterie uno stent, un tubicino di rete che le tiene aperte e allontana l'infarto. L'ultimo di questi dispositivi è ora sotto accusa: causa problemi al cuore invece di risolverli. Come può accadere che arrivino sul mercato terapie in apparenza innovative che poi si rivelano poco sicure? Perché nessuno se ne accorge prima? Possibile che siano i pazienti a fare da cavie? Ecco che cosa rispondono gli esperti» **A cosa serve lo stent**



Maurizio S., 62 anni, ricoverato in una clinica convenzionata di Milano, non si è neppure reso conto di quanto stava accadendo. «È andato tutto bene, le abbiamo messo lo stent.

Di quelli nuovi, medicati, così la sua coronaria non rischia di riucludersi» si è sentito dire a intervento finito in anestesia locale. «Ormai mettiamo a tutti questo tipo, sono meglio degli altri».

L'ultima coronarografia aveva mostrato un peggioramento, una delle sue coronarie era ormai chiusa al 70 per cento. Maurizio, che soffre di pressione alta da anni e prende farmaci per il colesterolo, sapeva che con un catetere, attraverso un taglietto all'inguine, gli avrebbero inserito nella coronaria uno stent, uno di quei tubicini di rete metallica che tengono aperte le arterie ispessite, ma non aveva mai sentito che ci fossero diversi tipi di stent, medicati e non.

Comunque, è stato contento di sentire che per lui avevano usato il migliore.

È quello che succede ormai ogni anno a decine di migliaia di pazienti. Da quando nel 2002 sono entrati nell'armamentario dei congegni salvacuore a disposizione dei reparti di cardiologia interventistica, una nuova branca specialistica, gli stent medicati hanno conquistato il mercato.

Nel mondo ne sono stati applicati, in quattro anni, oltre 6 milioni. Gli stent medicati o Des (drug eluting stent) sono, come quelli tradizionali, tubicini di rete metallica da 2 a 4 millimetri di diametro che permettono di mantenere dilatate le arterie ostruite, ristabilendo il fluire del sangue.

I Des, che costano quattro volte i normali stent metallici, al contrario di questi ultimi sono ricoperti di un farmaco che, rilasciato lentamente, evita all'arteria di riucludersi. Un inconveniente, la ristenosi, che con gli stent non medicati si presenta in media in oltre il 15 per cento dei casi. Tutto da guadagnare, quindi. Così sembrava. Poi le dolenti note.

A settembre, a Barcellona, in Spagna, al congresso mondiale di cardiologia, ha fatto scalpore l'annuncio che gli stent medicati sembrano favorire, a distanza di tempo, rispetto ai normali stent non medicati, episodi di trombosi. E quando questo capita, è un evento spesso letale.

A spegnere gli entusiasmi per i Des i dati, preoccupanti, emersi da un'analisi di otto studi clinici (5.108 i pazienti presi in esame) presentata da Edoardo Camenzind, cardiologo dell'Università di Ginevra: il confronto tra gli stent medicati, con sirolimus o paclitaxel, i due farmaci usati per rivestirli, e i semplici stent metallici concludeva che c'erano più casi di morte, di infarto o di trombosi tra i pazienti cui erano stati applicati nelle coronarie i primi.

Non dissimili le conclusioni dell'analisi di Alain Nordmann, dell'Università di Basilea, che ha valutato gli eventi avversi a distanza di quattro anni dall'applicazione dei due tipi di stent. Quando il dibattito ha iniziato a montare, i due maggiori produttori di stent medicati, la Boston scientific e la Johnson&Johnson, hanno fornito i loro numeri.

Anche l'analisi di questi dati, presentati a ottobre a Washington, ha confermato un aumento delle trombosi tardive, a più di un anno dall'intervento, per i Des.

A novembre, al congresso annuale dell'American heart association di Chicago, a questi dispositivi si sono dedicati tre simposi.

Alla fine, ad acque placate, si è concluso che «sono necessarie nuove analisi nel lungo termine per dare indicazioni». «Finché non saranno pubblicati altri ampi studi, questi dati valgono come invito alla prudenza» dice Carlo Gaudio, direttore del dipartimento Cuore e grossi vasi alla Sapienza di Roma.

A dicembre l'Fda, l'ente federale americano che vigila sui farmaci, si esprimerà

attraverso un comitato di esperti. La stessa cosa farà l'Emea in Europa. L'obiettivo? Frenare la corsa allo stent medicato, che in Italia è usato in oltre metà dei casi (negli Usa si arriva all'80-90 per cento), e stabilire linee guida, evitando che gli stent facciano bene alle industrie che li producono ma male al paziente.

«Il Des, lo si sapeva dai trial clinici, è indicato solo in pazienti con lesioni coronariche di un certo tipo nei quali il rischio di ristenosi è alto. Purtroppo il suo impiego si è allargato in modo indiscriminato ed esteso a chi non era incluso negli studi clinici che lo hanno "promosso"» spiega Fabio Turazza, cardiologo al Niguarda, a Milano.

Come è potuto succedere? Difficile distinguere chi decide cosa.

Il paziente si affida allo specialista, come ha fatto Maurizio S., convinto di avere ricevuto la terapia migliore, e congegni, come stent e defibrillatori, sono sotto il controllo dei medici specialisti che possono essere sensibili a incentivi persuasivi. «Io li chiamo professors incorporated, perché promuovono prodotti o tecniche mediche stabilendo una tacita intesa tra istituzione e industria» sostiene Sheldom Krinsky, della Tufts University, autore del saggio *Science in the private interest*. «Non è facile orizzontarsi oggi nel mondo della salute sempre più orientato ai profitti» rincara Marco Bobbio, cardiologo all'Ospedale di Cuneo, il cui saggio *Giuro di esercitare la medicina in libertà e indipendenza* ha avuto larga eco.

In un anno gli stent medicati rendono 6 miliardi di dollari alla Johnson&Johnson e alla Boston scientific che controllano la quasi totalità del mercato.

Nel 2005 in Italia ne sono stati messi oltre 81 mila, 49 mila nel 2004, e poco più di 19 mila l'anno prima, secondo dati della Società italiana di cardiologia invasiva (Gise).

Eppure, a Chicago, uno studio su 2.166 pazienti ha rimesso in discussione perfino l'utilità dell'angioplastica per riaprire le coronarie.

«Se nelle prime ore dopo un infarto resta un trattamento salvavita, nelle settimane successive, il momento in cui ormai viene eseguita troppo spesso, non solo non è più efficace dei soli farmaci, ma in alcuni casi aumenta lievemente il rischio di nuovi infarti. Questo vale anche nei pazienti, stabili, che alcuni giorni dopo l'infarto avevano le coronarie completamente chiuse» dice Aldo Maggioni, membro dell'Executive Committee dello studio e direttore del Centro studi Anmco (Associazione nazionale medici cardiologi ospedalieri).

Un copione, quello degli stent, che si ripete per diversi altri dispositivi considerati miracoli della tecnologia: il loro uso si diffonde in cliniche e ospedali, e poi salta fuori che ci sono problemi di efficacia e di sicurezza, complicazioni impreviste.

La discussione, anche se per ora lontano dai riflettori, si sta accendendo pure sui defibrillatori impiantabili, gli ormai famosi pacemaker, le valvole cardiache, le protesi d'anca, tutti ormai entrati nella pratica clinica; ma anche per congegni di cui, almeno da noi, è ancora sporadica l'applicazione come i neurostimolatori per il morbo di Parkinson o per la depressione.

La simbiosi tra dottori e produttori di «devices» preoccupa alcuni esperti. Critiche sono state avanzate, considerati i dubbi raccolti dalle ultime ricerche, anche ai propugnatori degli stent impiantati nelle arterie carotidee occluse per evitare l'intervento.

«Negli ultimi anni, che si tratti di farmaci (basti citare i casi di Lipobay e Vioxx) o di congegni high-tech, i prodotti si conquistano il mercato con una valutazione che non sembra tener conto del paziente.

Si usa l'ultima terapia a disposizione, quindi lo stent medicato e non il vecchio, la cui validità e i cui limiti sono stati verificati in anni di pratica clinica, quando magari sarebbe possibile un'altra strada, come quella chirurgica, come il bypass» dice Ettore Vitali, cardiocirurgo al Niguarda di Milano.

Se da un lato la cultura consumistica condiziona il paziente a volere l'ultimo ritrovato, dall'altro la tecnologia ingegneristica e farmacologica evolve con una tale rapidità e la concorrenza è così forte che, pur di non perdere quote di mercato, si accelerano i tempi.

«Fra la commercializzazione del primo betabloccante e il secondo sono passati anni, tra il primo coxib, un antinfiammatorio chiamato Vioxx, e un suo concorrente pochi mesi. Un breve ritardo per la Merck che lo produceva avrebbe significato una perdita di capitali, un rischio che non voleva correre. Ma questo i pazienti non lo sanno» avverte Bobbio.

Come dire che la vera sperimentazione avviene quando il farmaco o il congegno sono già sul mercato, e che le cavie ignare siamo noi? Per i dispositivi, come gli stent, le procedure di controllo prima dell'entrata in commercio sono diverse da quelle per i farmaci. «I loro criteri di valutazione sono meno rigorosi, viziati da interpretazioni, i test clinici fatti su piccoli numeri e limitati nel tempo.

Paradossalmente, congegni come stent o defibrillatori sono stati fra quelli più studiati rispetto ad altri.

L'industria produttrice non ci tiene ad avere problemi dopo» sostiene l'epidemiologo Gianni Tognoni, direttore del Negri Sud e membro della sottocommissione ministeriale per la sperimentazione.

Nemmeno la più recente direttiva europea sulla sperimentazione prende in considerazione i dispositivi.

Uno stent deve dimostrare che funziona, cioè tiene aperta l'arteria, e un defibrillatore che è sicuro, ovvero non rischia di scaricare corrente. Ma se chi svolge i test questi congegni li produce (era della Johnson&Johnson il primo studio positivo sugli stent medicati del 2002), è difficile che i risultati siano negativi.

Le prove su efficacia e sicurezza dei Des non sono state fatte nel lungo termine e lo studio più ampio della Johnson&Johnson ha coinvolto solo 1.058 pazienti. «Chi li produce si è posto come obiettivo principale dimostrare che riducevano il rischio di ristenosi, che infatti scendeva sotto il 5 per cento, ma non che evitassero infarti o diminuissero i decessi. E in molti casi sono stati applicati per un uso non previsto» dice Maggioni.

Il problema deriva dalla stessa natura dei Des. «Alla base del rischio trombotico c'è il fatto che i farmaci che li rivestono bloccano la proliferazione di alcune

cellule all'interno del vaso e ritardano la riformazione dell'endotelio del vaso trattato, quindi la guarigione della lesione. Lo stent medicato resta a contatto del sangue, come un corpo estraneo, ed è più facile che si formino trombi, specie se si interrompe la terapia con farmaci antiaggreganti» dice Turazza.

I primi dubbi sulla sicurezza di questi dispositivi nel lungo periodo erano stati avanzati mesi fa: su 2.229 pazienti in Italia e Germania cui erano stati messi stent medicati, 29 avevano avuto una trombosi tardiva e 13 erano morti.

«Si è scambiato un beneficio a breve termine su un problema relativamente benigno, la ristenosi dell'arteria, con uno svantaggio letale nel lungo termine» ha detto, drastico, Steven Nissen, presidente dell'American college of cardiology, al New England Journal of Medicine.

Altri, anche alla luce degli ultimi dati, che hanno ridimensionato l'allarme iniziale di Barcellona, hanno sottolineato che il rischio è, in ogni caso, piccolo.

Qualcuno è stato fin dall'inizio più cauto.

L'Agenzia sanitaria dell'Emilia-Romagna, per esempio, appena gli stent medicati sono arrivati sul mercato, di fronte alle limitate informazioni disponibili e al fatto che i nuovi dispositivi costavano molto di più dei vecchi, ha dato mandato alla commissione cardiologica regionale di fornire indicazioni su come e a chi applicarli.

La commissione ha consigliato di usare i Des solo nei pazienti con un rischio molto alto di ristenosi delle arterie, e intanto di raccogliere in un registro i dati e seguire nel tempo l'esito degli interventi. Così è stato fatto. La prima conseguenza di questo modo di agire è stata che i Des vengono applicati negli ospedali dell'Emilia-Romagna al 40-45 per cento dei pazienti, contro il 60-80 di altre regioni italiane o il 90 per cento degli Usa.

In più, il registro ha permesso di seguire il destino di migliaia di pazienti. «Siamo riusciti a controllare la diffusione nella pratica clinica di un dispositivo innovativo. Di solito, invece, queste tecnologie si diffondono attraverso canali al di fuori di ogni controllo» dice Roberto Grilli, direttore dell'Agenzia sanitaria regionale.

Per evitare che il costo assai maggiore degli stent medicati rispetto a quelli tradizionali ne incentivasse l'uso, **l'agenzia ha inoltre fissato una tariffa di rimborso unica per le asl**, sia che nell'angioplastica fosse usato uno stent medicato o no. «Nel giro di un anno i dati hanno confermato che gli stent medicati riducono le ristenosi, anche se in modo meno eclatante di quanto si pensasse all'inizio» aggiunge Grilli.

Tra poco saranno disponibili i dati sulle complicazioni nel lungo termine.

«Dai dati sui primi due anni, le trombosi tardive sono la stessa piccola percentuale sia tra i pazienti cui è stato applicato lo stent medicato sia tra quelli con lo stent metallico tradizionale» dice **Antonio Marzocchi, emodinamista dell'ospedale Sant'Orsola di Bologna**. «Però c'è da considerare che noi usiamo i Des su pazienti selezionati».

Dal 2007, dovrebbe partire un analogo monitoraggio dell'attività dei laboratori di emodinamica in tutta Italia. «Ancora una volta vale la vecchia regola che la medicina non contempla soluzioni miracolose e che la valutazione epidemiologica di ciò che succede ai pazienti deve essere importante almeno quanto quella economica» commenta Tognoni. Detto ciò, per ridurre sorprese a posteriori, deve essere fatto, caso per caso, un bilancio tra rischi e benefici.

«Per ogni nuovo farmaco e dispositivo ci possono essere effetti avversi imprevisti e imprevedibili. Non possiamo pretendere certezze assolute, anche perché la ricerca di un ipotetico rischio zero potrebbe ritardare la commercializzazione di terapie efficaci. Un'attenta valutazione dei prodotti in commercio, però, garantirebbe di individuare per tempo i problemi non emersi in fase di ricerca» conclude Bobbio.

Tratto da "Panorama" 30 Novembre 2006
Anno XLIV N. 48 (2117)