

Dalla letteratura

In collaborazione con l'Associazione Alessandro Liberati – Network Italiano Cochrane
www.associali.it

Parassiti della ricerca

Se non ci fosse di mezzo la salute della gente, sarebbe quasi divertente. La querelle tra i ricercatori indipendenti e il *New England Journal of Medicine* (*NEJM*) si è arricchita di un nuovo episodio. In coincidenza con la pubblicazione – contemporanea sulle più conosciute riviste di medicina – del documento dell'International Council of Medical Journal Editors riguarda la condivisione dei dati di ricerca¹, il *NEJM* ha pubblicato un editoriale² a firma del direttore Jeffrey M. Drazen e di uno dei suoi più stretti collaboratori, Dan L. Longo, che si apre con una frase a effetto: «La vista dall'alto del concetto di condivisione dei dati è bella». Frase che presuppone la convinzione da parte degli autori del contrario: «A ben vedere, la condivisione dei dati è un errore».

La prima parte dell'editoriale è dedicata alla metodologia degli studi e, di fronte alle diverse possibili difficoltà, dà una risposta: le scelte che riguardano la produzione e la raccolta dei dati possono essere comprese soltanto da chi ha condotto la sperimentazione. Come ha fatto osservare Lars Jensen su Twitter, se così fosse il *NEJM* dovrebbe da tempo aver abolito la peer review: a pensarci bene, qualcuno questo dubbio lo ha. Secondo argomento dei due editor: se dei ricercatori che non abbiano condotto lo studio – dopo aver analizzato i dati raccolti da altri – provassero a mettere in discussione l'interpretazione originale sarebbero classificati tra i “parassiti della ricerca”. Si tratterebbe di una categoria già conosciuta e al lavoro, secondo il *NEJM*, anche se non vengono dati elementi per rintracciare questi pericolosi personaggi, così da starne prudentemente distanti.

Concludendo il loro intervento, Longo e Drazen suggeriscono il percorso che dovrebbe invece guidare il ricercatore onesto e non parassitico, nel caso decidesse di utilizzare dati “non suoi”. Proviamo a seguirlo, vedendo cosa sarebbe successo se i principi del *NEJM* fossero stati seguiti nella rivisitazione dell'ormai noto Trial 329 recentemente pubblicato “restaurato” da *The BMJ*³.

1. Primo, devi partire avendo una nuova idea: per esempio, che dei farmaci antidepressivi prescritti ad adolescenti non siano più efficaci

del placebo e possano invece comportare il rischio di effetti collaterali molto gravi.

2. Fin qui, puoi procedere senza particolari problemi, giungendo alla tappa successiva: contatta i ricercatori che hanno firmato gran parte dei lavori pubblicati e proponi loro una collaborazione. A quel punto scopri che molti di quei personaggi sono solo dei prestanome e che gran parte dei progetti di ricerca non li ha visti coinvolti⁴.
3. Rispetti il terzo passaggio e, comunque, proponi di lavorare insieme, rivolgendoti – se non agli autori fantasma – allo sponsor che teneva le fila di tutto per verificare i tuoi dubbi e la nuova ipotesi. Qui il gioco si fa ancora più difficile: chi ha firmato gli articoli si dà alla macchia e l'azienda, comprensibilmente, non è disponibile⁵.
4. A questo punto non è proprio più possibile seguire i consigli del settimanale della Massachusetts Medical Society: la questione non riguarda più la lana caprina della authorship o della correttezza più o meno formale della pubblicazione, ma il codice penale. Almeno, chi conosce la storia si augurerebbe qualcosa del genere.

Fin qui l'articolo sul *NEJM*, e «se tu facessi affidamento soltanto sui media tradizionali non sapresti mai cosa è successo»⁶. La risposta sui social media è stata sorprendente. Qualcuno ha creato su Twitter l'account Research Parasite (@dataparasite) che in pochi giorni ha raggiunto quasi 700

follower. Un altro utente anonimo di Twitter (@redpenblackpen) ha fatto nascere #Sucky, un vermetto che si è subito segnalato per la propria educazione ringraziando il *NEJM* per la popolarità inaspettata che gli ha regalato.

Il Nobel Barry Marshall ha sottolineato come tra i suoi pari che hanno ricevuto il premio dalla Accademia delle scienze svedese sia pieno di parassiti della ricerca: da Einstein a Michelsen e Morley. Di fronte a una risposta così ampia e qualificata, la direzione del *NEJM* ha reagito con un nuovo editoriale⁷: una scelta con pochi precedenti. La rivista – assicura Drazen – seguirà le raccomandazioni dell'ICMJE: «When appropriate systems are in place, we will require a commitment from the authors to make available the data that underlie the reported results of their work within 6 months after we publish them». A ben vedere, vengono poste due condizioni: la prima, riguarda la previsione di “sistemi appropriati” di gestione della pubblicazione dei dati e, in assenza di specifiche, una frase del genere può compromettere sostanzialmente l'adesione alla policy dell'ICMJE. Secondo, i dati su cui si basa lo studio pubblicato devono essere resi pubblici entro 6 mesi dalla pubblicazione. Prevedere un intervallo di tempo così lungo è da irresponsabili, ha dichiarato a *Medscape* Michael Hoffman, ricercatore dell'Università di Toronto⁸. Quale sarebbe il significato di un embargo di questo tipo? Quale vantaggio si intenderebbe garantire alle riviste o agli autori firmatari del lavoro? Quali danni potrebbe provocare



invece alla ricerca? Ancora più in concreto, quali sanzioni adotterebbe una rivista qualora gli autori non rispettassero gli impegni presi? Gli articoli i cui dati non fossero resi pubblici nei tempi prescritti sarebbero ritirati?

Come ha osservato Steven Salzberg, della Johns Hopkins University, nel suo blog su *Forbes*⁹ la pubblicazione dell'editoriale del *NEJM* ha coinciso con la dichiarazione del vicepresidente statunitense Joe Biden che, al World Economic Forum, ha indicato nella mancata condivisione dei dati una delle principali cause che frenano la ricerca in ambito oncologico: «We'll encourage leading cancer centers to reach unprecedented levels of cooperation, so we can learn more about this terrible disease and how to stop it in its tracks... Data and technology innovators can play a role in revolutionizing how medical and research data is shared and used to reach new breakthroughs».

La scienza è uno sport di squadra: è una frase ricorrente ma sono solo chiacchiere. Al dunque, prevalgono le rivalità e sono pochi i ricercatori disposti a rinunciare ai privilegi delle conoscenze acquisite e non condivise. Forse ha ragione David Shaywitz, che sempre su *Forbes*¹⁰ si è detto contento dell'editoriale del *NEJM*. Non perché ne condivida il contenuto, ma perché finalmente qualcuno ha avuto il coraggio di dire quello di cui la maggioranza degli accademici è convinta.

Bibliografia

1. International Council of Medical Journal Editors. January 26th, 2016.
2. Longo DL, Drazen JM. Data sharing. *New Engl J Med* 2016; 374: 3.
3. Le Noury J, Nardo JM, Healy D, et al. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *BMJ* 2015; 351: h4320.
4. McHenry L, Jureidini J. Industry-sponsored ghostwriting in clinical trial reporting: a case study. *Account Res* 2008; 15: 152-67.
5. Kraus JE, letter to Jon Jureidini. 2013. www.bmj.com/content/suppl/2013/11/12/bmj.f6754.DC1/doshinov16.ww1_default.pdf
6. Husten L. *NEJM* editors flip flops on data sharing after social media firestorm. *Cardiobrief* 2016; 25 gennaio (ultimo accesso 27 gennaio 2016).
7. Drazen JM. Data sharing and the Journal. *New Engl J Med* 2015; pubblicato online il 25 gennaio.
8. Frellick M. *NEJM* Editors backtracks on data-sharing 'parasites' editorial. *Medscape* 2016; 26 gennaio.
9. Salzberg S. *NEJM* Calls Data Scientists 'Parasites.' Can Joe Biden Change Their Minds? *Forbes* 2016; 25 gennaio.
10. Shaywitz D. Data scientists = research parasites? *Forbes* 2016; 21 gennaio.

La politica che sconfigge il cancro

“Sconfiggeremo il cancro”. Hai capito che cosa nuova. È una promessa ricorrente di molti politici: talvolta fa parte dei primi annunci in apertura di mandato. Altre volte corrisponde al tentativo di rilanciare più sé stessi che la propria amministrazione, garantendo di essere – o di poter tornare a essere – il leader di cui il paese ha davvero bisogno.

«The same kind of concentrated effort [...] that took man to the moon should be turned toward conquering this dread disease». Parola di Richard Nixon che nel 1971 firmò il National Cancer Act. «We aren't ready to start a countdown to an anticancer blastoff», replicò più realisticamente Philip Lee, allora preside della University of San Francisco. Sappiamo tutti come andò a finire e chi ebbe ragione.

«We want to be the first generation that finally wins the war on cancer», dichiarò il vice presidente degli Stati Uniti Al Gore nel 1998 annunciando un incremento del 65% nel finanziamento della ricerca in ambito oncologico. Nel settembre del 2000 fu la volta di George W. Bush che preannunciò un “medical moonshot” che non solo avrebbe risolto (o quasi) il problema dei tumori, ma avrebbe arrecato benefici fino ad allora imprevedibili per molte altre malattie legate all'invecchiamento. Simili promesse da parte di un noto leader italiano: il suo “Sconfiggerò il cancro” fu inteso da molti come un impegno contro la propria, di malattia, e almeno in questo avrebbe potuto avere ragione.

Di fronte a un perplesso Francis Collins – direttore dei National Institutes of Health – pochi giorni fa è stato Joe Biden a promettere – forse non la vittoria definitiva – ma un'offensiva senza precedenti nei confronti della malattia¹. General-

mente, le affermazioni dei politici sono state caratterizzate da due elementi:

1. la connotazione bellica dell'impegno contro la patologia;
2. la fiducia in una corrispondenza diretta tra l'incremento dei finanziamenti e il successo della ricerca.

Il vice presidente uscente dell'amministrazione di Barak Obama ha introdotto una novità non banale perché ha indicato tre strade: «Target investment, coordinate across silos, and increase access to information». Investimenti mirati, superamento delle barriere e della competizione tra ricercatori e, infine, miglioramento dell'accessibilità delle informazioni. Sono indicazioni che derivano da riflessioni ponderate, oltre che dalla dolorosa storia personale di un padre che ha di recente perso un figlio per un tumore cerebrale. Due le preoccupazioni: da una parte, l'imminente conclusione della presidenza Obama rende incerto il finanziamento della ricerca secondo quanto previsto nel discorso del Presidente del gennaio dello scorso anno; dall'altra, l'insistenza di Biden per la ricerca finalizzata alla medicina di precisione, che potrebbe distogliere fondi e attenzione da un approccio più comprensivo.

Vedremo come andrà a finire. Per il momento, assistiamo all'assemblamento dei ricercatori che tentano di approfittare delle promesse della politica. Come ha tweetato Vinay Prasad, «Cancer moon-shot needs “the thing I study” – tweets. Right, sure, it definitely needs to include your field of work».

Bibliografia

1. <http://www.theguardian.com/us-news/2016/jan/15/joe-biden-moon-shot-cancer-initiative-beau-biden-penn-medicine-government-politics>



Le immagini sono un lusso

Fino a qualche anno fa, le illustrazioni erano un lusso per gli editori. Gli autori che le volevano nei loro articoli dovevano pagarne il costo perché trasferire fotografie o radiografie sulla carta dei giornali era una roba lunga, da artigiani. A livello internazionale, le più conosciute erano quelle di Frank H. Netter, un medico di New York che nel 1989 - all'età di 83 anni - pubblicò la prima edizione dell'Atlas of Human Anatomy, che fu definito "la sua personale Cappella Sistina". Anche l'Europa ebbe qualcosa di simile, grazie al lavoro di uno scozzese, Robin Callander. Bravissimo a disegnare e arruolato a 20 anni nel 1942 nell'aviazione inglese, fu iniziato alla fotografia per ragioni di guerra. Dopo il 1945, studiò Fisioterapia finché le sue doti di disegnatore non gli valsero un contratto di collaborazione all'università di Glasgow. A partire dai primi anni Sessanta, si dedicò alla produzione di una serie di manuali di medicina, completamente illustrati dai suoi disegni. Il primo, *Fisiologia illustrata*, fu un successo planetario. Ogni pagina era concepita come un elemento a sé, in un equilibrio perfetto tra le immagini e i testi, tutti scritti a mano da Callander stesso. Ogni illustrazione era tanto preziosa quanto il tempo necessario a concepirla e a completarla. Le immagini non mostravano la malattia, ma spiegavano i meccanismi che la determinavano. Forse era per questo che erano così utili. La lavorazione a quei libri - che in Italia erano pubblicati dal Pensiero Scientifico Editore - durava mesi, talvolta anni.

Da quando la collana curata da Callander per la casa editrice Longman non esiste più, l'illustrazione medica è passata di moda: da tempo, nulla - o quasi - è disegnato. Si ricorre talmente di frequente alle metodiche di imaging che i Centers for Medicare and Medicaid Services sono così preoccupati da aver previsto che qualsiasi prescrizione debba essere legata a precisi criteri di appropriatezza. Il timore maggiore è per l'impatto ambientale, ma anche dal punto di vista degli esiti clinici non sempre "vedere" qualcosa aiuta a risolvere meglio, o prima, il problema.

Ne è convinta Rita Redberg, direttore del *JAMA Internal Medicine*. «È più probabile che di fronte a immagini di alto impatto sia il medico sia il paziente decidano di fare qualcosa piuttosto che seguire un percorso più conservativo»¹. Lo "oculostentotic reflex" è quello del cardiologo che di fronte a un'angiografia coronarica che mostra una stenosi pensa immediatamente a impiantare uno stent anche se il malato è asintomatico.

Assistenza di poco valore o del tutto priva di valore? Questione di sfumatu-

re. Fatto sta che se hai un mal di testa ricorrente è sicuro che prima o poi ti tocca un EEG e se il mal di schiena non ti passa finisci nel tubo della risonanza. È un'epidemia di immagini: «Come medico - dice il chirurgo di Harvard Atul Gawande - sono meno preoccupato del non fare abbastanza piuttosto che del voler fare troppo»². Immagini: un tempo aiutavano a ragionare mentre oggi illudono si possa farne a meno. Erano legate a tempi lunghi e oggi alla rapidità. E da lusso per gli editori sono diventate un lusso per il servizio sanitario. Quindi, per tutti noi.

Bibliografia

1. Redberg RF. Overpowering Images. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 17.
2. Gawande A. Overkill. *Newyorker* 2015; 11 maggio. <http://www.newyorker.com/magazine/2015/05/11/overkill-atul-gawande> (ultimo accesso 16 gennaio 2016).

Quanto costa stare male

Nel 2015, la casa farmaceutica Amgen ha aumentato il prezzo dell'antinfiammatorio Enbrel del 26 per cento. Pfizer ha ritoccato del 10,6 per cento medio il prezzo di 60 medicinali nel suo listino. Ron Cohen, dirigente della Acorda Therapeutics spiega così queste decisioni: «Our way of insuring that we can survive and develop these programs and bring these new innovative drugs to market». Una questione di sopravvivenza, insomma, e c'è poco da fare perché - soprattutto in un sistema come quello statunitense - non c'è modo di regolare il prezzo dei farmaci.

Può anche darsi che Atul Gawande, sul *Newyorker*, abbia ragione¹: la gente pensa che un prodotto molto caro debba funzionare per forza e, direttamente o indirettamente, accetta di pagare cifre iperboliche. Non soltanto perché invecchiamo, ma sempre più frequentemente e con maggiore intensità andremo incontro a spese per la salute: lo spiega un articolo uscito su *Forbes*². Ma in realtà la qualità delle cure non dipende sempre dal loro costo: è una vecchia storia che sta tornando di attualità.

La buona notizia è che non solo i cittadini manifestano sotto le sedi delle multinazionali, ma anche i medici iniziano a porsi il problema del costo delle prestazioni. È possibile che - almeno negli Stati Uniti - l'attenzione per l'Affordable Care Act abbia trasformato il diritto alla salute in una questione riguardo la quale è opportuno e quasi - come dire? - inevitabile che i professionisti sanitari prendano posizione. Allo stesso tempo, come spiega un articolo su *The Atlantic*³,



l'accountability del medico è aumentata e una maggiore prudenza prescrittiva può rivelarsi anche un modo per cautelarsi da possibili controlli.

Stanno nascendo progetti specifici che supportano il medico, il paziente e le famiglie: l'obiettivo è il controllo dei costi e un esempio è la risorsa Costs of Care⁴ collegata anche con il progetto Choosing Wisely della ABIM Foundation. Molto più concreto ma non meno efficace è Clear Health Costs⁵: scegli a catalogo dove rivolgerti, sapendo che fare un esame mammografico al Mount Sinai Hospital ti costerà 607 dollari mentre farlo in uno studio ai Queens oltre dieci volte di meno. Il sito dà anche informazioni sulle diverse prestazioni: il passo successivo potrebbe essere quello di discutere in modo ancora più approfondito l'appropriatezza dei diversi interventi. Ce ne sarebbe bisogno e tanto più a proposito di screening mammografici: dopo l'ennesima linea-guida (raccomandazione, statement, ecc.) è sempre più forte il disorientamento dei cittadini e del personale sanitario statunitense di fronte a indicazioni divergenti.

Bibliografia

1. Gawande A. Healthcare's price conundrum. *Newyorker* 2015; 18 dicembre (ultimo accesso 26 gennaio 2016).
2. Pfau W. Costs and incidence of long-term care. *Forbes* 2016; 5 gennaio (ultimo accesso 26 gennaio 2016).
3. Bloom E. How doctors are experimenting with cutting health-care costs. *The Atlantic* 2015; 30 dicembre (ultimo accesso 26 gennaio 2016).
4. www.costsofcare.org/
5. www.clearhealthcosts.com/



Illuminiamo la salute.

Una guida tascabile a cura del
Gruppo di lavoro "Illuminiamo la salute"
Elisabetta Bosio, Massimo Brunetti, Giulia Corti, Luca
De Fiore, Vittorio Demicheli, Nerina Dirindin, Gianfranco
Domenighetti, Ezio Farinetti, Leonardo Ferrante, Angela
La Gioia, Chiara Rivoiro, Valentina Solfrini, Andrea Vannucci

Una copia €10,00.
Sono previste condizioni di particolare vantaggio
per le Aziende Sanitarie e Ospedaliere interessate a
acquistare copie da distribuire ai propri Dipendenti.



Il Pensiero Scientifico Editore
www.pensiero.it

Numero Verde
800-259620