

SPECIALE: TRASPARENZA E INDIPENDENZA SCIENTIFICA DELLA RICERCA CLINICA

Pubblichiamo di seguito larghi tratti della traduzione di un editoriale pubblicato da New Engl J Med (2001;345:825-7), dal titolo: "Sponsorship, Authorship and Accountability", sottoscritto dagli editori delle principali riviste mediche internazionali. Inoltre pubblichiamo l'appello di un gruppo di Società Scientifiche e di Centri di ricerca italiani, che contestualizzano il rapporto al nostro Paese, e che "Medico e Bambino" condivide in pieno.

Sponsorizzazioni, autori, responsabilità (da N Engl J Med)

In qualità di direttori di giornali medici, riconosciamo che la pubblicazione dei risultati di ricerche cliniche in riviste autorevoli, sottoposte a revisione da parte di esperti, costituisce la piattaforma principale per la maggior parte delle decisioni dei trattamenti in medicina. Il dibattito pubblico sulle prove di efficacia e sicurezza date alla stampa si fonda sulla pregiudiziale che i dati delle sperimentazioni cliniche siano stati raccolti e pubblicati in modo oggettivo e disinteressato. Per una pratica scientifica della medicina questo discorso è vitale, perché condiziona le decisioni degli interventi clinici e guida la politica sanitaria pubblica e privata. Noi temiamo che l'attuale contesto intellettuale in cui determinate ricerche cliniche sono concepite, i ricercatori arruolati, i dati analizzati e pubblicati (o non pubblicati), possono minacciare questa preziosa obiettività. Gli studi clinici sono strumenti potenti e, proprio per questo, devono essere utilizzati con particolare cura. Essi consentono ai ricercatori di testare ipotesi biologiche su pazienti vivi, e hanno la potenzialità di modificare gli standard di cura. Il riflesso economico conseguente a tali cambiamenti può essere sostanziale. Studi ben condotti, divulgati tramite riviste di alto profilo, possono essere utilizzati per lanciare sul mercato farmaci e dispositivi medici, con conseguenti guadagni finanziari notevoli per i produttori.

Gli strumenti potenti devono però essere usati con molta cautela. I pazienti che partecipano a sperimentazioni cliniche lo fanno soprattutto per ragioni altruistiche, cioè per far progredire gli standard di cura. Alla luce di questa verità, utilizzare le sperimentazioni cliniche essenzialmente per finalità di mercato significa, secondo il nostro punto di vista, farsi beffa della ricerca clinica, e utilizzare in modo inappropriato

uno strumento potente. Fino a poco tempo fa, i ricercatori clinici delle Università, nella loro indipendenza, avevano un ruolo chiave nella progettazione di studi clinici, nell'arruolamento dei pazienti e nella interpretazione dei dati. La sede intellettuale e operativa di questi ricercatori, il centro medico accademico, è stato il fulcro di questa attività, e molte istituzioni hanno sviluppato complesse infrastrutture dedicate alla progettazione e alla conduzione degli studi clinici. Il lavoro del mondo accademico è stato essenziale nel processo che ha condotto all'introduzione di molti nuovi trattamenti nella pratica della medicina, e ha contribuito alla qualità, al rigore intellettuale e all'effetto di questi studi clinici. Tuttavia con l'accrescersi delle pressioni economiche, ciò potrebbe essere un ricordo del passato. Molti studi clinici sono condotti per facilitare l'approvazione, da parte di un'autorità regolatoria, di un farmaco o di un presidio medico-chirurgico, piuttosto che per testare una particolare nuova ipotesi scientifica. E siccome gli studi diventano più complessi e il margine delle patologie orfane più difficile da raggiungere, aumentano anche le dimensioni delle sperimentazioni e, di conseguenza, i costi per sviluppare nuovi farmaci. Si calcola che il costo medio necessario per introdurre un nuovo farmaco sul mercato negli Stati Uniti sia di circa 500 milioni di dollari. L'industria farmaceutica ha avvertito la necessità di porre sotto controllo i costi e ha scoperto che gruppi privati di ricerca non accademici, le cosiddette organizzazioni di ricerca a contratto o CRO (*Contract Research Organization, organizzazioni private a cui le imprese tendono a trasferire funzioni di ricerca tradizionalmente gestite dall'Università, ndr*), possono eseguire lo stesso lavoro a costi più contenuti e con meno controversie rispetto ai ricercatori universitari.

(...) In qualità di editori, noi ci opponiamo fermamente ad accordi contrattuali che negano ai ricercatori il diritto di esaminare i dati in modo indipendente o di presentare articoli da pubblicare senza prima aver ottenuto il consenso dello sponsor. Tali accordi non solo minano l'impostazione dell'indagine intellettuale che ha enormemente favorito la ricerca clinica di qualità molto elevata, ma rendono anche le riviste mediche complici di possibili falsificazioni, in quanto gli articoli pubblicati possono non evidenziare il grado di responsabilità degli autori nel controllo della conduzione dello studio sul quale hanno posto i loro nomi.

Proprio per questo timore abbiamo recentemente rivisto e rafforzato la sezione sull'etica della pubblicazione nel testo dal titolo *Uniform Requirements for manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*, un documento redatto dall'*International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)*, e ampiamente impiegato dalle singole riviste come base per le proprie politiche editoriali.

Fa parte di questi requisiti la nostra richiesta, che formuleremo come norma per gli autori, di dichiarare in dettaglio il ruolo che essi stessi e lo sponsor hanno avuto nello studio. Molti di noi chiederanno agli autori di firmare una dichiarazione scritta in cui, in modo esplicito, affermino di aver accesso ai dati e di aver deciso autonomamente che cosa pubblicare.

(...) Essere autori significa avere responsabilità e indipendenza. Un articolo inviato per la pubblicazione è proprietà intellettuale dei suoi autori, non di chi ha finanziato lo studio. Noi non prenderemo in esame né pubblicheremo articoli derivanti da studi condotti in condizioni tali da consentire allo sponsor di essere l'unico ad avere il controllo dei dati o di proibire la pubblicazione.

Appello: per la trasparenza e l'indipendenza scientifica della ricerca clinica e di sanità pubblica

Un buon Servizio Sanitario Nazionale, per essere efficace e realmente al servizio del cittadino, deve investire nella ricerca clinica ed epidemiologica. Negli ultimi tempi è stato ripetutamente segnalato che nel nostro Paese l'investimento per la ricerca è molto basso, e decisamente inferiore a quello di molti dei nostri partner europei. Questa scarsità di risorse e di impegno pubblico fa sì che gli indirizzi di ricerca vengano troppo spesso definiti in funzione del ritorno commerciale a breve e a medio termine, e non, come dovrebbe essere, della rilevanza dei quesiti per la cura dei malati. In particolare, si deve sottolineare la rarità delle ricerche sostenute da finanziamenti pubblici indipendenti, cioè quelle promosse direttamente - attraverso processi espliciti di prioritizzazione - da ricercatori o da Società Scientifiche o da Enti senza fini di lucro.

A fronte della riconosciuta importanza delle sperimentazioni cliniche controllate

come metodo per la valutazione scientifica rigorosa dell'efficacia degli interventi sanitari, cresce pertanto nel mondo scientifico l'esigenza di un impegno in prima persona dei ricercatori e delle Società Scientifiche perché si inverta questa tendenza.

È indispensabile, in altre parole, che le ricerche cliniche e per la sanità pubblica vengano condotte rispettando regole che devono riguardare sia le modalità con cui si identificano le aree nelle quali la ricerca viene fatta, sia le modalità di conduzione, valutazione, pubblicazione e diffusione dei suoi risultati.

Quando questo è stato possibile - ci riferiamo in particolare alle esperienze degli studi condotti in modo indipendente da gruppi collaborativi di ricerca - il contributo italiano alla ricerca internazionale è stato rilevante, e ha fornito strumenti importanti per la prevenzione delle malattie e la cura dei malati.

Testimonia la crescente preoccupazione per questi problemi un recente editoriale (*sovra riportato, ndr*), firmato dai Direttori delle principali riviste scientifiche aderenti all'*International Association of Medical Journal Editors*.

La preoccupazione per la preponderanza di ricerche finanziate da industrie farmaceutiche non deriva da una sfiducia nelle stesse, cui anzi va riconosciuto il merito di sostenere la gran parte della ricerca clinica in situazione di endemico disimpegno delle istituzioni pubbliche. Preoccupa, tut-

tavia, la crescente tendenza con cui sono gli sponsor a individuare i quesiti di ricerca, gestire le analisi dei dati e avocare il diritto di controllare la pubblicazione o meno dei risultati. Sostituendosi, cioè, al ruolo che dovrebbero invece esercitare, liberamente e senza condizionamenti, i ricercatori clinici.

Alla luce di questa importante iniziativa dei direttori delle riviste mediche, le Società Scientifiche sotto riportate si fanno promotrici di un'iniziativa culturale ed etica tendente a impegnare le Società Scientifiche Italiane, i Direttori Generali delle aziende sanitarie ospedaliere e i Comitati Etici Locali ad azioni utili a rendere maggiormente affidabili e credibili i risultati degli studi clinici condotti in Italia.

In particolare, i promotori richiedono ai propri membri, e agli individui e organizzazioni che si riconoscono in questo Appello, di prestare la massima attenzione ad attivare le misure necessarie perché vengano scoraggiate quelle ricerche nelle quali:

- il ricercatore non abbia l'autonomia decisionale nella scelta del protocollo della ricerca;
- il ricercatore non abbia la disponibilità di accedere autonomamente e in modo indipendente a tutti i dati raccolti nel corso della ricerca;
- sia previsto, da parte dello sponsor, un potere di vincolo alla pubblicazione dei risultati;

- non sia reso esplicito l'eventuale conflitto di interessi con lo sponsor;
- l'obiettivo scientifico sia secondario all'interesse commerciale dello sponsor o si tratti di una mera ripetizione di ricerche identiche già pubblicate.

Inoltre, poiché nella presentazione e divulgazione dei risultati delle ricerche scientifiche le riviste scientifiche hanno un ruolo fondamentale negli editoriali, nella selezione degli articoli da pubblicare e nella applicazione dei criteri qualitativi, i direttori delle riviste scientifiche e in particolare quelle considerate organi di Società Scientifiche devono impegnarsi a dichiarare in modo trasparente la sussistenza di potenziali conflitti di interesse che riguardino sia loro stessi che l'intero staff editoriale.

Si invitano quindi le Società Scientifiche ad aderire a questo Appello e ad impegnarsi a diffonderlo attraverso tutti i canali informativi, in modo da poter arrivare a un programma di azione per la definizione di regole esplicite di comportamento.

Società promotrici dell'Appello:

Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE);
Associazione italiana di Oncologia Medica (AIOM); Centro Cochrane Italiano (CCI);
Federazione Italiana di Cardiologia (FIC);
Società Italiana di Ematologia (SIE);
Società Italiana di Medicina Interna (SIMI)
Aderisce: Associazione Culturale Pediatri

Alitosi

Ancora sull'alitosi del bambino (vedi Domande e Risposte del numero 1/2000). Malgrado lo scetticismo dell'esperto ho continuato a prescrivere, nell'alitosi del bambino, il procinetico (clebopride sciroppo, mattina e sera, per cicli di 10 giorni), ottenendone sempre la risoluzione. A mio parere, l'efficacia del procinetico si spiega con il fatto che l'alitosi, nella maggior parte dei casi, è un disturbo neurovegetativo su base ansiosa. Suggestivo il seguente meccanismo eziopatogenetico: ansia-antiperistalsi-risalita di gas intestinali-alitosi.

È giusto avere dei dubbi, ma è anche giusto verificare.

Antonio Mariggì, Manduria (Taranto)

Il dottor Longo mi passa, per conoscenza, questa lettera, che gli arriva dopo più di due anni dalla pubblicazione su Domande e Risposte, di un quesito che per la verità non era un vero quesito; il dottor Mariggì ci segnalava questa sua peculiare indicazione del procinetico e questa sua interpretazione

del sintomo alitosi, e chiedeva una opinione agli esperti della rivista. La risposta della rubrica era cortesemente negativa (cominciava con «la causa più comune di alitosi nel bambino è il ristagno di muco nel rinofaringe, secondario a sinusite o semplicemente a respirazione orale», e finiva con «mi viene molto difficile comprendere e credere all'effetto del procinetico: provi con un placebo»). Rendo pubblica la risposta polemica del dottor Mariggì che, a distanza di più di un anno, ha voluto ribadire la sua riconfermata convinzione, e cerco di risponderegli anch'io, aprendo, eventualmente, il dibattito.

Non sono un esperto, ma non posso fare a meno di far mio lo scetticismo già dichiarato dalla rubrica. Capisco che mi ritrovo in vantaggio dialettico, e mi dispiace approfittarne; tuttavia mi sentirei anche un po' colpevole se non dicessi le mie ragioni, e ancora di più se non rendessi pubblico il dissenso del dottor Mariggì.

L'alitosi è stata collocata, su di una base oggettiva (osservazionale), tra i sintomi della sinusite, e ci rimane, per larga condiz-

ionalmente i dentisti e i venditori di dentifrici) l'alitosi da cattiva igiene dentaria, o da patologia odontostomatologica; l'ozena costituisce uno storico esempio di malattia batterica otoiatica, caratterizzata da un odore insopportabile; e alcuni conoscono l'alitosi da cripte tonsillari. Dunque esiste anche l'alitosi da cause locali, odontostomatologiche e otorinolaringoiatriche, di natura batterico-putrefattiva.

Esiste anche l'alitosi di origine gastrica: nelle prime decine di minuti dopo l'assunzione di olio di fegato di merluzzo può succedere di liberare qualche zaffata; ma sono appunto zaffate, legate ad aperture occasionali del cardias. Viceversa, sebbene il contenuto gastrico non abbia un buon odore, normalmente non lo si percepisce se non dopo che è stato vomitato.

La doppia ipotesi di una antiperistalsi da ansia e di una alitosi da antiperistalsi e di un cattivo odore di provenienza più bassa, da gas intestinali sembra difficile da avallare. Conosco anch'io l'ansia che "prende alla bocca dello stomaco", ma è fortunatamente episodica, di breve durata, ed è piuttosto l'espressione di uno spasmo pilori-

co che di un reflusso duodeno-gastrico.

Ad ogni modo, cosa Le devo dire? Non c'è niente di più difficile che rinunciare a una opinione specialmente se, come nel Suo caso, è stata rinforzata dal successo. Mi pare di capire che ha preferito non seguire il suggerimento di «provare con il placebo». Ha fatto bene: non essendone convinto, non Le sarebbe riuscito. Nemmeno io cambierei la mia; ma può darsi che qualche collega faccia la prova e Le dia ragione. Questa rubrica è qui apposta.

F.P.

Calendario vaccinale e ambiguità

La domanda della dottoressa Mao (a che età deve abbassare la dose dell'anatossina difterica? A 6 o a 7 anni?) e la risposta di Bartolozzi (a 6 anni, ma cosa vuol dire: 6 anni compiuti o da compiere? in Toscana abbiamo precisato: 6 anni compiuti) mette in evidenza un importante problema, quello della inspiegabile difficoltà a mettere a punto un protocollo nazionale uniforme. C'è una vera inflazione di calendari vaccinali, nessuno uguale all'altro; e le differenze non dipendono solo dal confondere i numeri ordinali con i numeri cardinali, né dalle ipotetiche diffor-

mità territoriali; mentre una uniformità dei calendari sarebbe assai utile alla credibilità e allo snellimento delle procedure e alle necessità della popolazione, soprattutto di quella non stanziale.

Ho voluto rileggere il DL 7.4.99 sul nuovo calendario delle vaccinazioni, emanato, come si legge nelle premesse, «per assicurare l'uniformità della strategia di immunizzazione su tutto il territorio nazionale». Ho dovuto constatare anche lì alcune incongruenze. All'articolo 2 si dice che «il ciclo di vaccinazione DT va rinforzato con una dose di rinforzo al quinto-sesto anno di vita», ribadendo che lo stesso schema vale anche per il DTP; se non che vi si fa cenno alla possibilità, in quella occasione, «a 5-6 anni» di un «recupero» dei non vaccinati per MPR; ed è ovvio che dire quinto-sesto anno non è la stessa cosa che dire 5-6 anni di età.

Anche nella Tabella annessa al decreto viene indicata per il richiamo DTP l'età di 5-6 anni, in contraddizione con il precedente riferimento al quinto-sesto anno.

Nella circolare esplicativa, poi, si legge che «è raccomandata una dose di rinforzo di DTP in età prescolare, a distanza di 5 anni dal completamento del ciclo di base»; ma, se si seguono le indicazioni alla lettera, si arriva necessariamente dopo la fine del sesto anno, dunque in età scolare e non in età prescolare.

Se il periodo ottimale per il richiamo DTP è il quinto-sesto anno (dopo il quarto compleanno e prima del sesto), ritengo che la scelta fatta dalla commissione toscana sia quella giusta, la più semplice e la più comprensibile (prima del sesto compleanno DPT, dopo il sesto DTP di tipo adulto), e che dovrebbe essere adottata in tutto il territorio nazionale.

La questione delle vaccinazioni è troppo importante. È necessario poter disporre di indicazioni chiare, ponderate e condivise, così come voler superare le ambiguità e le contraddizioni (vaccinazioni obbligatorie, raccomandate, facoltative, gratuite o a pagamento, praticate da pediatri o da igienisti, con calendari nazionali, regionali, provinciali). Anche la nostra Rivista è incorsa involontariamente in errore, quando, sullo stesso numero di febbraio, nel quiz di autovalutazione dava come giusta la risposta 17 c, ovviamente la più sbagliata (15 anni), anziché la 17 a, giusta ancorché volutamente «lasca» (5-7 anni).

Ilario Attisani, Locri (RC)

È vero, ci siamo confusi anche noi (anzi, anch'io). Un buon motivo (per me) di tacere.

F.P.

CONFRONTI IN PEDIATRIA 2002

UNA MALATTIA, UNA TERAPIA

Trieste, Stazione Marittima, 6-7 dicembre 2002

La semplificazione dei protocolli diagnostico terapeutici è da sempre tra le principali finalità dei Confronti in Pediatria. Questa esigenza si fa in realtà sempre più viva quanto più numerose sono le soluzioni terapeutiche che la ricerca ci propone come efficaci o possibilmente efficaci. Una Terapia per Una malattia è certamente uno slogan difficilmente raggiungibile ma che molto bene si adatta alla richiesta di razionalizzazione delle conoscenze che viene chiesto agli esperti che guideranno il dibattito. E per dare a questo una maggiore concretezza, abbiamo pensato di far partire ogni confronto da un caso concreto presentato da un pediatra di famiglia. Ci sarà anche una tavola rotonda sulla terapia antibiotica delle malattie infettive. Il confronto qui sarà tra pediatri di famiglia che potranno in discussione in "tutta sincerità" le loro scelte operative in tema di terapia antibiotica, e alcuni esperti aduati a loro volta dai "sacri testi".
Arrivederci a dicembre!

Venerdì 6 dicembre

•Accesso acuto d'asma •I disturbi del sonno (OSAS) •I problemi dell'allattamento al seno (ittero, agalattia, dermatite da pannolino, candidiasi) •Sindrome dell'intestino infetto •Traumatologia "minore" •Il bambino col batticuore •Emicrania •Teste grandi e teste piccole •L'orticaria •Rinocongiuntivite allergica e no •Pene "piccolo" •L'infezione urinaria

Sabato 7 dicembre

•Febbri ricorrenti e di lunga durata •Sindrome ADHD (sindrome iperattiva con difetto di attenzione) •Tavola rotonda in Infettivologia ambulatoriale (brucellosi, faringite, sinusite, piodermite, OMA, congiuntivite): una malattia un antibiotico •Presentano le loro abitudini i pediatri di famiglia. Commentano tre esperti.