

IL RE È NUDO?

Nella Pagina Gialla di questo numero è presentata col giusto rilievo una revisione sistematica (italiana, uscita su *BMJ* e ripresa dal *Guardian* come "una delle ricerche più sovversive mai pubblicate") sulla qualità e l'impatto degli studi riguardanti l'efficacia/efficienza dei vaccini antinfluenzali. Le conclusioni degli Autori, che hanno revisionato 259 studi primari, sottoponendoli a indagini statistiche indipendenti e oggettive, sono che i lavori finanziati dall'industria hanno, rispetto a lavori sostenuti da fondi governativi o privati, una maggiore probabilità di essere pubblicati su riviste di alto prestigio e ad alto *impact factor*, e un alto indice di citazione, a dispetto di una qualità mediamente inferiore e di una percepibile discordanza tra risultati e conclusioni. Per inciso, ma non tanto, questi lavori hanno anche una maggiore probabilità, rispetto a quelli su fondi governativi o autonomi, di arrivare a conclusioni favorevoli all'impiego di quei vaccini. Il re è nudo? Sembra che proprio di sì: ma è come se non lo fosse. Intanto non gliene importa, poi non è neanche colpa sua. Corruzione? No, solo effetto del potere, un potere così diffuso da diventare invisibile, un potere a tutti i livelli, dal potere di finanziare le ricerche al potere di ottenere firme illustri, al potere di richiamo di queste firme, al potere dell'industria di diffondere direttamente al pubblico medico copia o traduzione dei lavori più favorevoli.

La stampa medica: libero mercato o oligopolio?

Un articolo "d'essay" pubblicato lo scorso ottobre da *PloS Medicine*, dal titolo *Why current publications practices may distort science?* (Young NS, Ioannidis JPA, Al-Ubaydli. *PloS Med* 2008;5(10):e201 doi:10.1371/journal.pmed.0050201), affronta il tema da un punto di vista ancora più generale, e "innocentista". La spiegazione che viene data del fatto che alcune verità appaiano nella stampa medica come più vere di altre risiede semplicemente nel *winner's curse*, la "maledizione del vincitore", condannato, evidentemente, a vincere sempre. I lavori scientifici sono tanti, troppi (Jefferson calcola che ogni mese vengano pubblicati 7287 item di qualche rilevanza per le cure primarie) e le Riviste mediche ad alto impatto sono poche: accade così che vengano più facilmente prescelti per la pubblicazione i risultati positivi rispetto a quelli negativi e, tra i primi, quelli con effetti più spettacolari, anche se poi, a distanza di 10 anni, almeno un quarto degli studi randomizzati (e 5/6 di quelli non randomizzati) risultano contraddetti da ricerche successive. Ma fino ad allora? Accadrà che risultati dello stesso segno si rinforzino a vicenda, e inducano un giudizio positivo dei referee, mettendo in essere una cascata conformista, in buona fede.

Un ruolo importante rivestono allora le revisioni sistematiche nel ridimensionare i primi risultati un poco o molto gonfiati dalla loro stessa novità; ma l'inerzia del pensiero collettivo è lunga da vincere, e a volte le stesse revisioni sistematiche finiscono per perpetuare le distorsioni iniziali. Non è infatti difficile, anzi è piuttosto la regola, che queste distorsioni inneschino una cascata conformista, che incoraggi il pensiero convenzionale, e che viceversa il pensiero o l'osservazione critica vengano, sempre innocentemente, censurati dai referee.

Prendiamo, giusto per un esempio, un altro argomento trattato

in questo numero: quello della importanza o della non importanza della dieta dei primi mesi di vita nel condizionare (proteggendo? sensibilizzando?) il successivo verificarsi di una allergia alimentare. Quando sono nati, e come, i primi "statement" sugli aspetti negativi di una introduzione precoce (precoce quanto?) e sugli aspetti protettivi del latte materno o dei probiotici? E chi e quando riuscirà veramente a fare chiara e luminosa chiarezza, e a fare arrivare questa chiarezza fino a dove deve arrivare, cioè agli operatori delle cure primarie?

Disease mongering

Disease mongering, commercializzare la malattia: il termine indica la "messa in vendita di disturbi che allargano la linea di confine tra malattia e salute, allo scopo di allargare il mercato per coloro che vendono o comunque distribuiscono il relativo trattamento". Dunque, un'operazione in sé, consapevolmente, truffaldina. Eppure non è solo questo: né l'operazione è necessariamente truffaldina, almeno nelle intenzioni; resta tuttavia un modo, anche inconsapevole, della medicina, e del ricercatore, e del medico, di valorizzare il proprio ruolo, di allargare il suo campo, il suo potere; ed è un altro dei modi con i quali la medicina distorce se stessa, attraverso le pubblicazioni scientifiche.

Ce lo ricorda un altro articolo "d'essay" di *PloS Medicine*, la stessa Rivista che, due anni fa, aveva proposto questa denominazione irrituale, ad esempio, per la sindrome della gamba senza riposo, o per il disturbo da difetto motivazionale, o per la disfunzione sessuale femminile (Moynihan R, Doran E, Henry D. *Disease mongering. Is now part of the global health debate. PloS Med* 2008;5:e106 doi: 10.1371/journal.pmed.0050106).

Un tempo non lontanissimo, per "creare una malattia", non occorre nemmeno la pubblicazione scientifica, la dimostrazione dei fatti, della nocività del non intervento e dell'utilità dell'intervento. Chi può dimenticare il problema del piede laso del bambino che (non) diventerà mai un piede piatto, ma che, intanto, almeno per prudenza, è meglio che sia sostenuto da una scarpetta ortopedica fatta apposta? E chi mai ricorda, invece, di aver letto contributi seri e positivi su questo tema che per decenni è stato così pervasivo?

Oggi è più difficile, ma non impossibile, che un messaggio passi di bocca in bocca, cortocircuitando il mondo della comunicazione scientifica: eppure accade anche oggi (o ieri) che una malattia nasca e muoia nel giro di anni annorum, senza che nulla sia mutato nei fatti, nella realtà delle cose.

E nasce proprio passando attraverso una comunicazione scientifica certamente (o molto probabilmente) innocente, o soltanto avventata, dalla convinzione iniziale di qualcuno (di chi? e chi se ne ricorda?) di accendere una luce su un problema fino ad allora misconosciuto: una prima, e una seconda, e una terza segnalazione convinta, che contagiano a macchia d'olio tutto il mondo della pediatria. Pensiamo agli ultimi vent'anni dell'"allarme reflusso": quando ogni asma, e naturalmente ogni rigurgito, ma anche ogni pianto di bambino poteva nascondere un GER, quando le pH-metrie lavoravano a tutto spiano, e la cisapride scorreva a fiumi? Chi non ha partecipato a questa corsa? Chi è davvero senza peccato scagli la prima pietra.

Ma come è accaduto che quel pallone che oggi si sta così rapidamente sgonfiando possa esser cresciuto sotto gli occhi di tutti, dei più seri, dei meglio informati, delle Riviste pediatriche e gastroenterologiche e dei loro referee, contagiando un servizio di pediatria dopo l'altro, anzi, un pediatra dopo l'altro? Un esempio di *disease mongering* che nessuno osa chiamare con questo nome.

Conclusioni

Non ci sono conclusioni, non ci sono ricette. Saper leggere i la-

vori? Più facile da dire che da fare. Leggerli, allora, ma interi, senza limitarsi alle conclusioni, o allo stretto "messaggio da portare a casa". Già più facile; e già, a volte, sufficiente, quanto meno per introiettare il sano sentimento del dubbio. Leggere, e produrre, revisioni sistematiche e meta-analisi. Lasciare che le novità sedimentino. Mantenere sempre un retropensiero critico. Restare ostinatamente aderenti alla EBM, prima di tradurre nella pratica i messaggi della letteratura medica.

Franco Panizon

Riportiamo direttamente da "Quaderni acp" di gennaio-febbraio 2009 (2009;16:44) la posizione dell'Associazione, allo stato dell'arte, e delle valutazioni epidemiologiche internazionali sulla vaccinazione antinfluenzale. È una posizione molto equilibrata, molto meditata e ben documentata che "Medico e Bambino" condivide integralmente e che va, per quanto ci riguarda, considerata punto di riferimento sintetico per ogni successiva evoluzione del problema.

Posizione dell'Associazione Culturale Pediatri (ACP) sulla vaccinazione contro l'influenza in età pediatrica

La vaccinazione contro l'influenza presenta aspetti controversi discussi da tempo nella letteratura internazionale. La definizione di caso crea confusione tra vera influenza e sindromi simil-influenzali (*influenza like-illness*, ILI) sostenute, nella maggior parte dei casi, da altri tipi di virus. La proporzione delle malattie respiratorie (simil-influenzali) causate dai virus influenzali è molto bassa. Nei bambini si stima che sia circa del 10%¹. I dati ci dicono che solo il 29% dei 1870 campioni raccolti l'anno scorso in Italia sulla popolazione di tutte le età è risultato positivo per influenza (18% in Europa, 12% negli USA).

L'efficacia del vaccino nei bambini minori di 5 anni² così come negli ultra 65enni³ è risultata incerta, quando non addirittura assente (paragonabile al placebo nei bambini minori di due anni)⁴.

Uno dei fattori che interferiscono negativamente sull'efficacia è la corrispondenza tra i ceppi virali circolanti e quelli contenuti nel vaccino che rimane un'incognita a causa della grande variabilità dei virus influenzali e dei lunghi tempi (6-9 mesi) necessari ad allestire il vaccino con le metodiche attuali.

Lo studio, pubblicato di recente sugli *Archives of Pediatrics and Adolescent* sull'efficacia dell'antinfluenzale in bambini minori di 5 anni, conferma l'incertezza dei risultati in due stagioni nelle quali non vi era una buona corrispondenza tra i virus circolanti e quelli contenuti nel vaccino².

I benefici attesi appaiono quindi incerti e modesti a fronte del grande impegno richiesto da una vaccinazione estesa.

Alla luce di tutto ciò, acquistano particolare rilevanza le misure non farmacologiche, come il lavaggio frequente delle mani, risultate altamente efficaci nell'interrompere la trasmissione di tutte le malattie respiratorie⁵.

Le raccomandazioni ministeriali per la prevenzione dell'influenza prevedono anche quest'anno la vaccinazione dei soli bambini a rischio⁶.

Il CDC europeo (ECDC) ha sottolineato, nel 2007, i tanti vuoti informativi riguardo ai risultati di questa vaccinazione e ha indicato le conoscenze necessarie per un eventuale allargamento dell'immunizzazione dei bambini sani⁷:

- il peso della malattia, specifico per paese e per fasce di età;
- la standardizzazione della definizione di caso;
- l'efficacia del vaccino nelle varie fasce di età;
- la definizione del dosaggio utile;
- la sicurezza anche riguardo alla reiterazione annuale della vaccinazione.

In attesa di disporre delle conoscenze indispensabili per valutare l'appropriatezza dell'introduzione dell'antinfluenzale nei bambini sani, l'ACP ritiene che:

- sia necessario procedere a studi adeguati per colmare i vuoti conoscitivi;
- vadano incentivate le misure non farmacologiche risultate efficaci nell'interrompere la trasmissione delle malattie respiratorie;
- vadano aumentate le coperture vaccinali dei bambini ad alto rischio, ancora troppo basse (circa il 10%).

Luisella Grandori, Referente prevenzione vaccinale ACP
Michele Gangemi, Presidente ACP

Bibliografia

1. Ministero della Salute. Vaccinazione antinfluenzale di massa in età pediatrica. Quali evidenze abbiamo? Bollettino di informazione sui Farmaci 2003;5-6:187-96.
2. Szilagyi PG, Fairbrother G, Griffin MR, et al. Influenza vaccine effectiveness among children 6 to 59 months of age during 2 influenza seasons. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:943-51.
3. Jefferson T, Di Pietrantonj C. Inactivated influenza vaccines in elderly - are you sure? *Lancet* 2007;370:1199-200.
4. Jefferson T, Smith S, Demicheli V, et al. Assessment of efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet* 2005;365:773-80.
5. Jefferson T, Foxlee R, Del Mar C, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses: systematic review. *BMJ* 2008;336:77-80.
6. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Prevenzione dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2008-2009. Circolare ministeriale del 15 settembre 2008.
7. ECDC. Infant and children seasonal immunisation against influenza on a routine basis during inter-pandemic period. Technical report of the scientific panel on vaccines and immunisation. Stockholm, January 2007.