

Dalla letteratura

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

Accesso aperto ai trial

Tutti d'accordo – nonostante le non poche osservazioni critiche anche recenti¹ – sul fatto che le sperimentazioni controllate randomizzate siano il gold standard della ricerca clinica. Proprio il loro valore atteso diventa una ragione in più per criticare il fatto che l'accesso ai dati grezzi di queste ricerche sia generalmente consentito solo a poche persone: alcuni tra i firmatari dello studio e, più spesso, alle direzioni mediche delle aziende che lo hanno sponsorizzato. Questo accesso limitato ai dati – sottolineano sul *JAMA* Harlan Krumholz e Eric D. Petersen – mette a rischio una delle principali caratteristiche della ricerca: la sua riproducibilità².

Progettare e condurre un trial di qualità richiede competenze e risorse sempre maggiori; anche per questa ragione, è molto raro che un gruppo di lavoro esterno decida di analizzare nuovamente i dati raccolti nel corso di uno studio già svolto: si dà per scontato, in altri termini, che qualsiasi nuovo approfondimento abbia un esito analogo a quello originale. Purtroppo non è così, come dimostrano i risultati presentati sullo stesso numero della rivista statunitense da un gruppo collaborativo formato prevalentemente da ricercatori delle università di Stanford (USA) e McMaster di Hamilton, in Canada³.

Analizzando la letteratura dal 1966 a oggi, gli autori hanno reperito solo 37 report capaci di soddisfare i criteri di inclusione nello studio (RCT reanalysis). La maggior parte di queste riconsiderazioni di studi (84%) vedeva tra gli autori almeno una delle firme dello studio originale: in altri termini, quasi sempre si trattava di una revisione a cura degli stessi autori e non di una rivisitazione esterna. Ciononostante, almeno la metà delle nuove analisi adottava un approccio statistico differente, un terzo differiva nella determinazione degli esiti dello studio o nella loro misurazione e un terzo giungeva a conclusioni diverse da quelle dell'articolo primario.

Krumholz e Petersen fanno rilevare che non sempre queste divergenze devono essere considerate come un segnale di distorsione intenzionale; in qualsiasi attività di ricerca c'è una componente soggettiva che



Luxora, Arkansas (2002), di Alec Soth.

La registrazione dettagliata e completa è la condizione che rende i risultati di uno studio un "oggetto" sociale: in questo senso, il ricercatore – come l'artista – deve avere uno stile opposto dal campeggiatore ecologista, cioè deve lasciare tracce.

può effettivamente orientare un progetto in una direzione diversa. Anche se non mancano in letteratura le dimostrazioni di bias pianificati, come quelli segnalati da Rising, Bacchetti e Bero: le discordanze tra il contenuto dei report presentati alla Food and Drug Administration e i risultati degli stessi studi pubblicati su riviste internazionali sono valutabili in un 9% circa. Sempre in favore dell'intervento oggetto di studio⁴.

Gli editorialisti del *JAMA* indicano alcuni punti chiave che dovrebbero informare le politiche della ricerca clinica dei prossimi anni (tabella).

Condividere i dati, però, non è una scelta scontata. Chi ha svolto una ricerca può preoccuparsi che un'analisi successiva comprometta la riservatezza dei dati dei pazienti, nonostante questo rischio possa essere minimizzato rendendo anonimi i dati raccolti nelle banche dati. Altri possono temere che l'accesso ai dati possa essere sfruttato per finalità commerciali: ma anche questo pericolo può essere ridotto verificando l'indipendenza dei richiedenti e permettendo la rivalutazione solo secondo modalità in certa misura vincolanti. Ancora, può

Tabella. Punti chiave per le politiche della ricerca clinica.

Azione	Obiettivo
Tutti gli RCT, i protocolli di studio e i piani di analisi devono essere registrati e riportati alla comunità scientifica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Migliorare la standardizzazione dei risultati e la rendicontazione degli studi. 2. Consentire ai referee e alle riviste di monitorare i protocolli dei trial per garantire la coerenza tra il report pubblicato e gli esiti che lo studio aveva dichiarato di voler considerare.
Tutti i dati grezzi raccolti in uno studio (raw data) devono essere a disposizione di chi intenda replicare le analisi	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aumentare la fiducia della comunità scientifica nei risultati della ricerca. 2. Permettere un dialogo più aperto con lo scopo di favorire una maggiore comprensione dello studio e una migliore interpretazione dei risultati.

essere giustificata la ritrosia di chi vede il proprio lavoro di mesi o anni minacciato da colleghi che, con un impegno assai più modesto, possono derivare dallo studio eseguito da altri un ritorno accademico comunque importante. Infine, c'è chi – non senza qualche ragione – ha sottolineato il rischio che la rianalisi degli stessi dati possa generare confusione o addirittura danni, qualora sia informata da finalità tendenziose esterne ai valori che generalmente guidano la comunità scientifica⁵.

Qualsiasi rianalisi dovrebbe uniformarsi ai criteri predefiniti, seguendo un protocollo di studio dettagliato e rispettando le stesse norme per la registrazione seguite dal trial originale⁶. Sarebbe una buona norma quella di condividere preventivamente con i ricercatori chi originariamente ha svolto lo studio i nuovi risultati che si intenderebbe proporre alla comunità scientifica.

Resta, quella della condivisione dei dati grezzi della ricerca, una questione controversa di cui si continuerà a discutere nei prossimi mesi. L'apertura è una scelta obbligata dal punto di vista etico: qualcosa che, sia chi ha svolto lo studio sia chi lo ha finanziato deve ai pazienti arruolati nella ricerca. La registrazione dettagliata e completa è la condizione che rende i risultati di uno studio un "oggetto" sociale: in questo senso, il ricercatore – come l'artista – deve avere uno stile opposto dal campeggiatore ecologista, cioè deve lasciare tracce⁷.

Come già il *Lancet* nel 2010⁸ e *The BMJ* con l'intensa campagna per gli Open data coincidente con l'affaire dei farmaci antivirali, anche

il *JAMA* ha aggiunto la propria voce a quelle che da tempo chiedono maggiore trasparenza: «Rather than the rare exception, open science and replication should become the standard for all trials and especially those that have high potential to influence practice», affermano Krumholz e Petersen. Sarebbe dunque opportuno spostare l'attenzione dal *se* al *come* i raw data possano essere condivisi e riutilizzati: che un ambiente conservatore come quello dell'editoria scientifica si stia progressivamente esprimendo in favore di una maggiore apertura è una buona notizia.

Bibliografia

1. Every-Palmer S, Howick J. How evidence-based medicine is failing due to biased trials and selective publication. *J Eval Clin Pract* 2014; doi: 10.1111/jep.12147.
2. Krumholz HM, Petersen ED. Open access to clinical trials data. *JAMA* 2014; 312: 1002-3.
3. Ebrahim A, Sohani ZN, Montoya L, et al. Reanalyses of randomized clinical trial data. *JAMA* 2014; 312: 1024-32.
4. Rising K, Bacchetti P, Bero L. Reporting bias in drug trials submitted to the Food and Drug Administration: review of publication and presentation. *PLoS Med* 2008; 5: e217.
5. Spertus JA. The double-edged sword of open access to research data. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: 143-4.
6. Christakis DA, Zimmerman FJ. Rethinking reanalysis. *JAMA* 2013; 2499-500.
7. Dyer G. Working the room. Edinburg: Cannongate, 2010. Trad. it. Dyer G. Il sesso nelle camere d'albergo. Torino: Einaudi, 2014.
8. Sharing public health data: necessary and now. *Lancet* 2010; 375: 1940.

Adolescenti che bevono troppo: il colloquio motivazionale serve a poco

Il colloquio motivazionale (motivational intervention - MI) è un intervento sviluppato da Miller nel 1983, inizialmente sulla base della sua esperienza nel trattamento delle persone che abusavano di alcol e successivamente introdotto da Miller e Rollnick per il trattamento di altri disturbi psicologici^{1,2}. Il MI è una tecnica di counselling che si basa su una conversazione collaborativa e rappresenta «un approccio centrato sull'individuo teso a rendere esplicite e a rafforzare le motivazioni al cambiamento» attraverso l'esplorazione e la risoluzione delle ambivalenze che emergono³.

Una recente revisione Cochrane pubblicata da David Foxcroft et al.⁴ ha cercato di sintetizzare le prove disponibili sull'efficacia del MI per il trattamento dell'abuso di alcol in giovani adulti. La revisione aveva come obiettivo di rispondere alla difficile domanda espressa da Moyers nel 2011: «Che tipo di risultati possiamo aspettarci selezionando un trattamento il cui scopo è portare l'individuo a risolvere l'ambivalenza e procedere verso il cambiamento e applicandolo ad una popolazione giovanile in cui spesso c'è molta poca ambivalenza relativamente all'abuso di sostanze?»⁵.

La revisione Cochrane ha considerato 66 studi randomizzati controllati che includevano più di 17.000 partecipanti⁴. I principali risultati mostrano una riduzione significativa della quantità di alcol consumato (da una media di 13,7 "drink/settimana" a 12,2 "drink/settimana"), una riduzione della frequenza di alcol consumato (riduzione nel numero di giorni di consumo di alcol, da 2,7 a 2,6 giorni) e infine una riduzione della concentrazione di alcol nel sangue (decremento da 0,14% a 0,13%) a 4 o più mesi di follow-up.

Per tutti questi esiti considerati, la qualità degli studi inclusi è stata giudicata moderata per la presenza di "selection" e "detection" bias e alta eterogeneità tra gli studi. Un effetto ai limiti della significatività è stato trovato per i problemi relativi all'uso di alcol (misurato come una riduzione nel punteggio di una scala, da 8,91 a 8,18), ma gli studi considerati erano di bassa qualità per la presenza di "selection", "detection" e "attrition bias", e alta eterogeneità. Infine, il MI non ha effetto sulla concentrazione media di alcol nel sangue, sul "binge drinking", "drink driving" e altri



Orphic games (2009), di Michael Donnor.

comportamenti a rischio associati all'abuso di alcol. Gli studi considerati per questi esiti erano di qualità bassa o moderata.

L'analisi, concludono i ricercatori, mostra che «non c'è un sostanziale e significativo effetto del MI per il trattamento dell'abuso di alcol nei giovani adulti»⁴.

La revisione pone l'attenzione sull'importanza di interpretare i risultati ragionando non in termini di superamento di un livello di significatività statistica, ma sulla «rilevanza clinica» dell'effetto del trattamento sulle misure di esito considerate. Gli autori della revisione giustificano le loro conclusioni notando che «pur avendo trovato effetti significativi, la dimensione dell'effetto è comunque troppo piccola per poter essere considerata rilevante per le decisioni o per la pratica clinica. Inoltre, l'effetto non è risultato consistente per tutti gli esiti studiati sia a causa di un'alta eterogeneità tra gli studi inclusi sia per il rischio di distorsioni»⁶.

Le implicazioni di questa revisione risultano quindi essere rilevanti dal punto di vista clinico considerando la crescente diffusione del MI lasciando, però, ancora un ampio spazio di discussione. Uno dei revisori esterni coinvolti nel processo editoriale della revisione ha sottolineato come, pur considerando rilevanti i limiti metodologici posti dagli autori, i clinici potrebbero considerarli sovrastimati nella stesura delle conclusioni.

Il MI è un metodo direttivo centrato sull'utente e gli obiettivi sono determinati dal paziente stesso piuttosto che dall'operatore. Di conseguenza, gli esiti possono essere molto variabili. Tale considerazione è applicabile a numerosi interventi psicosociali rendendo difficile la conduzione di revisioni sistematiche in questi ambiti. Che fiducia possiamo riporre sulla stima dell'effetto calcolata su una popolazione media quando il trattamento in esame è individuale?

Dovremmo tenere in mente che lo scopo principale delle revisioni Cochrane sull'efficacia di un trattamento è quello di fornire una sintesi esaustiva delle prove disponibili e della loro qualità. Al contrario, per la formulazione di raccomandazioni cliniche, è necessario non solo una valutazione delle evidenze, ma anche un esame di altri fattori: i benefici attesi, i valori o le preferenze espresse dai pazienti e dai clinici⁷.

Per concludere, i risultati della revisione sistematica di Foxcroft et al.⁴ sono applicabili a una popolazione di giovani adulti e non possono essere generalizzabili ad altre fasce d'età. Inoltre, la revisione non chiarisce i dubbi su che tipo di studi primari sarebbero necessari per migliorare le conoscenze in questa specifica area. Concordiamo con gli autori sulla necessità di ulteriori studi di buona qualità che valutino l'efficacia del MI in questa particolare popolazione.

Bibliografia

1. Miller WR. Motivational interviewing with problem drinkers. *Behav Psychother* 1983; 11: 147-72.
2. Miller WR, Rollnick S. *Motivational interviewing: preparing people to change addictive behavior*. New York: Guilford Press, 1991.
3. Miller WR, Rollnick S. Ten things that motivational interviewing is not. *Behav Cogn Psychother* 2009; 37: 129-40.
4. Foxcroft DR, Coombes L, Wood S, Allen D, Almeida Santimano NM. Motivational interviewing for alcohol misuse in young adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (8): CD007025.
5. Moyers TB. Disseminating motivational interviewing in psychiatric and adolescent populations: optimism and a few worries. *Can J Psychiatry* 2011; 56: 641-2.
6. Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Group. Results should not be reported as statistically significant or statistically non-significant. www.editorial-unit.cochrane.org/blog/results-should-not-be-reported-statistically-significant-or-statistically-non-significant
7. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 383-94.

Marina Davoli, Laura Amato
Cochrane Drugs and Alcohol Group e
Dipartimento di Epidemiologia
del Servizio Sanitario della Regione Lazio

Screening mammario in età avanzata

Portare il limite superiore per lo screening del cancro al seno da 69 anni a 75 nei Paesi Bassi ha determinato una lieve diminuzione delle diagnosi di carcinoma mammario avanzato, mentre l'incidenza del cancro in stadio precoce è aumentata, secondo uno studio pubblicato su *The BMJ*¹. Al riguardo, la Preventive Services Task Force degli Stati Uniti rac-

comanda lo screening biennale per le donne di età compresa tra 50 a 74². Le linee-guida generalmente utilizzate sono prevalentemente basate su studi randomizzati controllati che raramente hanno visto arruolate pazienti di età maggiore di 70 anni.

Utilizzando dati dei Registri Tumori olandesi, i ricercatori hanno valutato i tassi di incidenza di cancro al seno in una popolazione di 25.000 donne di età compresa tra 70-75 anni, prima e dopo un programma di screening di massa che ha iniziato a includere le donne fino ai 75 anni di età.

I tassi di incidenza di tumori in fase iniziale sono aumentati dopo la variazione dell'età nello screening, da 248,7 a 369,9 casi per 100.000 donne. Allo stesso tempo, i tassi di incidenza di tumori della mammella in stadio avanzato sono leggermente diminuiti da 58,6 a 51,8 casi per 100.000.

Gli autori sostengono che i risultati ottenuti dimostrano un effetto limitato del programma di screening nelle donne più anziane. Inoltre, sembra evidente un rischio di sovradignosi («each "prevented" advanced stage tumour resulted in 19.7 "extra" and therefore overdiagnosed early stage tumours, this implies that mass screening in women aged 70-75 years leads to a considerable proportion of tumours that are overdiagnosed»). Fino a quando non saranno disponibili i risultati di uno studio controllato randomizzato avviato nelle donne tra 71 e 73 anni dal servizio sanitario britannico, «lo screening di routine del cancro al seno nelle donne di età maggiore di 70 anni non dovrebbe essere eseguito su larga scala. Al contrario, rischi e benefici dello screening dovrebbero essere valutati su base personalizzata, considerando la speranza di vita, il rischio di cancro al seno, lo stato funzionale e le preferenze dei pazienti».

Bibliografia

1. de Glas Nienke A, de Craen AJ, Bastiaannet E, et al. Effect of implementation of the mass breast cancer screening programme in older women in the Netherlands: population based study. *BMJ* 2014; 349: g5410.
2. U.S. Preventive Services Task Force*. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2009; 151: 716-26.

Il ruolo del documentalista tra EBM e medicina narrativa

Le rassegne pubblicate sulle riviste internazionali più accreditate sintetizzano problemi clinici importanti e sono scritte da personalità di rilievo della medicina internazionale. Da esperti, insomma: ma per quanto valore possano avere gli inquadramenti proposti da autori di prestigio, non è sbagliato preoccuparsi che il punto di vista di chi firma il lavoro possa in qualche modo aver condizionato la sua stessa ricerca delle fonti su cui basare le proprie argomentazioni. A farlo notare è una viewpoint uscita sul settimanale della American Medical Association, che sottolinea quanto valore possa invece avere il supporto di un documentalista nella preparazione – e forse anche nella stesura – di un articolo di revisione su una rivista scientifica¹.

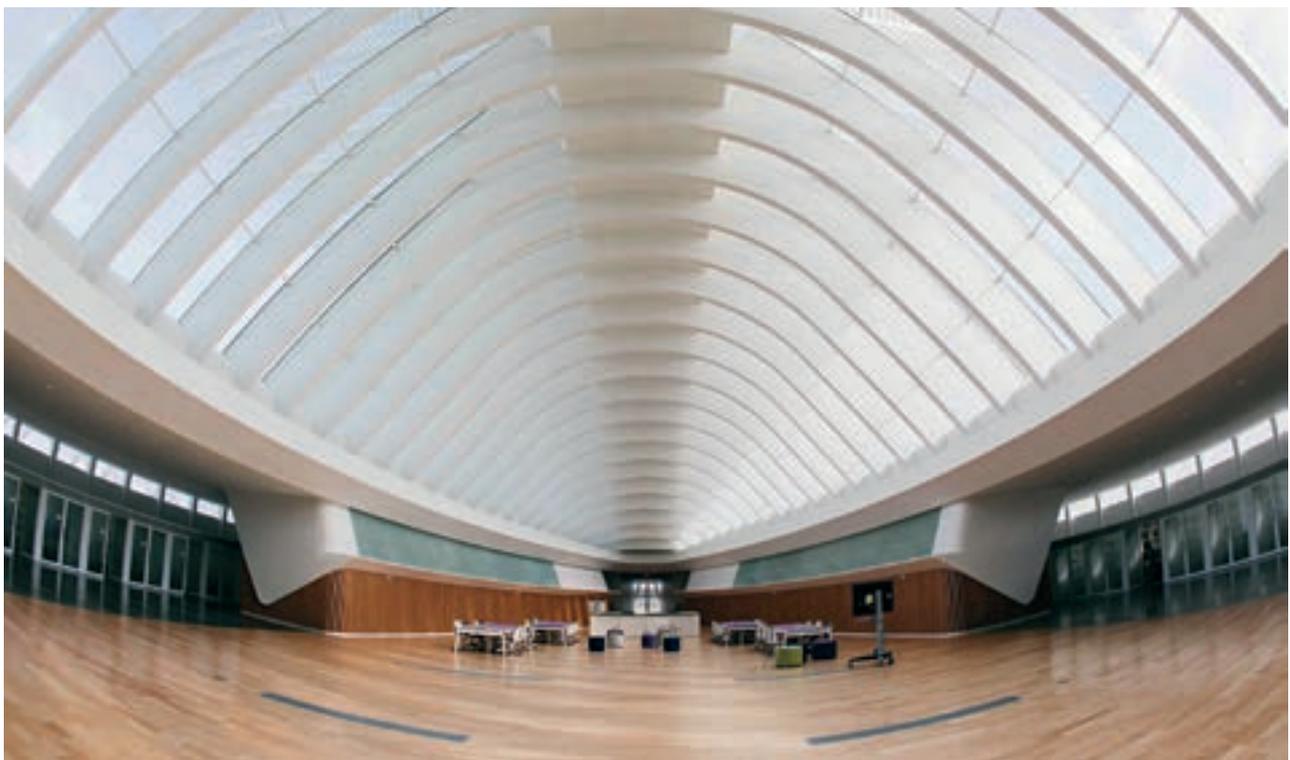
«Quando un autore sintetizza la letteratura disponibile su un argomento, quella di scegliere gli articoli a sostegno della propria tesi è una “tendenza naturale”», scrivono Melissa L. Rethlefsen, M. Hassan Murad e Edward H. Livingston. Una ricerca esauriente della letteratura può richiedere molto tempo, se eseguita correttamente, e non sempre un clinico o un ricercatore

– pur molto preparati su un tema – sono in grado di eseguire ricerche bibliografiche nella maniera più appropriata, non solo per problemi di disponibilità di tempo. Collaborare con un documentalista, dunque, più che una possibilità dev'essere considerato un obbligo.

Già nella fase di avvio della ricerca, il documentalista dovrebbe essere in grado di precisare le coordinate della search, dopo aver valutato la praticabilità e lo scopo della ricerca stessa. È in questa fase che vengono determinati i criteri di inclusione e di esclusione, utili a perfezionare le stringhe per interrogare le banche dati. La scelta dei database all'interno dei quali cercare è un altro momento importante: se tutti conoscono Medline, il prodotto della National Library of Medicine, Embase ha molti utenti in meno, non soltanto per la non trascurabile differenza dovuta all'essere il primo gratuito e il secondo a pagamento. Eppure, Embase è una risorsa preziosa per chiunque intenda eseguire una ricerca soprattutto se centrata su medicinali: dei 4800 periodici che indicizza, nel 1800 non sono inclusi in Medline. Così come delle 5200 riviste censite dalla banca dati della NLM ben 1800 non le troveremo in Embase.

L'area del nursing è molto accuratamente esplorata da Cinhal, così come quella della salute mentale è terreno privilegiato di PsychInfo. La Cochrane Library è l'ideale per trovare studi di comparative effectiveness research nella forma di revisioni sistematiche della letteratura scientifica. Una risorsa fondamentale, soprattutto per un riscontro di quanto reperito, è ClinicalTrials.gov, registro dove ogni ricercatore dovrebbe iscrivere il proprio studio già in fase di avvio, per consentire un monitoraggio dell'andamento e di tempi e modi della sua conclusione.

Ognuno di questi database ha caratteristiche proprie, dunque, ma non solo riguardo il contenuto: anche le tecniche di interrogazione possono variare, a seconda del maggiore o minore grado di perfezionamento e di friendliness dell'interfaccia di ricerca. Il lessico predefinito, sottolineano gli autori dell'articolo sul *JAMA*, è uno dei punti di forza di banche dati come Medline, Embase, Cinahl e PsychInfo, perché permette di standardizzare la terminologia e, al tempo stesso, di suggerire all'utente dei percorsi di ricerca più produttivi. Molti di questi dizionari sono costruiti come delle flow-chart che, da una locuzione principale, si espan-



Una biblioteca senza libri: la Florida Polytechnic University Library disegnata da Santiago Calatrava.

dono verso termini e concetti sempre più specifici. Il lessico proposto dalle banche dati dovrebbe sempre essere integrato da parole chiave scelte liberamente, anche attraverso una sorta di brain-storming tra i ricercatori responsabili del progetto di ricerca.

Altro terreno difficile è quello della cosiddetta letteratura grigia, espressione intorno alla quale non esiste generale consenso. Per certi aspetti, diverse preoccupanti recenti vicende hanno sottolineato l'importanza della documentazione non pubblicata ufficialmente ai fini della costruzione della base di evidenze. Pensiamo per esempio ai dossier finalizzati alla registrazione dei medicinali o ai package di istruzioni per l'utilizzo di dispositivi medici: si tratta, spesso, di migliaia di pagine che sfuggono alle ricerche effettuate nelle banche dati "chiuso" come quelle appena citate. Quale risultato lo può indubbiamente promettere la ricerca con un motore universale come Google ma, nella gran parte dei casi, sarà solo un lavoro di... intelligence a rendere possibile l'accesso alle pagine più rilevanti.

Rethlefsen et al.¹ sottolineano il contributo dei documentalisti anche in fase di stesura dell'articolo scientifico in esito a una revisione

di letteratura: la sezione Metodi non potrà essere completa se non saranno esplicitate le stringhe di ricerca utilizzate, i "limiti" terminologici e di data, nonché i repository interrogati. Si tratta di elementi che – eventualmente in materiali allegati – non dovrebbero mancare in un articolo di ricerca, trattandosi di aspetti chiave nel determinare la riproducibilità dello studio.

Se un appunto si può fare all'articolo del *JAMA* è il non aver sottolineato il ruolo del network dei documentalisti nel garantire supporto alle singole ricerche. L'ecosistema dell'informazione scientifica poggia sempre di più su una rete che comunica attivamente; la comunicazione tra ricercatori o documentalisti avviene anche in modo indiretto e ne abbiamo conferma anche solo osservando le funzionalità che sempre più spesso arricchiscono le banche dati o gli stessi motori di ricerca: basti pensare alla opzione *Cited by* offerta da Google Scholar o da PubMed, così come alle indicazioni che è possibile trarre seguendo i link *Related citations* presenti ormai nella gran parte delle interfacce di ricerca.

Un ultimo suggerimento viene da alcuni approfondimenti più recenti: pensando a un ruolo rinnovato del documentalista potremmo

immaginarlo come uno dei principali attori nel contesto collaborativo della ricerca clinica. Abituato a frequentare uno spazio sociale come la biblioteca, più di altri dovrebbe essere presente e attivo nei social network, attento a monitorare i bisogni informativi del personale sanitario così come le istanze provenienti dalla società civile. Come ha fatto rilevare Dean Giustini², il documentalista potrebbe essere una figura chiave anche nel temperare la ricerca prevalentemente quantitativa perseguita da un approccio rigidamente improntato alla evidence-based medicine con una non episodica attenzione a quella narrative-based medicine che così tanta visibilità ottiene in Rete.

Bibliografia

1. Rethlefsen ML, Murad MH, Livingston EH. Engaging medical librarians to improve the quality of review articles. *JAMA* 2014; 312: 999-1000.
2. Giustini D. Evidence-based teaching and health librarians: some questions and considerations. *J Health Libr Ass* 2010; 31: 7-9.

Chiara Bassi
Agenzia Sanitaria e Sociale,
Regione Emilia-Romagna



La biblioteca e centro didattico della facoltà di Economia di Vienna progettata da Zaha Haidid.

Scambio di e-mail tra medico e malato: sì o no?

L'uso delle e-mail nello scambio di informazioni tra medico e paziente nella medicina generale è il tema di un recente "testa a testa" promosso da *The BMJ*¹. Interessante vedere come entrambe le posizioni – quella favorevole all'uso della posta elettronica (Elinor Gunning) – e quella contraria (Emma Richards) non hanno potuto fare a meno di citare la stessa revisione sistematica prodotta dalla Cochrane Collaboration nel 2012 a totale o parziale supporto del proprio punto di vista².

Nonostante molti pazienti abbiano il desiderio di comunicare tramite e-mail con il proprio medico, solo il 20-25% dei medici europei e statunitensi accetta di utilizzare questo canale. Eppure, sostiene Gunning, la posta elettronica potrebbe aiutare a gestire in modo più pratico e efficiente una serie di problemi di relativa gravità. Le evidenze in letteratura dimostrano che il paziente è capace di usare l'e-mail in maniera appropriata: uno studio qualitativo svolto nella primary care britannica³ e una revisione sistematica di 24 studi americani⁴ dimostrano che l'utente è consapevole della necessità di non aggravare il carico di lavoro del proprio medico con un invio eccessivo di messaggi. Questi ultimi sono solitamente brevi, formali e rilevanti dal punto di vista del contenuto clinico: in gran parte dei casi sono focalizzati su un unico disturbo. Gunning sottolinea come l'e-mail possa essere uno strumento prezioso nella gestione del follow-up dopo una visita con-

venzionale, nel self-management di un disturbo, nel garantire il mantenimento di un rapporto proficuo tra malato e curante nella continuità dell'assistenza. La soddisfazione, nei pazienti che utilizzano le e-mail, è elevata e, per un insieme di ragioni, l'integrazione di questa con le altre forme di comunicazione tradizionali tra medico e paziente sembra un punto di arrivo inevitabile: non "governare" questo aspetto dell'assistenza può tradursi in un futuro problema sia per il medico sia per il malato.

Non ci sono prove che le e-mail giovinco al rapporto tra medico e paziente, risponde la Richards citando alcuni dei risultati scaturiti dalla revisione sistematica prima riportata. Nove studi randomizzati non hanno dimostrato differenze in esiti quali la comprensione del problema sanitario da parte del malato, lo stato di salute o i comportamenti messi in atto dal paziente per migliorare il proprio benessere. La revisione Cochrane, sottolinea Richards, ha concluso che la base di evidenza è limitata, i risultati sono molto variabili a seconda degli studi e molti dati sono mancanti. Alcune ricerche mettono in risalto l'aumento del carico di lavoro per il medico e i pazienti che più potrebbero giovare di questo strumento – gli anziani o quelli impossibilitati a muoversi – sono anche quelli meno familiari con l'uso della posta elettronica. Tutto considerato, conclude Richards, sembra prematuro sollecitare l'introduzione delle e-mail nello scambio di informazioni nella medicina generale.

L'articolo di *The BMJ* dimostra come l'argomento sia ancora di at-

tualità e ampiamente dibattuto, nonostante le prime linee-guida sull'impiego della posta elettronica nella relazione medico paziente (quelle dell'American Medical Association) risalgano a più di 10 anni fa. Personalmente credo che i sistemi di posta elettronica non siano adatti alla comunicazione di informazioni sensibili (quali medici e pazienti italiani usano strumenti per la codifica dei messaggi, capaci di proteggerli?), ma che invece possano essere usati per gestire la routine (fissare appuntamenti, gestire le situazioni non di emergenza, inviare ai pazienti dei reminder per visite di controllo o richiami di vaccinazioni). Che poi è il modo in cui molti medici italiani usano questo strumento. Per tutte le altre attività che richiedono la comunicazione di dati sensibili, meglio pensare a piattaforme sul web che gestiscano la comunicazione in ambienti protetti e sicuri.

Al di là dei contenuti dell'articolo, ritengo ci siano due riflessioni da fare sull'argomento. La prima è chiedersi come mai, a differenza di quanto accade in molti Paesi europei e negli USA, dal recente codice deontologico della FNOMCeO sia scomparso ogni riferimento alla comunicazione attraverso la posta elettronica tra medico e paziente, che pure era in qualche modo regolamentata nella precedente versione del 2006. La seconda, più che una riflessione, è una provocazione. Ha ancora senso chiedersi se sia giusto o meno che i pazienti usino la posta elettronica per relazionarsi con il proprio medico quando gli strumenti social (Facebook, Twitter, WhatsApp, Skype, ecc.) stanno trasformando il modo di comunicare delle persone?



Waldenburg Green(1905),
di Rachel Phillips.

Bibliografia

1. Gunning E, Richards E. Should patients be able to email their general practitioner? *BMJ*2014; 349:g533.
2. Atherton H, et al. Email for clinical communication between patients/caregivers and healthcare professionals. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD007978.
3. Atherton H, et al. Experiences of using email for general practice consultations: a qualitative study. *Br J Gen Pract* 2013;63:e760-7.
4. Ye J, et al. E-mail in patient-provider communication: a systematic review. *Patient Educ Couns* 2010;80:266-73.

Eugenio Santoro
Twitter @eugeniosantoro
Laboratorio di Informatica medica
IRCCS - Istituto di Ricerche
Farmacologiche "Mario Negri"

Il revisore non può giudicare se stesso?

Gli autori delle revisioni Cochrane lo sono talvolta anche degli studi eleggibili per l'inclusione nelle sintesi stesse. Questo doppio ruolo – di giudice e di giudicato – solleva chiaramente un problema di conflitto di interessi che è stato affrontato da un editoriale pubblicato sulla Cochrane Library (CL) che discute i risultati di uno studio condotto su un campione di revisioni pubblicate dalla Cochrane dal 2013 al 2014 con l'obiettivo di valutare l'aderenza delle revisioni alla policy della collaborazione sul conflitto di interessi¹.

Quanto maggiore è l'aspirazione a essere una fonte di evidenze scientifiche altamente affidabile – sottolineano gli autori – tanto più attenta dovrà essere la vigilanza su

una situazione di potenziale conflitto che, pur non riguardante interessi economici, può realmente condizionare la validità dei risultati della revisione. Tutto nasce dal fatto che chi svolge una revisione Cochrane non soltanto è solitamente molto competente circa l'oggetto dello studio, è spesso portatore di un punto di vista “forte” sulla materia oppure è egli stesso autore di uno studio eleggibile nella revisione, così che il rischio di influenzare il risultato delle analisi diventa tutt'altro che remoto: le proprie convinzioni possono condizionare i criteri di inclusione degli studi o la valutazione della qualità dei trial selezionati, così come alterare il giudizio sugli studi ai quali si ha partecipato o, al contrario, su quelli in cui non si è stati coinvolti.

All'interno della CL la discussione sui temi legati al conflitto di in-

teressi è sempre stata molto vivace. Recentemente, le regole che si è data la CL sono ancora più stringenti. La policy della Collaboration impone la presenza di almeno due autori per ciascuna revisione, nonché la dichiarazione di potenziale conflitto di interessi nei casi prima menzionati. Dal maggio 2014, le regole che si è data la Collaboration sono ancora più stringenti (vedi tabella)².

I risultati dello studio condotto da Kliner e Garner¹ mostrano che poco più della metà (53%) delle più recenti revisioni Cochrane aderiscono adeguatamente alle indicazioni della Collaborazione. Secondo gli autori, non soltanto è necessario che le linee-guida vengano osservate, ma che siano ancora più stringenti; ma chi è “doppiamente autore” non dovrebbe essere coinvolto nella decisione dei criteri di inclusione degli studi e l'estrazione dei dati dovrebbe essere comunque svolta da ricercatori indipendenti.

Regole interne della Cochrane Collaboration circa i conflitti di interesse conseguenti alla “doppia authorship”.

Gli autori devono dichiarare i propri conflitti di interesse nell'apposita sezione della revisione Cochrane.

L'autore che ha partecipato a uno studio sperimentale da includere nella revisione non può partecipare all'estrazione di dati; l'estrazione e la valutazione del rischio di bias dovrebbe essere a cura di un secondo revisore.

Gli editor revisione del gruppo Cochrane coinvolto nella revisione devono vigilare sull'operato degli autori, guidandone il comportamento con opportuni consigli.

Bibliografia

1. Kliner M, Garner P. When trial authors write Cochrane Reviews: competing interests need to be better managed. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (9): ED000089.
2. The Cochrane Collaboration. Conflicts of interest and Cochrane Reviews. www.cochrane.org/editorial-and-publishing-policy-resource/conflicts-interest-and-cochrane-reviews.



www.recentiproggressi.it

Indicizzata su Medline e Scopus. Ricercabile su PubMed.
Accessibile online dagli operatori delle aziende sanitarie e ospedaliere di diverse Regioni italiane.
Strumento di consultazione del personale di gran parte degli IRCCS del nostro Paese.

Ma anche utile e indipendente.

Per di più, sul sito della rivista trovi

- videointerviste collegate con i contenuti pubblicati dalla rivista
- infografiche di approfondimento.

Puntuale, credibile, italiana.



Le grandi riviste di medicina: fanno il bello e il cattivo tempo

Al congresso della European Society of Cardiology di Barcellona, che si è svolto a fine agosto 2014, è stata annunciata un'importante novità nella cura dello scompenso cardiaco. Un cambio di paradigma, è il caso di dire, dal momento che Paradigm-HF è il nome dello studio. Come sappiamo, all'indomani della pubblicazione dei risultati di un trial importante nessuno può essere fino in fondo sicuro che il futuro non regali sorprese. Ma, tra i diversi protagonisti della storia del Paradigm-HF, uno può stare certamente tranquillo: il *New England Journal of Medicine*.

È proprio il settimanale bostoniano a ricostruire la storia dei landmark trial sullo scompenso: un editoriale ripropone l'elenco e gli elementi chiave dei 21 studi usciti sul giornale, tracciando un percorso che dal 1986 al 2014 ha portato in dubbi vantaggi nella gestione della malattia¹. Sacks, Jarcho e Curfman chiudono celebrando i risultati di Paradigm-HF, ma dicendosi certi che altri studi almeno altrettanto importanti seguiranno nei prossimi anni.

Lo studio Angiotensin-Nepirylsin inhibition versus enalapril in heart failure ha come primi autori due nomi "storici" degli studi sull'argomento, quelli di John JV McMurray (British Heart Foundation e University of Glasgow) e di Milton Packer (University of Texas a Dallas)². Il trial ha confrontato l'intervento sperimentale (valsartan associato a sacubitril, inibitore della neprilina) con enalapril nella cura di malati con scompenso

cardiaco e ridotta frazione di eiezione. Il trattamento sperimentale ha ridotto del 20% il rischio di morte per cause cardiovascolari e del 16% quello per tutte le cause. Nessun problema di sicurezza nei circa 8000 pazienti trattati. Lo studio è stato promosso da Novartis. L'azienda ha raccolto, gestito e analizzato i dati ("collected, managed, and analyzed") secondo un piano statistico predefinito. Le analisi sono state poi replicate da uno statistico universitario ("academic statistician"). I primi due autori (McMurray e Packer) hanno avuto accesso ai dati completi; dalla lettura dell'articolo non sembra di poter dire lo stesso per tutti i firmatari del lavoro.

Il titolo di *Repubblica* del 30 agosto lascia pochi dubbi: "Nuova molecola cura lo scompenso cardiaco"³. Solo un po' più prudente il *New York Times* dello stesso giorno, tra i pochi giornali a segnalare un possibile problema di costi, dal momento che il nuovo medicinale costerà circa 7 dollari al giorno contro i 4 al mese delle attuali terapie. «Quando i medici vedranno questi dati – ha dichiarato Packer al *New York Times* – comprenderanno di essere di fronte a un nuovo paradigma». Il problema, a ben guardare, è proprio qui. «Will the sponsor share the raw data so that others can carefully assess the findings?», chiede Harlan Krumholz nel suo blog su *Forbes*⁴. «Regulatory agencies will see the data – but it would be better if there were an opportunity for independent replication by other scientists. If companies are going to run the studies that evaluate their products, then transparency is even more important than in other circumstances».

Qualche dubbio in più sul Paradigm-HF lo avanza un altro competente metodologo come Vinay Prasad su *Cardioexchange*⁵.

- Primo, il dosaggio del farmaco di confronto (enalapril) è troppo basso e inferiore a quello prevalentemente utilizzato nella pratica clinica, al punto che «se sacubitril fosse stato una pillola di zucchero i risultati avrebbero potuto essere gli stessi».
- Secondo, il periodo di run-in al quale sono stati sottoposti i pazienti arruolati nello studio esclude le persone intolleranti o non aderenti alla terapia: per questo, il test consecutivo prima sul confronto e poi sull'intervento ha indubbiamente favorito il secondo.
- Terzo, ai pazienti arruolati è stato chiesto di interrompere la terapia in atto, a prescindere dai risultati ottenuti. Secondo Prasad, si tratta di una scelta molto discutibile.

La volontà di trovare una cura dello scompenso cardiaco non può significare abbassare il livello di qualità metodologica delle sperimentazioni, conclude il cardiologo statunitense.

Non è impossibile prevedere il successo dell'associazione tra valsartan e sacubitril. Ma tra gli attori di questa ennesima puntata della ricerca cardiovascolare uno solo è comunque vincitore: la Massachusetts Medical Society (MMS). Avrà beneficiato degli imponenti ricavi dalla vendita di reprint della propria rivista, il *New England Journal of Medicine*. Avrà potuto confermare la propria indipendenza sottolineando come il prudente Harlan Krumholz sia l'editor del *Journal Watch Cardiology*, un eccellente strumento di aggiornamento specialistico sempre di proprietà della MMS. E, infine, potrà difendersi dalle critiche più pungenti facendo presente che il merito di aver dato voce a Vinay Prasad è sempre della MMS: *Cardioexchange* è una "comunità di pratica online" del *New England Journal of Medicine*.

Bibliografia

1. Sachs CA, Jarcho JA, Curfman GD. Paradigm shifts in heart failure therapy: a timeline. *NEJM* 2014; 371: 989-91.
2. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-nepirylsin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004.
3. <http://tinyurl.com/repubblica-paradigmhf>
4. <http://tinyurl.com/forbes-paradigmhf>
5. <http://www.cardioexchange.org/voices/lets-scrutinize-paradigm-hf/>



Breaking clouds Martha's vineyard (2007), di David Fokos.