

I Supplementi del Giornale Italiano di Cardiologia ed il ruolo dell'Editor

Giuseppe Di Pasquale

Editor, *Giornale Italiano di Cardiologia*

G Ital Cardiol 2018;19(12):661-663

L'articolo di Massimo Uguccioni, Antonio Terranova e Luca Di Lullo pubblicato sul Supplemento di Ottobre 2018 del *Giornale Italiano di Cardiologia*¹ solleva una opportuna riflessione scientifica sui limiti dei dati osservazionali ai fini di un confronto di efficacia e sicurezza tra farmaci, insieme ad un'altrettanto opportuna riflessione editoriale sulla politica di pubblicazione dei Supplementi.

In questo articolo gli autori valutano il numero di reazioni avverse da farmaci (ADR) per i quattro anticoagulanti orali diretti (DOAC) in commercio in Italia, in relazione al volume di mercato, utilizzando per le ADR il sistema RAM (report Reazioni Avverse dei Medicinali) di pubblico accesso sul sito AIFA e per le prescrizioni la fonte IQVIA. In particolare, viene calcolato un indice di rischio di ADR, ottenuto dal rapporto tra il tasso di ADR gravi (calcolato come il rapporto tra il numero di ADR per singolo DOAC e il numero di ADR per il complesso dei DOAC) ed il tasso di impiego relativo del DOAC (a sua volta calcolato come il rapporto tra il numero di dosi giornalieri per singolo DOAC ed il numero di dosi giornalieri per il complesso dei DOAC). Sulla base di questa analisi gli autori concludono che tra i DOAC disponibili in Italia rivaroxaban ha il più basso indice di rischio. Nella Tabella 4 e nella Figura 4 viene riportato l'indice di rischio di ciascun DOAC, evidenziando un rischio progressivamente crescente per apixaban, edoxaban e dabigatran.

I limiti metodologici di questa analisi che rendono di dubbia affidabilità le affermazioni degli autori sono chiaramente esplicitati nell'articolo di Michele Gulizia e Aldo Maggioni pubblicato in questo numero del *Giornale*².

In aggiunta ai limiti metodologici indicati da Gulizia e Maggioni esistono a mio parere altri elementi da considerare che inficiano la validità delle perentorie affermazioni degli autori (rivaroxaban risulta il DOAC con il minore indice di rischio per ADR e dabigatran è nettamente il più rischioso), addirittura enfatizzate in una figura nella quale sono graficati mediante istogrammi gli indici di rischio di ciascuno dei quattro DOAC.

Non sono disponibili informazioni circa le caratteristiche dei pazienti trattati con i differenti DOAC, tra cui ad esempio prevalenza d'uso per fasce di età, prevalenza d'uso per indicazione terapeutica (es. fibrillazione atriale o tromboembolismo venoso; i pazienti con trombosi venosa profonda o embolia polmonare per i quali prevale l'utilizzo di rivaroxaban

rispetto ad altri DOAC sono molto più giovani dei pazienti con fibrillazione atriale e verosimilmente hanno meno ADR gravi), prevalenza d'uso del basso dosaggio. Qualora questi parametri, come atteso, fossero differenti nei pazienti trattati con i differenti DOAC, allora ci sarebbe un effetto confondente sui risultati.

Nella Figura 2 è riportato il numero di ADR negli anni 2017 vs 2016 per i differenti DOAC. La differenza in termini di numero di ADR è tutta nel primo anno e poi le curve procedono parallele. È vero che, rapportando al numero di unità posologiche, il rischio di ADR dovrebbe essere ponderato ma forse sarebbe stato più corretto fare un confronto non nello stesso anno solare ma a distanza dello stesso numero di anni dalla commercializzazione dei singoli farmaci. È noto infatti che nei primi anni di entrata in commercio di un nuovo farmaco esiste una tendenza a segnalare le ADR con maggiore frequenza. Questo è avvenuto ad esempio negli Stati Uniti nel primo anno di commercializzazione del dabigatran che è stato il capostipite dei DOAC³. Inoltre occorre tenere conto che le ADR segnalate si riferiscono a sospetti effetti indesiderati dei farmaci che tuttavia non sono necessariamente correlati o provocati dal farmaco.

Infine va sottolineato che il numero delle dosi giornalieri per singolo DOAC è basato sui dati forniti da IQVIA (ex QuintilesIMS), società multinazionale attiva nei servizi per le case farmaceutiche. La stima del numero di dosi giornalieri dei singoli DOAC sulla base dei dati di mercato è tuttavia molto approssimativa, dal momento che non tutta la distribuzione dei farmaci per nome e per conto (acquisti diretti ospedalieri dei farmaci, soprattutto quelli innovativi o più costosi come i DOAC) è intercettata da QVIA.

Passando dagli aspetti scientifici a quelli editoriali che coinvolgono la responsabilità dell'Editor del *Giornale*, è necessario chiarire il processo di produzione dei Supplementi ed esaminare quello che avviene a livello internazionale.

I Supplementi del *Giornale Italiano di Cardiologia* possono essere a cura di singoli autori, come nel caso in questione, oppure di società scientifiche cardiologiche di settore (ad esempio SICI-GISE pubblica con periodicità Supplementi su temi di cardiologia interventistica); hanno tutti un Guest Editor che è responsabile dei contenuti scientifici del Supplemento; sono spesso supportati da un grant educazionale di un'Industria farmaceutica o elettromedicale e non vengono sottoposti a processo di peer review nella forma consueta prevista dalla rivista. L'Editor ed il Comitato Editoriale del *Giornale* non sono coinvolti nel processo di produzione dei Supplementi e talora, come in questo caso, non sono completamente a conoscenza dei contenuti del Supplemento prima che questo venga stampato.

© 2018 Il Pensiero Scientifico Editore

Per la corrispondenza:

Dr. Giuseppe Di Pasquale U.O. Cardiologia, Ospedale Maggiore, Largo Bartolo Nigrisoli 2, 40133 Bologna
e-mail: giuseppe.dipasquale@ausl.bologna.it

In questo momento, su sollecitazione dell'Editor in seguito alla pubblicazione del Supplemento curato da Massimo Uguccioni, è in corso all'interno del Comitato Editoriale del Giornale una costruttiva discussione sull'opportunità di rivedere queste consuetudini. La discussione dovrà necessariamente coinvolgere l'Italian Federation of Cardiology e la Società Italiana di Chirurgia Cardiaca, dei quali il Giornale è l'organo ufficiale, ed il Publisher Il Pensiero Scientifico Editore, da sempre sensibile agli aspetti etici della corretta comunicazione scientifica.

Una soluzione potrebbe essere quella di uniformarsi ai criteri adottati dalla Società Europea di Cardiologia (ESC) per la produzione dei Supplementi dello *European Heart Journal*⁴. I Supplementi nella loro veste grafica sono chiaramente distinguibili dai fascicoli ordinari della rivista madre, ad iniziare dal nome della testata *European Heart Journal Supplements. The Heart of the Matter*. Esiste un Editor-in-Chief (Prof. Roberto Ferrari) ed un Co-Editor dei Supplements (Prof. Francisco Fernandez-Aviles). La proposta di un Supplemento deve essere sottoposta ad approvazione dell'Editor che ne valuta l'interesse scientifico. Il Guest Editor e gli autori possono essere suggeriti dallo sponsor ma devono essere approvati dall'Editor-in-Chief nella fase propositiva. Inoltre tutti i manoscritti dei Supplements sono sottoposti a peer review, anche se oggettivamente non si tratta di una revisione con intenti selettivi, devono contenere una esplicitazione degli eventuali conflitti di interesse degli autori ed il ruolo dello sponsor a livello dei singoli articoli e del Supplemento complessivo deve risultare chiaro per i lettori.

Esistono inoltre raccomandazioni internazionali emanate dall'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), un'organizzazione a cui aderiscono numerose importanti riviste mediche internazionali tra le quali *New England Journal of Medicine*, *Lancet* e *JAMA*, relative alle "best practice" e agli standard etici per la conduzione, reporting ed editing della ricerca e di altro materiale da pubblicare nelle riviste mediche⁵. Numerose riviste internazionali aderiscono alle raccomandazioni dell'ICMJE anche se nell'Editors' Network meeting svoltosi a Monaco lo scorso agosto durante il congresso ESC 2018 diversi Editor delle riviste cardiologiche nazionali europee hanno richiamato le difficoltà, soprattutto per i piccoli Giornali, ad aderire alle raccomandazioni dell'ICMJE relative alla verifica di "responsibility" e "accountability" di ogni singolo autore degli articoli pubblicati (Alfonso F., dati non pubblicati). Relativamente ai Supplementi, l'ICMJE fornisce chiare indicazioni relative al processo di pubblicazione, richiamando in nove punti diverse raccomandazioni tra le quali la piena responsabilità dell'Editor del Giornale che può nominare uno o più editor esterni del Supplemento, che devono tuttavia rispondere all'Editor, la facoltà dell'Editor di sottoporre i manoscritti del Supplemento ad una peer review esterna, la chiara differenziazione grafica del Supplemento dai fascicoli ordinari e la dichiarazione nell'introduzione delle fonti di finanziamento per la ricerca oggetto di pubblicazione e la produzione del Supplemento.

Un punto non affrontato dall'ICMJE è costituito dall'indicizzazione in database internazionali quali MEDLINE degli articoli pubblicati nei Supplementi delle riviste mediche, in particolare quando si tratta di Supplementi sponsorizzati

dall'Industria. Da tempo sono state sollevate perplessità e timori relativamente alla qualità degli articoli scientifici pubblicati nei Supplementi^{6,7}. Una valutazione effettuata in cieco da tre revisori su 242 articoli pubblicati su 5 riviste internazionali, dei quali 150 nelle riviste madri e 67 nei rispettivi Supplementi, ha dimostrato che la qualità dei trial clinici randomizzati pubblicati nei Supplementi era decisamente inferiore rispetto a quella degli studi pubblicati nelle riviste madri⁸. A questo si aggiunge il fondato sospetto che alcuni articoli scientifici pubblicati nei Supplementi siano scritti da "ghost writers" in qualche modo legati all'Industria sponsor, il cui nome non compare tra gli autori della pubblicazione e talora neppure nella sezione degli Acknowledgement^{9,10}.

Lancet nel 2006 ha pubblicato il caso di un Supplemento del *Journal of the American College of Nutrition (JACN)*, il cui abstract è stato indicizzato su MEDLINE¹¹. Il Supplemento era dedicato a sminuire i potenziali rischi per la salute associati ai livelli correnti elevati di assunzione di sale negli Stati Uniti. Purtroppo si trattava di un Supplemento sponsorizzato dall'Industria alimentare della quale era Advisor il Guest Editor del Supplemento. Il Supplemento non era stato sottoposto a peer review, né erano dichiarati i conflitti di interesse ed il ruolo dello sponsor. Questo episodio rinforza l'importanza di una politica di chiara disclosure per i Supplementi delle riviste mediche. A tale proposito la National Library of Medicine a partire dal 2017 ha aggiornato le regole per l'indicizzazione degli articoli adottando standard più rigorosi per ridurre la possibilità che Supplementi sponsorizzati dall'Industria vengano indicizzati.

Sarebbe interessante sapere se queste stringenti raccomandazioni trovano di fatto applicazione nella metodologia di produzione dei Supplementi delle numerose riviste medico-scientifiche.

Sempre *Lancet* nel 2010 ha pubblicato un editoriale dal titolo "*The perils of journal and supplement publishing*", riportando la propria esperienza negativa relativa alla pubblicazione di Supplementi commercialmente sponsorizzati che venne presto abbandonata¹². L'editoriale conclude affermando "*Publishing supplements is a perilous business. And editors will always need to be vigilant in making sure that their journal's good name is not abused*".

In realtà non è il caso di demonizzare i Supplementi delle riviste dal momento che possono avere un importante ruolo educativo per la comunità medica, oltre che costituire un legittimo beneficio economico per le riviste e per le società scientifiche di cui la rivista è eventualmente organo ufficiale. Numeri speciali di qualità focalizzati su un singolo argomento, come ad esempio le eccellenti "*American College of Chest Physicians (ACCP) Consensus Conference on Antithrombotic Therapy*", possono costituire un'utile guida pratica per il clinico.

L'importante è che esista un governo ed una vigilanza da parte dell'Editor della rivista madre, evitando che la buona immagine consolidata negli anni del Giornale non venga messa in discussione dal momento che per il lettore è spesso difficile distinguere i Supplementi dai fascicoli ordinari di una rivista, soprattutto nel momento in cui l'online sta sostituendosi al cartaceo. Questo sarà nostro preciso impegno a garanzia degli affezionati lettori del *Giornale Italiano di Cardiologia*.

BIBLIOGRAFIA

1. Uguccioni M, Terranova A, Di Lullo L. Valutazione delle reazioni avverse agli anticoagulanti orali diretti registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza mediante uno specifico indice di rischio. *G Ital Cardiol* 2018;19(10 Suppl 1):35-115.
2. Gulizia MM, Maggioni AP. Quando un approccio puramente osservazionale non produce evidenze affidabili. *G Ital Cardiol* 2018;19:727-8.
3. Legrand M, Mateo J, Aribaud A, et al. The use of dabigatran in elderly patients. *Arch Intern Med* 2011;171:1285-6.
4. European Society of Cardiology. A guide to publishing supplements. *European Heart Journal Supplements. The Heart of the Matter*. <https://academic.oup.com/DocumentLibrary/Eurheartjsupp/EHJ%20leaflet%20email.pdf> [accessed November 20, 2018].
5. International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals. Updated December 2017. <http://www.icmje.org/recommendations> [accessed November 20, 2018].
6. Bero LA, Galbraith A, Rennie D. The publication of sponsored symposia in medical journals. *N Engl J Med* 1992;327:1135-40.
7. Finucane T. Drug company-sponsored symposia: pros and cons. *Am J Med* 1987;83:811-2.
8. Rochon PA, Gurwitz JH, Cheung CM, Hayes JA, Chalmers TC. Evaluating the quality of articles published in journal supplements compared with the quality of those published in the parent journal. *JAMA* 1994;272:108-13.
9. Flanagin A, Carey LA, Fontanarosa PB, et al. Prevalence of articles with honorary authors and ghost authors in peer-reviewed medical journals. *JAMA* 1998;280:222-4.
10. Stretton S. Systematic review on the primary and secondary reporting of the prevalence of ghostwriting in the medical literature. *BMJ Open* 2014;4:e004777.
11. Read MEDLINE abstracts with a pinch of salt. *Lancet* 2006;368:1394.
12. The perils of journal and supplement publishing. *Lancet* 2010;375:347.