

Certezze e dubbi in medicina neonatale

Marcello Orzalesi

Dipartimento di Neonatologia Medica e Chirurgica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS, Roma

Abstract

Doubts and certainties in neonatal medicine

A very good reason for a discussion about the efficacy of interventions in neonatal medicine derives from the frequency of collateral damages. Frequently a newborn presents serious pathologies which often require complicated and serious therapies. It is often difficult to distinguish the effects due to the therapy and the ones due to the affection. Collateral damages could happen (a typical example is the retinopathy of prematurity) and from them we have nevertheless much learned about neonatal physiopathology. In order to completely understand newborn's problems, in relation to the presence of such confounding variables, it is necessary to strongly increase the sample's numbers to achieve acceptable levels of security in the evaluation of the efficacy of interventions. It is often necessary to make a distinction between the efficacy of a treatment on symptoms and the efficacy on newborns survival: a typical case is the treatment of anemia with erythropoietin. Once a prove of efficacy has been established the problem shifts to the adaptability of such accepted practice. This doesn't often happen: a typical example is the persistence of extensive fetal monitoring when there are proves regarding the non efficacy on newborn's destiny. Neonatology still remains a subject "at risk" because at the moment our knowledge is still incomplete and needs amelioration, especially in regard to the newborn's outcomes. Pressure towards the utilization of new technologies, preferably expensive, are always stronger and this makes complicated the use of just the efficacious ones.

Quaderni acp 2004; 11(3): 122-127

Key words Neonatal medicine. Very low birthweight. Effectiveness of neonatal treatment. Iatrogenic damage

La frequenza dei danni iatrogeni in neonatologia è un buon motivo per discutere l'efficacia degli interventi in medicina neonatale. Il neonato presenta frequentemente patologie severe che richiedono interventi spesso invasivi. Spesso vi è difficoltà a distinguere gli effetti degli interventi da quelli della affezione trattata. Possono quindi accadere danni iatrogeni (tipica la retinopatia da ossigeno) che però ci hanno insegnato molte cose sulla fisiopatologia neonatale. A causa di queste variabili confondenti, per comprendere a fondo i problemi del neonato, c'è necessità di aumentare fortemente la numerosità del campione per raggiungere livelli accettabili di sicurezza circa l'efficacia degli interventi. Spesso è necessario distinguere fra l'efficacia di un trattamento sui sintomi e l'efficacia sulla sopravvivenza dei neonati: tipico di questo caso è il trattamento dell'anemia del neonato con eritropoietina. Non tutto è finito una volta raggiunta la prova di efficacia. Inizia allora il problema di adattarvi la prassi. Ciò non sempre accade: tipico il persistere del monitoraggio fetale estensivo nonostante le raggiunte prove di non efficacia sul destino del neonato. La neonatologia è ancora una disciplina "a rischio", perché le nostre conoscenze sono tuttora incomplete e devono migliorare, soprattutto per quanto riguarda gli esiti a distanza. Le pressioni del mercato verso l'utilizzazione di nuove tecnologie, preferibilmente costose, sono sempre più forti e questo complica l'utilizzo delle sole efficaci.

Parole chiave Neonatologia. Neonato di peso molto basso. Efficacia degli interventi. Danno iatrogeno in neonatologia

Relazione al XIII Congresso ACP (Roma) pubblicata su Janus 2002 n. 8.

Vi sono diverse ragioni per cui vale la pena parlare della valutazione dell'efficacia degli interventi in Neonatologia (1,2) (tabella 1). La prima è la frequenza veramente preoccupante con cui in Neonatologia si sono verificati e si verificano tutt'ora danni iatrogeni, talvolta gravi, legati anche al fatto che il neonato presenta in genere patologie multiple e severe, che richiedono interventi diversificati e spesso invasivi; la seconda è la difficoltà di discriminare tra gli effetti degli interventi assistenziali e le modificazioni indotte da altri eventi ("variabili confondenti") o addirittura da cambiamenti nelle caratteristiche cliniche dei neonati che giungono alla nostra osservazione (il cosiddetto "case mix").

Vi è quindi la difficoltà di individuare indicatori attendibili di efficacia in una popolazione molto eterogenea e la necessità di raccogliere casistiche numerose prima di trarre conclusioni attendibili. Inoltre alcuni "benefici" o "malefici" delle procedure o delle strategie assistenziali impiegate in epoca neonatale si manifestano solo molto tempo dopo, in età scolare o adolescenziale, per cui non è sempre possibile valutare l'efficacia o la pericolosità di quanto messo in atto molto tempo prima.

Un altro aspetto da considerare è la forte pressione da parte del mercato, dell'industria, che spinge talvolta il neonatologo verso comportamenti che hanno più le caratteristiche di mode, oppure che rispondono alla ricerca di uno status symbol, piuttosto che essere collegati a reali evidenze di efficacia.

Questi primi quattro aspetti sono comuni a tutte le Neonatologie del mondo; ve ne sono però altri due che sono un po' più peculiari del nostro Paese, cioè la singolare refrattarietà dei medici, ma anche dei politici, degli amministratori, a

Per corrispondenza:
Marcello Orzalesi
e-mail: orzalesi@opbg.net

aggiornamento avanzato

implementare interventi relativamente semplici e sicuramente efficaci. Troppo spesso ancora oggi si opera in modo irrazionale ed emotivo, senza il supporto di sicure evidenze di efficacia o, peggio ancora, ignorando le evidenze scientifiche disponibili. Vi è inoltre una scarsa propensione alla valutazione degli interventi assistenziali, per raccogliere e vagliare le evidenze di efficacia ed efficienza, e quindi la persistenza di comportamenti irrazionali, o inefficaci o, peggio ancora, pericolosi. Cercherò di affrontare brevemente questi punti, premettendo però alcune considerazioni che riguardano il contesto in cui ci muoviamo, cioè alcuni aspetti della Neonatologia, che in parte giustificano le anomalie a cui si è appena fatto cenno.

Il contesto

Il neonatologo ha a che fare con un organismo che, oltre ad essere vulnerabile per le scarse capacità omeostatiche legate alla sua immaturità anatomica e funzionale, cambia sotto i suoi occhi nello spazio di minuti, ore o giorni; basti pensare ai fenomeni di adattamento alla vita extrauterina e in particolare a quelli che riguardano l'apparato cardiorespiratorio. Deve quindi rivolgersi a una popolazione che è eterogenea nel tempo e lo è anche nella struttura, perché nella categoria "neonato" sono compresi bambini che vanno da 24 a 42 settimane di gestazione e da 450 a 4500 g di peso, con differenze interindividuali molto marcate. Si tratta inoltre di pazienti che, spesso, presentano patologie plurime e che subiscono interventi multipli, per cui le possibilità di un danno iatrogeno si ampliano notevolmente; inoltre, come già sottolineato, talvolta si tratta di danni che non vediamo durante la degenza ma che si manifestano poi con esiti a distanza molto tempo dopo.

Infine, la gravità di molte patologie neonatali e la conseguente elevata mortalità hanno spinto i neonatologi a preoccuparsi soprattutto di non far morire questi bambini; l'ansia di morte, sempre molto forte, ha incoraggiato l'utilizzo, talvolta in maniera affrettata, di interventi apparentemente idonei ed efficaci senza prima vagliarli in modo critico.

TABELLA 1: MOTIVI PER UNA VALUTAZIONE DEGLI INTERVENTI

- Preoccupante frequenza, anche nel recente passato, di errori terapeutici, causa di veri e propri "disastri iatrogeni" in Neonatologia (*Rapporto benefici/costi*)
- Confusione tra l'effetto degli interventi "medici specifici" e quello dei cambiamenti di "struttura della popolazione" sulla riduzione della mortalità neonatale (*Presenza di variabili confondenti*)
- Difficoltà nell'individuare indicatori attendibili ("hard") di efficacia di nuove strategie terapeutiche in una popolazione molto eterogenea e poco conosciuta (*Necessità di grandi numeri*), o nella quale gli eventuali effetti negativi si manifestano molto dopo, in età successive (*Necessità di follow-up prolungato*)
- Pressioni dell'industria, della società dei consumi e di altre forze per la diffusione di nuove procedure terapeutiche (molecole, tecnologie, routines, comportamenti ecc.) (*Mode e status symbol*)
- Singolare "refrattarietà" nel nostro Paese ad accettare e implementare modalità assistenziali relativamente semplici e di sicura efficacia (*Divario tra conoscenze e prassi*)
- Scarsa applicazione di protocolli e/o procedure per la valutazione degli interventi assistenziali in medicina perinatale (efficacia, efficienza, benefici/costi) (*Comportamenti irrazionali e pericolosi*)

TABELLA 2: "NUOVE" TERAPIE E PRATICA CLINICA (W. SILVERMAN, 1980)

Terapie tuttora utilizzate perché efficaci (n° 7)

Profilassi oftalmia neonatorum - Profilassi anti-D - Exsanguino-trasfusione e Fototerapia per ittero - Glucosio e Bicarbonato e. v. nell'asfissia - Assistenza ventilatoria (CPAP-IPPV) nella RDS - Vitamina K alla nascita

Terapie non più utilizzate perché inefficaci o pericolose (n° 10)

Testosterone e/o ormone tiroideo per stimolare la crescita del pretermine - Svuotamento gastrico per prevenire la RDS - *Alevaire* nella RDS - Trazione sternale nella RDS - Letto oscillante nella RDS - Nebulizzazione nella RDS - Acetilcolina nella RDS - Gastrostomia nel pretermine - Acqua ghiacciata nella rianimazione dall'asfissia

Terapie che hanno prodotto danni gravi o veri "disastri" (n° 10)

Dietilstilbestrolo e/o progestinici per la prevenzione del parto pretermine - O₂ nel respiro periodico e/o nelle apnee del pretermine - Digiuno totale iniziale nel pretermine - Profilassi della MEN con vitamina K sintetica - Profilassi delle infezioni con sulfisoxazolo e/o cloramfenicolo - Ambiente freddo del pretermine - Clisteri di sali di magnesio nella RDS - Bagnetto routinario con exaclorofene nel pretermine

Il danno iatrogeno

Di fronte a un contesto di questo tipo non dobbiamo meravigliarci troppo della frequenza e della gravità di danni iatrogeni in Neonatologia (3). In effetti, con un occhio un po' pessimista, si potrebbe riscrivere la storia della Neonatologia in termini di danno iatrogeno. Basti ricordare alcuni esempi che possono essere considerati dei veri e propri disastri iatrogeni: retinopatia da eccesso di ossigeno, aumento dei tassi di mortalità neonatale con l'uso del cloramfenicolo, o anche lesioni più rare, ma altrettanto gravi,

come la focomelia da talidomide o l'adenocarcinoma vaginale nelle bambine adolescenti nate da madri che erano state trattate con dietilstilbestrolo in gravidanza per la prevenzione di un parto pretermine o di un'abortività persistente, o, infine, di osservazione più recente e legati alla sopravvivenza di neonati con età gestazionale e peso alla nascita sempre più bassi, come la displasia broncopulmonare o il danno cerebrale più o meno grave. Chi pensa che questi eventi siano eccezionali sbaglia. Circa venti anni fa Silverman (4), che viene conside-

rato il padre degli studi clinici controllati in Neonatologia, ha stilato un elenco di terapie che erano state proposte e utilizzate per le cure al neonato nell'arco dei 30 anni precedenti (tabella 2).

L'elenco riportato si arresta a circa a vent'anni fa e indica chiaramente come, fra tutte le terapie messe in atto fino a quell'epoca, quelle che sono tuttora utilizzate, perché efficaci e non pericolose, siano veramente poche (sono 7) rispetto a quelle che non sono più in uso, perché inefficaci (sono 10) o addirittura perché hanno provocato gravi effetti collaterali (sono 10).

e cioè quali siano stati veramente gli interventi "efficaci", ovvero quanto di ciò che è accaduto in questi ultimi anni sia dovuto a "specifici" interventi medici innovativi e quanto invece sia stato un fenomeno del tutto indipendente da questi, legato a un cambiamento della "struttura" della popolazione dei neonati assistiti.

A partire dal 1973 (dati ISTAT) vi è stata una accelerazione significativa nel calo della mortalità neonatale, tanto che la velocità di decremento è aumentata di più di tre volte rispetto a quella del decennio precedente: da 0.2 punti/anno a

Terapia Intensiva Neonatale abbia ridotto drasticamente i tassi di mortalità in questa categoria di neonati. Questa è ovviamente una delle ragioni del calo globale della mortalità neonatale e di quella infantile nel nostro Paese: ma non è la sola.

Gli stessi dati, cioè i tassi di mortalità prima e dopo il 1973, possono essere analizzati in un'ottica diversa, studiando cioè la "struttura" della popolazione dei nati italiani prima e dopo quel periodo e valutando in modo ponderato quanto di questa accelerazione del calo di mortalità sia dovuta semplicemente a cambiamenti del case mix ("struttura" della popolazione assistita) e quanto sia presumibilmente da attribuire a un reale miglioramento dell'assistenza ("rischio di morte") (5). Questo tipo di analisi, effettuata anni fa dalla Pinnelli, indica che, per quanto riguarda il miglioramento della mortalità neonatale precoce, le variazioni di struttura sono state più importanti, come contributo specifico, rispetto agli interventi medici in senso stretto (62% vs 38%). Le variazioni di struttura (case mix materno-fetale) che più hanno contribuito al calo dei tassi di mortalità sono state: la minore frequenza di nascite pretermine (prima dei 9 mesi di gestazione), la migliore educazione materna (più alta scolarità) e la minore fertilità (contrazione delle nascite) soprattutto dopo il terzo figlio; tutti eventi non riconducibili ad interventi assistenziali specifici.

Quanto appena accennato fa riflettere anche sul fatto che, quando si studiano gli effetti di un trattamento, soprattutto se si utilizzano studi storici non controllati, che paragonino il "prima" col "dopo", occorre fare molta attenzione alle cosiddette "variabili confondenti", cioè a tutti quei cambiamenti che sfuggono al nostro controllo diretto e che niente hanno a che fare col trattamento in causa e che possono quindi invalidare le nostre ipotesi di efficacia.

La raccolta delle evidenze scientifiche

Dovendo tenere conto di queste variabili confondenti, si è spesso obbligati a utilizzare grandi numeri, cioè grandi gruppi di soggetti, per dimostrare l'eventuale effetto benefico di una nuova terapia. La



Ciò che è singolare è che, nonostante tutti questi disastri poi, di fatto, vi sia stato un rapido e notevole miglioramento nelle cure neonatali. Paradossalmente questi episodi ci hanno insegnato molto sulla fisiopatologia del neonato; ciò ci ha permesso di progredire dal punto di vista scientifico e assistenziale, non tanto e non solo rimuovendo il farmaco o la terapia iatrogena, quanto appunto trovando qualche cosa di più efficace, sulla base delle nuove conoscenze scientifiche acquisite attraverso queste esperienze negative.

La mortalità neonatale in Italia

Il progresso nell'assistenza ha comportato naturalmente un miglioramento della sopravvivenza. E qui veniamo a un altro punto tra quelli elencati all'inizio

0.7 punti/anno. All'inizio degli anni '70 sono state introdotte e si sono diffuse in Italia le Terapie Intensive Neonatali (TIN). Sarebbe quindi molto suggestivo dedurre che le TIN hanno modificato in modo consistente i tassi di mortalità neonatale nel nostro Paese. Ciò è sicuramente vero, ma solo in parte. Nell'ambito della mortalità neonatale (che oggi corrisponde praticamente a più dell'80% della mortalità infantile), 2/3 di tutti i decessi si verificano in neonati pretermine o di basso peso (< 2500 g) e quasi la metà in soggetti molto pretermine, con un peso alla nascita < 1500 g (VLBW). Questi ultimi, pur essendo meno dell'1% di tutti i nati vivi, contribuiscono quindi a circa la metà di tutti i decessi in epoca neonatale e infantile, e non vi è dubbio che l'assistenza praticata nei reparti di

necessità dei grandi numeri è legata anche al fatto che alcuni degli indicatori (outcomes), cioè delle evidenze di efficacia, che noi utilizziamo sono diventati abbastanza rari nella popolazione e la numerosità del campione dipende dalla frequenza dell'evento.

Se la frequenza di un evento sfavorevole, ad esempio il tasso di mortalità, è del 5% e se si interviene con un trattamento nuovo ed efficace, così efficace da diminuire del 50% tale tasso di mortalità (portandolo dal 5 al 2.5%), per poter dimostrare in modo statisticamente significativo ($p < 0.05$) questo effetto benefico sono necessari circa 1800 neonati. D'altro canto, in un gruppo di neonati con una mortalità del 20%, supponendo anche in questo caso di introdurre una terapia così efficace da dimezzare tale tasso di mortalità, sono comunque necessari 400 neonati per dimostrarne l'effetto favorevole in modo statisticamente significativo ($p < 0.05$).

Tutto ciò ha cambiato non poco il nostro approccio alla valutazione delle cure neonatali, obbligandoci a utilizzare metodiche di valutazione più potenti e principalmente gli studi randomizzati controllati prospettici, prevalentemente multicentrici, e l'applicazione di procedure di metanalisi, cioè di valutazioni ponderate effettuate su studi controllati diversi anche se singolarmente a bassa numerosità.

Gli interventi efficaci in Neonatologia

Alla luce di quanto detto finora vediamo nel pratico quali sono gli interventi efficaci in Neonatologia (1,2).

Nella **tabella 3** sono elencate alcune categorie di interventi in relazione all'esito (outcome) e al tipo di valutazione effettuata. Il tipo di valutazione è riportato in ordine gerarchico: cioè studi randomizzati controllati (RCT), studi comunque controllati anche se non randomizzati (non RCT) e studi storici (STOR), cioè quelli che hanno meno valore perché sono spesso inficiati da un bias di selezione e/o dall'effetto di variabili confondenti. Inoltre, per quanto riguarda l'esito, gli interventi sono stati suddivisi in outcome benefico dal punto di vista dei sintomi (S), benefico dal punto di vista della mortalità (M), quindi con un indicatore

TABELLA 3: GLI INTERVENTI MODERATAMENTE EFFICACI

Intervento diagnostico-assistenziale	Outcome*			Valutazione**		
	S	M	E	RCT	NRCT	Stor.
Rooming-in, umanizzazione	+	?	+/-	+	+	
Vitamine (A,D,E,K,B2,C,A,Ac.folico)	+/-	+/-	+/-	+	+	
Profilassi antibiotica delle infezioni	+/-	+/-	?	+	+	+
Profilassi con immunoglobuline e.v.	+/-	+/-	?	+	+	
Terapia con immunoglobuline e.v.	+/-	+/-	?	+	+	
Glucocorticoidi in RDS (BPD, CLD)	+	-	-	+	+	
Pancuronio in ventilazione meccanica	+	+/-	?	+	+	
Analgesici in ventilazione meccanica	+	?	?	+	+	
Ventilazione "sincronizzata" (SIPPV)	+	+/-	?	+	+	
Ventilazione ad alta frequenza (HFOV)	+/-	+/-	+/-	+	+	
TPN con lipidi precoci	+/-	+/-	?	+	+	
Eritropoietina per anemia dei VLBW	+	-	-	+	+	
Ibu o Indo per PDA (VLBW +/- RDS)	+	+/-	?	+	+	
iNO per IPPN (RDS, MAS)	+	+/-	?	+	+	

*Outcome

S = Sintomatologia
M = Mortalità
E = Esiti

**Valutazione

RCT = Studi controllati randomizzati
NRCT = Studi controllati non randomizzati
Stor. = Storica, confronto col passato

+ = Efficace; - = Inefficace; ? = Efficacia sconosciuta

molto forte e sicuramente obiettivo, e outcome benefico dal punto di vista degli esiti a distanza (E).

Gli interventi elencati nella tabella si sono dimostrati efficaci soprattutto sulla sintomatologia e raramente sulla mortalità. Non vi è dubbio che l'utilizzazione dell'eritropoietina possa migliorare l'anemia del pretermine; tuttavia, per quel che riguarda gli effetti sulla mortalità e sugli esiti a distanza, si tratta di un trattamento costoso ma assolutamente ininfluente. Vi sono inoltre alcuni interventi che hanno una notevole efficacia dal punto di vista sintomatologico ma che sono poco diffusi nella pratica (come il rooming-in o l'uso di analgesici nei neonati ventilati). Per quanto riguarda alcuni tipi di ventilazione meccanica, come la ventilazione sincronizzata o ad alta frequenza, il problema non riguarda tanto la loro efficacia in assoluto quanto piuttosto la loro reale superiorità rispetto alle

metodiche tradizionali di ventilazione a pressione positiva intermittente.

Nella **tabella 4** sono riportati gli interventi che più significativamente hanno modificato la prognosi dei nostri neonati. Si parte dall'inizio del secolo, con la termoregolazione, fino ad arrivare alle metodiche più recenti, come la ventilazione meccanica o assistita, nelle sue varie modalità, l'uso dei corticosteroidi prenatali per favorire la maturazione polmonare, e del surfattante per la terapia o la profilassi della sindrome respiratoria del neonato pretermine.

Qui si nota un fatto interessante, e cioè che molti di questi interventi sono stati ben valutati per quanto riguarda il miglioramento dei sintomi clinici e della mortalità, ma non sono stati altrettanto ben studiati per quel che riguarda gli eventuali esiti a distanza.

In pratica, tuttavia, per quanto riguarda il maggiore impatto sul benessere del neo-

TABELLA 4: GLI INTERVENTI SICURAMENTE EFFICACI

Intervento diagnostico-assistenziale	Outcome*			Valutazione**		
	S	M	E	RCT	NRCT	Stor.
Termoregolazione (incubatrici ecc.)	+	+	?	+	+	+
Nutrizione precoce +/- parenterale	+	?	+	+	+	+
Chemioterapia delle infezioni	+	+	+	+	+	+
Exsanguino-trasfusione per ittero	+	+	+	+	+	+
Fototerapia (profilassi-trattamento)	+	?	?	+	+	
Profilassi anti-D	+	+	+	+	+	+
O ₂ , glucosio e NaHCO ₃ nella RDS	+	+	?	+	+	
Ventilazione meccanica, PEEP, CPAP	+	+	?	+	+	+
Glucocorticosteroidi prenatali per RDS	+	+	+	+	+	+
Surfattante per RDS (Prof./Ter.)	+	+	+/-	+	+	+
Regionalizzazione, trasporto neonatale	+	+	?	+	+	
Tecniche diagnostiche, monitoraggio	+	+	?	+	+	
Chirurgia per malformazioni gravi	+	+	+	+	+	
ECMO per insufficienza respiratoria grave	+	+/-	+/-	+	+	+

***Outcome**
 S = Sintomatologia
 M = Mortalità
 E = Esiti

****Valutazione**
 RCT = Studi controllati randomizzati
 NRCT = Studi controllati non randomizzati
 Stor. = Storica, confronto col passato

+ = Efficace; - = Inefficace; ? = Efficacia sconosciuta

TABELLA 5: IL DIVARIO TRA EVIDENZE E PRASSI

<p>Interventi inutili o dannosi e tuttavia diffusi nella prassi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Episiotomia di routine • T.C. per pregresso T.C. • T.C. per motivi "medico-legali" • Monitoraggio fetale estensivo • Prelievi ripetuti nel neonato
<p>Interventi di dubbia utilità e tuttavia diffusi nella prassi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parto indotto dopo 41 settimane • Profilassi antibiotica nel pretermine • E.T. con bilirubina \geq 20 mg/dl • Fototerapia profilattica nei VLBW • Immunoglobuline e.v. nei VLBW
<p>Interventi sicuramente efficaci ma poco diffusi nella prassi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sostegno sociale e psicologico in gravidanza e travaglio • Regionalizzazione delle cure perinatali e servizio di trasporto neonatale assistito • Profilassi della RDS con glucocorticosteroidi prenatali • Sedazione e analgesia in corso di procedure invasive o dolorose • Umanizzazione delle cure perinatali e dimissione precoce e protetta

nato, gli interventi più efficaci e di introduzione relativamente recente sono veramente pochi e non richiedono tecnologie particolarmente sofisticate.

Il divario tra le evidenze e le prassi

L'esame di questi dati ci porta a considerare il problema del divario tra le evidenze e le prassi e dei conseguenti comportamenti irrazionali o pericolosi (2,4).

La *tabella 5* riporta alcuni esempi di interventi inutili o dannosi, che invece vengono tuttora largamente utilizzati nella prassi: il monitoraggio fetale estensivo in tutti i parti, che ha dimostrato di avere più effetti dannosi che non benefici, o l'esecuzione di un taglio cesareo ripetuto o elettivo, per motivi "medico-legali"; o interventi di dubbia efficacia, ma molto diffusi, come quello di indurre regolarmente il parto dopo la 41^a settimana di gestazione, mentre sappiamo che c'è una fisiologica variabilità nella normale durata della gestazione che va da 38 a 42 settimane, o l'uso profilattico della fototerapia nei VLBW con bassi livelli di bilirubina; oppure interventi sicuramente efficaci ma poco diffusi nella pratica e tra questi il principale, per l'impatto sulla mortalità neonatale, è la profilassi della sindrome respiratoria neonatale mediante la somministrazione di glucocorticoidi in gravidanza. In un recente studio multicentrico effettuato nella Regione Lazio, negli anni 1994-95, solo il 38% delle madri di neonati VLBW (al di sotto di 1500 g), risultavano essere state sottoposte a profilassi con steroidi, e la mortalità nei soggetti non profilassati è stata più del doppio di quella dei soggetti trattati (6).

È stato calcolato che l'applicazione di tale profilassi prima delle 34 settimane di gestazione, in almeno 3/4 delle donne con minaccia di parto pretermine, porterebbe in Italia a un dimezzamento dei decessi dovuti a RDS e/o prematurità grave (circa 250 morti in meno all'anno) (2).

In uno studio successivo, effettuato negli anni 1999-2000, sempre nella Regione Lazio, la frequenza dell'uso degli steroidi prenatali era aumentata solo dell'8% (dal 38 al 46%). Che invece il 75% di casi profilassati sia un traguardo raggiungibile anche da noi lo dimostrano i

dati del Trentino dove, grazie a un'efficace regionalizzazione dell'assistenza perinatale, più dell'85% dei neonati VLBW (<1500 g) ricevono oggi una corretta profilassi in utero con glucocorticoidi (7,8). Quindi siamo di fronte a una routine assistenziale semplice, poco costosa, universalmente riconosciuta come molto efficace, che peraltro non viene applicata nel modo dovuto su tutto il territorio nazionale.

Le "mode" e le pressioni del mercato

Talvolta, invece, accade il contrario: a causa di forti pressioni del mercato, sia farmaceutico che tecnologico, vengono utilizzate nuove molecole e/o tecnologie, anche di costo elevato, senza che per esse vi siano sicure evidenze di un migliore rapporto benefici/costi. È questo il caso delle immunoglobuline e.v. nei neonati VLBW, per la profilassi o la terapia delle infezioni, o di nuove tecniche di ventilazione meccanica, come la *Pressure Support Ventilation*, la *Proportional Assisted Ventilation*, o la Ventilazione ad Alta Frequenza Oscillatoria (HFOV).

Uno studio giapponese che ha paragonato l'efficacia della HFOV, metodica costosa ma innovativa, a quella della ventilazione convenzionale (CMV), in due gruppi randomizzati di neonati pretermine con RDS neonatale grave (9), non ha dimostrato differenze significative tra i due gruppi.

Tuttavia, nonostante tali evidenze, non tanto di inefficacia, ma comunque di equivalenza di questo nuovo tipo di ventilazione, rispetto a quella tradizionale, nell'arco di 6 anni vi è stata una notevole diffusione della ventilazione ad alta frequenza oscillatoria nei vari centri europei. Praticamente c'è stata un'esplosione nell'acquisto e nell'utilizzazione di queste nuove apparecchiature, per cui da circa 23 centri europei che ne facevano uso nel 1989 si è passati a 160 nel 1994 e a più di 300 nel 1996.

Chiaramente siamo di fronte a un comportamento che non è legato alle evidenze scientifiche, ma è probabilmente da collegare alle pressioni del mercato.

Conclusioni

Quali conclusioni possiamo trarre da questo breve excursus sulla valutazione

dell'efficacia degli interventi in Neonatologia e sulle incertezze che ancora affliggono il neonatologo?

La prima è che la Neonatologia è ancora una disciplina "a rischio", sia perché le nostre conoscenze sono tuttora incomplete e devono migliorare, soprattutto per quanto riguarda gli esiti a distanza, ma anche per il fatto che ci dobbiamo confrontare con tutta una serie di eventi che ci complicano l'esistenza: perché le autorità politiche e sanitarie competenti ritardano e sono molto inerti nel fornire indicazioni forti riguardo a una reale regionalizzazione dell'assistenza perinatale, o nell'offrire linee guida o addirittura obblighi di valutazione; perché le pressioni del mercato verso l'utilizzazione di nuove tecnologie, preferibilmente costose, sono sempre più forti; perché noi medici abbiamo una certa difficoltà a cambiare atteggiamento, a modificare i nostri comportamenti sulla base delle evidenze, e soprattutto siamo scarsamente propensi a una seria valutazione, a un audit personale, e in particolare a cercare di identificare gli errori in ciò che facciamo, a metterli in comune e ad imparare da essi, forse anche a causa di preoccupazioni di ordine medico-legale.

Il messaggio finale è ovvio ed è lo stesso fornito da Silverman quasi 20 anni fa (4): ... "Se vi è una branca della medicina nella quale occorre essere particolarmente critici verso le basi razionali dei nostri comportamenti è proprio quella che si occupa della nascita e del periodo neonatale. (...) La nostra è l'unica specie animale che ha raggiunto una percentuale di sopravvivenza al periodo neonatale che supera il 90%; quindi dobbiamo richiedere il massimo possibile di evidenza prima di intraprendere azioni che potrebbero condizionare l'intera durata della vita di un individuo in questa e in future generazioni".

In altre parole occorre che anche in Neonatologia, come in altri settori della Medicina, si cominci a lavorare nel modo suggerito da molti, attuando cioè una pratica clinica basata di più sulle evidenze scientifiche ("evidence based practice") e meno sulla fantasia e sulla storia (10). Non basta quindi constatare l'efficacia di una nuova procedura diagnostica e/o terapeutica; prima di intro-

durla nella pratica clinica ne va verificata la superiorità rispetto a quanto già disponibile; e non solo sotto il profilo dell'efficacia, ma anche sotto quello dell'efficienza, considerandone i reali vantaggi in termini di rapporto benefici/costi, ovvero in termini di frequenza e gravità di eventuali effetti collaterali e, poiché viviamo in un Paese con risorse limitate, in termini di spesa aggiuntiva.

Perché, come ha giustamente affermato E. Braunwald, citato da Silverman (4): "*La disseminazione prematura di una nuova tecnica medica assomiglia ad un genietto che è riuscito a scappare dalla bottiglia: è virtualmente impossibile rimediare alla confusione risultante da tale incontrollata esuberanza medica*" (Braunwald E. "The danger of medical Innovation"). ♦

Bibliografia essenziale

- (1) Sinclair JC, Bracken MB. Effective care of the newborn infant. Oxford: Oxford University Press, 1992
- (2) Orzalesi M. La valutazione degli interventi in Neonatologia. In: Assael BM (ed). *Aggiornamenti di Fisiopatologia e Terapia in Pediatria*. Vol. 6, pg. 64, Milano: CIS Editore, 1997
- (3) Orzalesi M, Lucchini L, Sallustio GL. Il danno iatrogeno in neonatologia. *Ped Med Chir* 1992;14:96
- (4) Silverman WA. Retrolental fibroplasia: a modern parable. London: Grune & Stratton, 1980
- (5) Pinnelli A. Il declino recente della mortalità feto-infantile. *Riv Ital Ped* 1984;10:741
- (6) Di Lallo D, Dotta A, Miceli M, et al. Le evidenze disponibili modificano la pratica clinica? L'esempio dell'uso prenatale dei corticosteroidi. *Comunicazione al Convegno Annuale dell'Associazione Italiana di Epidemiologia*. Trieste, 9-11 aprile 1997
- (7) Scottish Neonatal Consultants Collaborative Study Group, International Neonatal Network. Trends and variations in use of antenatal corticosteroids to prevent neonatal respiratory distress syndrome: recommendations for national and international comparative audit. *Brit J Obstet Gynaecol* 1996;103:534
- (8) Pedrotti D, De Nisi G. Uso elettivo della CPAP nasale (nCPAP) nei VLBW. Confronto area-based. Trento-Stoccolma. *Comunicazione al Convegno Assistenza respiratoria nel neonato: vecchi e nuovi approcci*. Bologna, 24-25 settembre 1997
- (9) Ogawa Y, Miyasaka K, Kavano T et al. A multicenter randomized trial of high frequency oscillatory ventilation as compared with conventional mechanical ventilation in preterm infants with respiratory failure. *Early Hum Dev* 1993;32:1-10
- (10) Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM. London: Churchill-Livingstone, 1997