

# Ricordiamo i neonati olandesi a un anno di distanza



Costantino Panza

Pediatra di famiglia, Sant'Ilario d'Enza (Reggio Emilia)

La vicenda è nota: il quotidiano "The Guardian" del 24 luglio 2018 informava dell'interruzione prematura di un RCT svolto in Olanda (Duch STRIDER trial) per il rilievo di un'importante differenza di mortalità e morbilità in neonati con grave ritardo di crescita intrauterino (IUGR): su 108 gestanti con insufficienza placentare trattate con il sildenafil per migliorare la perfusione vascolare erano morti 21 neonati *vs* 11 del gruppo di controllo con un numero significativamente più elevato di casi di ipertensione polmonare neonatale (18% *vs* 5.3%) e con una più elevata ricorrenza di retinopatia della prematurità (18% *vs* 3%). Tutta la comunità medica è rimasta emotivamente colpita da questa notizia, i blog e i social media in ambito sanitario di tutto il mondo hanno ricevuto migliaia di post da parte di medici e ricercatori con commenti che esprimevano forti emozioni.

Lo IUGR è un problema clinico ancora oggi irrisolto ed è spesso portatore di esiti infausti: la ricerca medica ha sperato nel sildenafil dopo le rassicuranti notizie di effetto benefico sugli animali (topo, ratto, pecora, coniglio, cavia) e sui neonati arruolati in precedenti studi sperimentali. Questa molecola, conosciuta con il nome di Viagra®, è un'inibitore della fosfodiesterasi-5 e presenta un'attività vasodilatatrice che è stata ipotizzata essere efficace in caso di IUGR: il farmaco favorirebbe lo sviluppo della placenta migliorandone il flusso vascolare attraverso una riduzione della vasocostrizione con la conseguenza di favorire la nutrizione e l'ossigenazione fetale. Tutto questo si tradurrebbe in un aumento del peso alla nascita, che è stato supposto essere al massimo del 10% solo nei casi di gravidanze seriamente compromesse utilizzando, tuttavia, dosaggi superiori a quelli normalmente impiegati nell'uomo adulto. Un beneficio clinico modesto, un aumento di peso di poche decine di grammi, ma con la fiducia di scarsi o nulli rischi di effetti dannosi. Su queste basi è stato costruito il STRIDER trial (Sildenafil TheRapy In Dismal Prognosis Early-onset Fetal Growth Restriction), un ambizioso progetto di ricerca che racchiude in realtà 5 RCT: oltre a quello olandese è stato completato il trial britannico e quello neozelandese/australiano, mentre sono in fase di completamento quello statunitense, inglese e irlandese. I risultati dello studio inglese e neozelandese non rilevano maggiori danni negli esiti dei neonati, ma non hanno nemmeno evidenziato alcun beneficio della somministrazione del sildenafil, a differenza dalla ricca bibliografia che li ha preceduti e su cui si sono basati per l'intervento. Pertanto, le cause dei decessi e delle complicanze nei bambini olandesi sono ancora in discussione ed è prematuro dichiarare il sildenafil come l'unico colpevole, anche se rimane il primo indiziato.

Cosa possiamo dire dunque di questa storia, al di là dell'intenso impatto emotivo che ha suscitato la notizia giornalistica dell'estate scorsa?

Il primo pensiero va alla Talidomite, un farmaco da banco distribuito in tutta Europa a cavallo tra gli anni Cinquanta e Sessanta del secolo scorso, propagandato come un medicinale assolutamen-

te sicuro per la nausea, l'insonnia e il dolore in gravidanza, ma per il quale non era stata eseguita una corretta sperimentazione. Dopo molti anni di diffusione indiscriminata e diverse migliaia di casi di focomelia, venne ritirato dal commercio con un colpevole ritardo nel riconoscere il danno da parte dell'azienda produttrice e del mondo scientifico. Oggi questo non è successo: il responsabile del Duch STRIDER trial, il ginecologo Wessel Ganzevoort, in un'analisi *ad interim* dopo aver arruolato 216 gestanti e prima di arrivare al completamento delle 360 previste del trial, ha immediatamente interrotto la sperimentazione e ha lanciato un public alert: la lezione della talidomite l'abbiamo imparata.

È possibile che la letteratura che ha preceduto i STRINDER trial abbia sofferto di un bias di pubblicazione: in un ambiente editoriale e di ricerca dove ancora oggi si tende a evitare di pubblicare i risultati di sperimentazioni con prove di efficacia nulla o, peggio, con esiti di danno, forse sono rimasti nel cassetto quegli studi che non portavano risultati positivi.

Il primo esito di un trial dovrebbe essere quello di accertare l'effetto di un qualsiasi danno, prima di misurare i benefici della sperimentazione del farmaco o del dispositivo medico: spesso ci dimentichiamo che *pharmakon* ha il doppio significato di medicina e di veleno, a seconda della quantità somministrata. L'innata predisposizione del medico a pensare di fare sempre del bene può portare a non riflettere che i farmaci, tutti e sempre, sono una arma insidiosa. È questo un modo di pensare che portiamo inevitabilmente con noi, spesso innocentemente; e talvolta si tende a intervenire con il sincero intento di poter fare qualcosa di utile, commettendo però un *overtreatment* (*commission bias*), e considerando che il trattamento possa dare un beneficio assoluto ignorando nel contempo il rischio di danno (*framing bias*): esempi di distorsioni cognitive che inconsapevolmente utilizziamo nel prendere decisioni.

In ogni clinico c'è anche il desiderio intimo di avere a disposizione un sempre nuovo *magic bullet*, il proiettile magico che, come immaginava Paul Ehrlich, risolve prontamente una specifica malattia senza danneggiare alcun tessuto dell'organismo; così almeno ci aveva abituato a pensare quella medicina dell'Ottocento e della prima metà del Novecento piena di scoperte entusiasmanti. Sono ormai alcune decine di anni che la ricerca medica è in difficoltà a trovare questi farmaci magici, ma un bravo medico forse non ha bisogno di una cartucciera rifornita di questi proiettili: l'abilità di un medico si vede in maggior misura dall'assenza di prescrizione, e non dall'immane ricetta a fine consulto.

Ecco, a distanza di un anno dalla dura notizia di questo trial olandese interrotto per un eccesso di mortalità, ricordiamo questi neonati senza esercitarci in una sommara colpevolizzazione, ma riconoscendo i limiti della ricerca medica e riflettendo sui rischi di danno sempre presenti nella clinica.

✉ [costpan@tin.it](mailto:costpan@tin.it)