

## Editoriali

### IL PLACEBO, LA CONDIZIONE DEGLI STUDI E L'INDIPENDENZA DELLA RICERCA

Di come condurre gli studi clinici (SC), rigorosi nel metodo e soprattutto negli obiettivi, su quanto sia utile (indispensabile) che la ricerca debba essere indipendente da interessi di mercato e su come utilizzare correttamente i nuovi farmaci nella pratica, se ne parla ormai da anni e il rischio è quello di essere un po' ripetitivi e forse noiosi.

Stefano Miceli Sopo nel suo articolo pubblicato a pag. 372 sostiene una tesi che va oltre il corretto uso del placebo negli SC. La tesi è che sia giunto ormai il momento di pretendere dalla ricerca la conduzione di studi che rispondano in modo chiaro a domande su specifici problemi che siano " clinicamente " rilevanti (e non solo statisticamente). I nuovi farmaci sperimentati dovrebbero pertanto avere un effettivo vantaggio, rispetto al miglior trattamento disponibile; oppure, a parità di efficacia clinica, di effettiva maggiore tollerabilità o di minore costo. Solo in questi casi (se adeguatamente valutati) si potrebbe accettare la non inferiorità rispetto ai trattamenti standard di riferimento. Una non inferiorità che, al contrario, è spesso utilizzata per introdurre sul mercato nuovi farmaci che spesso sono " me-too ", vale a dire farmaci equivalenti, spesso più costosi di quelli convenzionali. E, una volta autorizzati, seguono le regole del mercato (pubblicità, commercio e quant'altro). Gli esempi, nella medicina dell'adulto in particolare, ma anche in pediatria, di questo tipo di ricerca pseudo-innovativa sono numerosi: dagli anti-ipertensivi agli antibiotici, ai FANS, ai cortisonici inalatori ecc.

Quali riflessioni possiamo aggiungere e soprattutto quali soluzioni possiamo prevedere per il prossimo futuro? Proviamo a fare una breve sintesi, alla luce anche di alcune importanti novità che riguardano il contesto italiano.

#### Gli obiettivi degli studi e la correttezza nella conduzione metodologica

Stiamo assistendo a una specie di paradosso: la correttezza del metodo rischia di essere più importante degli obiettivi. Al contrario, quello che realmente conta è l'obiettivo e la conduzione indipendente degli SC.

Una volta identificata un'ipotesi clinica rilevante per i pazienti (e la sua verifica davvero liberamente perseguita), questa implicherà la metodologia più appropriata per dare risposta all'incertezza. Ma quando l'ipotesi che genera la ricerca riveste un'importanza relativa per il paziente, allora qualsiasi discussione su quale sia il modo più appropriato per rispondere alla domanda assume valore limitato. Il problema, se la domanda clinica non è adeguata, non è relativo all'uso del placebo o di un farmaco attivo o alla corretta cecità dello studio, ma alla trascuratezza degli interessi del paziente. A una domanda corretta deve poi seguire una metodologia rigorosa in grado di rispondere ai quesiti formulati.

Gli esempi di Miceli Sopo sull'uso del montelukast nell'asma sono a riguardo esemplificativi.

#### L'etica della ricerca (e i comitati etici)

Scrivono in un recente articolo V. Bertelè e S. Garattini: " se la pianificazione e la conduzione degli studi riflettesero l'obiettivo prioritario della salute pubblica, anche l'indipendenza intellettuale dei ricercatori clinici rispetto all'ipotesi da verificare sarebbe assicurata. Gli interessi economici possono essere comunque soddisfatti purché i vantaggi siano assicurati a singoli pazienti o alla comunità ".

Il compito di approvare gli SC spetta ai comitati etici. Il loro dovere " etico " dovrebbe essere quello di assicurare che gli obiettivi e la conduzione degli studi siano a vantaggio dei bisogni dei pazienti e della società. Siamo sicuri che questo avvenga e che ci sia tra i vari comitati una uniformità di metodo di lavoro e di giudizio? Si è mai lavorato, come esercizio-dovere di trasparenza, per un progetto comune di verifica di quanto sinora svolto?

#### Registro delle sperimentazioni cliniche e indipendenza della ricerca

Il fatto che recentemente in Italia sia stato reso pubblico l'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica (OsSC) (anche degli studi pediatrici) (<http://oss-sperclin.agenziafarmaco.it>), speriamo che assicuri il rispetto di alcune delle regole dette in precedenza. La pubblicazione dei protocolli degli SC è anche un importante segnale di come la ricerca debba essere condotta per essere riconosciuta dagli stessi pazienti<sup>2</sup>.

Un'ulteriore, anche se parziale, garanzia di qualità e di rispetto dei bisogni dei pazienti potrebbe venire, se si assicurasse la pubblicazione dei risultati delle ricerche condotte<sup>3</sup>. Di molti SC ancora oggi non si conoscono i risultati e spesso vengono prodotti solo per introdurre sul mercato un nuovo farmaco o una nuova formulazione.

Tuttavia il mercato è mercato e non ci si può attendere che l'industria farmaceutica finanzia SC, di cui non ha interesse commerciale (la pediatria è un esempio paradigmatico). Iniziative di trasparenza e incentivazione della ricerca rivolte ai bisogni dei bambini (che coinvolgono anche l'industria farmaceutica) si stanno realizzando a livello di direttive europee<sup>4</sup>. In Italia il segnale sicuramente più importante viene dalla disponibilità di fondi pubblici a supporto della ricerca clinica<sup>5</sup>. L'atteso è che questa consentirà, oltre che di avere maggiore indipendenza culturale e scientifica dei ricercatori, anche di affrontare problemi clinici che non hanno uno specifico interesse commerciale (si pensi alle malattie rare o ai pazienti che non rispondono alle terapie convenzionali). Segnali positivi per l'Italia? Questa volta lo crediamo davvero, nell'interesse di una ricerca e di una pratica a servizio della comunità.

Federico Marchetti

#### Bibliografia

1. Bertelè V, Garattini S. Escher, l'ambiguità degli spazi e l'effetto placebo. Bollettino di Informazione sui Farmaci 2005;2:84-88.
2. Editoriale. OsSC, ingresso libero. Bollettino di Informazione sui Farmaci 2006;1:1-3.

## Editoriali

3. Marchetti F, Lazerini M. La registrazione degli studi clinici: una garanzia a tutela dei pazienti? *Medico e Bambino* 2005;24(6):348-9.
4. Kendall MJ, Mehta DK. Sick children deserve a better deal. *Lancet* 2006;367:281-2.
5. Anonimo. La ricerca indipendente sui farmaci finanziata dall'AlFA. *Bollettino di Informazione sui Farmaci* 2005;4:147-51.

### GLI STRETTI RAPPORTI TRA PEDIATRA E GENETISTA

L'articolo di Corsello (pag. 359) descrive come, nel corso degli ultimi dieci anni, l'incremento delle nostre conoscenze sulle basi molecolari e sui meccanismi biologici coinvolti nelle varie malattie genetiche, associato all'acquisizione di tecnologie sempre più sofisticate, abbia significativamente modificato la consulenza genetica di queste patologie, nonché il loro approccio diagnostico. Solo pochi anni or sono, nel 1975, la descrizione della tecnica del *Southern blotting* da parte di Edwin Southern permise la concreta possibilità di eseguire un test del DNA in laboratorio, aprendo la strada alla prima diagnosi prenatale molecolare eseguita pochi anni dopo in un caso di emoglobinopatia. Questa strada è stata ulteriormente spianata nel 1985 con la descrizione della tecnica della PCR (*polymerase chain reaction*) che permette di eseguire test diagnostici in breve tempo e partendo da una quantità anche minima di campione biologico. Contemporaneamente il progetto genoma ha portato a un numero significativo di nuove conoscenze sulle basi molecolari delle malattie genetiche. Nuovi meccanismi patogenetici, quali le isodisomie uniparentali, le microdelezioni (così piccole da potersi evidenziare solo con le tecnologie più recenti quali i microchip), il fenomeno dell'imprinting, le mutazioni dinamiche tipiche delle malattie neurologiche caratterizzate dal fenomeno dell'anticipazione, l'instabilità di porzioni del genoma umano, i dupliconi, e molti altri sono stati descritti. L'aumento delle nostre conoscenze ha inoltre dimostrato come per molte malattie genetiche esista sia una notevole eterogeneità genetica ovvero uno stesso fenotipo clinico, dovuto a mutazioni in geni diversi, che la presenza di allelismo, ovvero mutazioni diverse di uno stesso gene, che danno origine a quadri clinici diversi (solo in parte sovrapponibili). Contestualmente la rosa di tecnologie oggi disponibili si è resa sempre più ampia e sofisticata, includendo oltre alle tecniche di citogenetica molecolare descritte dall'Autore anche le recenti tecniche basate sulla nanotecnologia (microchip diagnostici e per l'analisi di polimorfismi di DNA, microarray per lo studio dei profili d'espressione ecc.). È pertanto oggi possibile accedere a test diagnostici ad alta processività sia per analizzare in poche ore su chip l'intera rappresentazione di marcatori del genoma di una persona che per analizzare un numero significativo di soggetti sempre nell'unità di tempo. Tutte queste nuove acquisizioni (di conoscenza e tecnologiche) hanno aperto nuove concrete prospettive di prevenzione quale la possibilità di pianificare programmi di screening genetici nella popolazione generale e hanno reso sempre più importante il ruolo del genetista e della

consulenza genetica, quale momento essenziale e centrale di un processo di gestione del paziente affetto da una malattia genetica. Nell'ambito della consulenza genetica, oggi, non ci si limita più alla semplice raccolta di informazioni genealogiche e a calcolare i rischi di ricorrenza, ma vengono messi in essere una serie di atti volti a concludere l'iter diagnostico, utilizzando la metodologia d'indagine genetica più opportuna, una volta presi in considerazione i possibili meccanismi eziopatogenetici, l'eterogeneità genetica, i dati genotipo-fenotipo e le tecniche a disposizione. Stante la rarità delle singole malattie genetiche e la notevole complessità degli iter diagnostici citogenetici e/o molecolari, la consulenza diventa anche centrale per identificare quale centro clinico e diagnostico possa farsi carico dell'esecuzione dei test sia nell'ambito di reti nazionali che internazionali. Nel corso degli ultimi anni la consulenza genetica ha inoltre richiesto la realizzazione di centri di consulenza basati sulla multidisciplinarietà. Inoltre, la possibilità di eseguire con assoluta accuratezza test genetici presintomatici ha visto coinvolgere nella consulenza figure professionali, quali gli psicologi, nonché stabilire relazioni costanti con i comitati etici.

Infine, si sta aprendo una nuova sfida, ovvero quella della consulenza genetica delle malattie multifattoriali, e l'uso dei test predittivi che a essa sono associati, nonché la necessità di consulenza per i test del DNA applicati alla farmacogenetica, ovvero all'identificazione dei fattori di rischio genetico nella risposta individuale ai farmaci che assumiamo.

**Paolo Gasparini, Genetica Medica,  
Dipartimento di Scienze della Riproduzione  
e dello Sviluppo, IRCCS "Burlo Garofolo"  
Università di Trieste**

### MEDICINA E SOCIETÀ

Prendo spunto per qualche riflessione dalla pubblicazione su *Pediatrics* di una ricerca qualitativa che indaga sulle paure e le conoscenze delle madri rispetto alle vaccinazioni (*Pediatrics* 2006;117:1532-41).

Lascio ai lettori più curiosi il compito di analizzare l'articolo, mentre mi preme sottolineare come ben fotografi la distanza della medicina dalla società civile.

Appare per lo meno singolare che una rivista di tale prestigio dia spazio a una ricerca che raccoglie un'intervista a "ben" trentatre madri statunitensi, alla nascita del loro figlio, che si riducono a diciannove dopo sei mesi.

Mi pare chiaro che l'autoreferenzialità dei Sanitari sia al massimo e che nella società della comunicazione siamo in difficoltà ad ascoltare i cittadini e i pazienti, e restiamo convinti di aver capito tutto o quasi. Stiamo discutendo animatamente e giustamente circa la necessità o meno dell'obbligo vaccinale, ma non ci preoccupiamo di capire cosa pensano coloro che devono fare la scelta sul proprio figlio. Il

superamento del paternalismo sembra molto lontano dall'essere raggiunto e continuiamo a prendere decisioni al posto degli altri senza preoccuparci di avere un vero dialogo con i genitori. Il tanto sbandierato sostegno alla genitorialità non consiste proprio nell'affiancarsi e permettere a quel genitore specifico di essere un genitore buono abbastanza per suo figlio? Potremmo forse cominciare con il ridurre i messaggi in uscita (parliamo solo noi) e aumentare i messaggi in entrata (ascoltiamo di più e meglio) tanto per cominciare.

Tutto questo non riguarda solo il singolo pediatra, ma più in generale le loro Società e Associazioni. Quale dialogo riescono veramente ad avere con la società civile al di là dei loro interessi di categoria?

La letteratura e il cinema sono pieni di ritratti di medici per lo più distanti dal paziente e poco propensi a esplorare il mondo dell'altro. Tolstoj nel libro *La morte di Ivan Il'ic*, scritto alla fine dell'Ottocento, descrive perfettamente come veniva visto il medico dal paziente. Riporto un breve brano che descrive la prima visita di Ivan: "...Tutto fu come si aspettava; tutto come sempre avviene. L'attesa in anticamera, il tono di importanza dottorale, ch'egli conosceva bene, perché era lo stesso che usava in tribunale, i colpetti delle dita, l'auscultazione, le domande che richiedevano risposte predeterminate e inutili e quell'aria solenne che diceva: voi non dovete fare nulla, affidatevi a noi, facciamo tutto noi, noi sappiamo bene, infallibilmente, quello che si deve fare, chiunque voi siate, tutti gli uomini vanno presi alla stessa maniera..."

Devo dire che un grande scrittore riesce a sintetizzare in poche righe tutti i problemi della medicina che da allora è ancora meno vicina al paziente a causa della tecnologia sempre più esasperata e della scarsa attenzione al rapporto medico-paziente.

Non è certo un caso che si parli di Medicina Narrativa come di una branca della medicina attuale che, in stretto contatto con l'antropologia e la sociologia, cerchi di spingere il medico attuale alla curiosità verso il mondo dell'altro. Già in Tolstoj si intuisce la delusione per essere considerati pazienti virtuali senza nessuna apertura da parte del medico al vissuto di chi sperimenta la malattia sulla propria pelle.

La ricerca dell'alleanza terapeutica e il superamento del paternalismo pongono il paziente al centro del processo di cura e facilitano quella vera collaborazione indispensabile per entrambi gli attori.

La medicina moderna fa fatica a sentirsi meno onnipotente, ma porta con sé la crisi indotta dalle false sicurezze. Consiglio a questo proposito a tutti la lettura di *Salvo Complicazioni*, scritto da Atul Gawande, chirurgo statunitense di origine indiana. Lo scrittore, rappresentante della nostra epoca, dice: "Il problema principale delle cause per negligenza è che, demonizzando gli errori, impediscono ai medici di ammetterli e di discuterne pubblicamente." Tutto ciò porta alla forte tentazione di una medicina difensiva, ma una relazione di aiuto non può certo esaurirsi in una tattica di solo catenaccio di herreriana memoria.

Chiudo queste riflessioni con un'altra citazione di Gawande:

"Il problema principale della medicina - quello che rende la posizione del paziente così dolorosa, quella del medico così difficile... - è l'incertezza... La condizione normale della medicina è l'incertezza. E la saggezza, sia da parte dei pazienti sia da parte dei medici, sta nel modo di affrontarla."

In questo numero della rivista vi è un contributo a pag. 368, che affronta alcuni di questi temi.

Michele Gangemi

## IL CINQUE PER MILLE

*Medico e Bambino* sta per andare in vacanza; un paio di mesi di riposo, un breve distacco, un distacco che forse pesa di più alla redazione che al lettore. Ma è bene che ciascuno si riposi dell'altro. Che ogni rapporto si allenti, di quando in quando.

Vacanza, vuotezza. Svuotarsi per ricaricarsi. Oppure svuotarsi semplicemente, e lasciare lo spazio dentro il proprio involucro, soltanto per l'essenziale, nell'ipotesi che ci sia. Diamoci dunque un arrivederci leggero.

Socrate era alla ricerca della leggerezza; e avrebbe continuato così, diventando ogni giorno più saggio e più leggero, se i suoi concittadini non avessero deciso di dargli un taglio rendendolo leggerissimo con un bel colpo di cicuta. Frate Francesco, seguendo una strada un po' diversa, ha cercato anche lui la leggerezza; dopo aver visto due volte la morte in faccia, la prima come prigioniero dei perugini, la seconda per grave malattia non meglio identificata, che gli ha forse portato via un pezzetto del cervello (proprio quel pezzettino che ci rende la vita pesante, costringendoci a pensare a quanto più di noi guadagna quel tale nostro amico, o quanto avremmo potuto guadagnare se, invece di fare così, avessimo fatto colì), per amore della leggerezza, ha deciso di sposare sorella Povertà. Ci possono essere dei matrimoni migliori; certo che lui poi se n'è andato leggero in paradiso, a trent'anni, che pesava forse trenta chili.

Forse è vero che il danaro è l'invenzione del diavolo, e forse è vero anche che chi pensa di fregare il diavolo è un povero sciocco.

Ma anche Gesù riteneva che i talenti, i danari, i beni del mondo, qualunque sia la loro forma apparente, dovessero fruttare e, nella parabola, ha punito il servo che non li ha fatti rendere. E anche frate Francesco chiedeva la carità (che sarebbe poi l'amore, solo scritto in greco). La chiedeva per i suoi fratelli poveri, lebbrosi, calpestati, abbandonati, senza speranza; e la chiedeva anche per sé, sapendo che chi fa la carità, chi produce carità, fa anche a se stesso il bene più grande che ci sia, che si possa fare, forse il bene senza aggettivi. Intendo dire che il danaro sarà anche una invenzione del diavolo, ma le cose, con l'andare del tempo, si complicano e si confondono. Se i Francescani derivano veramente da frate Francesco, anche l'economia basata sul danaro deriva un poco da lui.

Siamo tutti chiamati a dedicare il nostro cinque per mille: da una parte, dare peso a questo piccolo atto potrebbe es-

## Editoriali

sere considerato vanità; ma, viceversa, vanificarlo, non dargli peso, non dargli senso "politico", non dargli senso "morale", non considerarlo per quello che è, un simbolo, un segnale, oltre che un aiuto "vero", anche se piccolo, potrebbe trasformarlo in un atto svalutante, oggettivamente cinico.

Collocare bene o male questo cinque per mille è un po' come collocare bene o male il proprio voto politico. Materialmente e singolarmente insignificante; e viceversa, insieme, altamente significativo. Allo stesso modo dedicare un po' di noi stessi e del nostro tempo alla scelta "migliore", per questa goccia d'acqua che siamo chiamati a dispensare, potrebbe diventare, anzi diventa, un atto autenticamente morale. In fondo, questo è vero per tutte le cose che facciamo: siamo noi a dar loro un significato, ma in quello stesso momento in cui noi glielo diamo, le cose se lo assumono e diventano "altro".

Il nostro cinque per mille noi possiamo darlo a ogni genere di iniziativa riconosciuta: alla ricerca, alla scienza, allo sviluppo, alla cura delle malattie, a programmi per il mondo

povero, a programmi per il mondo ricco, allo spettacolo, alla cultura, ai poveri di casa nostra, alla giustizia, al recupero dalla droga, o dalla prostituzione, o dalla solitudine, al volontariato di ogni colore. Diamolo senza leggerezza, o con la minore leggerezza possibile. Abbastanza spesso abbiamo la possibilità di conoscere direttamente non solo lo scopo ma anche la qualità dell'impresa a cui scegliamo di dare appoggio. Ci sono imprese utili e imprese non utili, efficaci o solo di buona volontà. Questo appoggio del cinque per mille è certamente un appoggio insufficiente. È in realtà un appoggio dovuto, e anche un appoggio avaro, perché il mondo ha bisogno che si investa nel mondo: il mondo ha bisogno che si creda nel mondo; perché, se non ci si crede, succederà al mondo come alle fate della favola. Per mondo, intendo lo spirito dell'uomo.

Dunque, cerchiamo di dedicare un poco di noi a questa credenza (potremmo dire "a questo ideale?"). E diamo un cinque per mille "convinto"; che sia anche un segnale.

**Franco Panizon**

## XIX CONGRESSO NAZIONALE CONFRONTI IN PEDIATRIA 2006 Protocolli in Pediatria: 10 anni "dopo"

**Trieste, Palazzo dei Congressi della Stazione Marittima, 1-2 dicembre 2006**

### VENERDÌ 1 DICEMBRE

9.00 SESSIONE PLENARIA *modera F. Panizon*  
L'accesso acuto d'asma (G. Longo, F.M. De Benedictis)  
Il ritardo mentale (G. Corsello, P. Gasparini)  
Le dislipidemie (R. Bellù, L. Cattin)

### 12.00 SESSIONI PARALLELE

L'ipertensione (A. Benettoni, F. Picchio)  
La scoliosi (G. Tagliavoro, G. Maranzana)  
Dolori addominali ricorrenti (G. Magazzù, L. Greco)

### 14.30 SESSIONE PLENARIA *modera A. Ventura*

Il linfonodo ingrandito (M. Rabusin, P. Macchia)  
Disturbi del linguaggio e dislessia  
S. Millepiedi, M. Carrozzì)  
Emorragia intestinale (S. Martellosi, M. Fontana)

### 17.20 SESSIONI PARALLELE

Il criptorchidismo (M. Maghnie, J. Schleeff)  
Le artriti, infettive e non (L. Lepore, F. Falcini)  
La dermatite atopica (M. Cutrone, I. Berti)

### SABATO 2 DICEMBRE

#### 9.00 SESSIONE PLENARIA *modera F. Panizon*

Precocità e ritardo puberale (G. Tonini, F. Chiarelli)  
Neutropenie e piastrinopenie (M. Aricò, P. Tamaro)  
Il bambino acutamente "giallo" (G. Maggiore, L. Zancan)  
La sindrome di Münchhausen by proxy  
(A. Ventura, P. Benciolini)

### CONFRONTI "GIOVANI" VENERDÌ 1 DICEMBRE

12.00 Palazzo dei Congressi: Giro dei Posters "con il Professore"

14.30 Sala Tommaseo - Jolly Hotel:  
Specializzandi a tu per tu "senza il Professore"

**Per questo Congresso saranno richiesti i crediti formativi ECM**

#### SEGRETERIA SCIENTIFICA

Giorgio Longo (longog@burlo.trieste.it), Alessandro Ventura (ventura@burlo.trieste.it)

#### SEGRETERIA SCIENTIFICA "CONFRONTI GIOVANI"

Laura Badina (lau.bad@gmail.com) cell. 347 5825178  
Jenny Bua (jbuafiscali.it); Laura Travan (ltravan@libero.it)



#### SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

**QUICKLINE** Traduzioni&Congressi  
Via S. Caterina da Siena n. 3, 34122 TRIESTE  
Tel. 040 773737-363586 - Fax 040 7606590  
e-mail: congressi@quickline.it <http://www.quickline.it>