

LASCIATE OGNI SPERANZA VOI CHE NON SPERIMENTATE: IL RECOVERY COLLABORATIVE GROUP E IL RECOVERY FUND

Il termine *recovery* tanto di moda di questi tempi può avere, nella traduzione in italiano, diversi significati: recupero, ripresa, rilancio, ma anche guarigione. In termini economici il *Recovery fund*, di cui si parla in continuazione, è un fondo con titoli comuni europei per finanziare la ripresa di tutti i Paesi più colpiti dalla pandemia. Da destinare a vari settori tra cui quello più invocato riguarda la Sanità.

In attesa di sapere quale sarà il destino del *Recovery fund*, non tutti sanno che si è creata, in tempo di Covid-19, una piattaforma che adotta una metodologia di lavoro innovativa e che ha l'obiettivo di valutare l'efficacia dei diversi farmaci proposti per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2. Porta il nome di *RECOVERY collaborative group*. Strana e curiosa coincidenza rispetto al *Recovery fund* proposto dall'Unione Europea.

Ma quali sono gli obiettivi e la metodologia di lavoro del gruppo collaborativo *RECOVERY*? nel corso di studi che adottano una piattaforma comune di lavoro, i pazienti con una singola malattia vengono assegnati in modo casuale a un gruppo di terapie diverse sulla base di un algoritmo decisionale, al fine di determinare se una terapia ha benefici o meno¹. Il principio alla base di tali studi consente l'esecuzione di protocolli sperimentali paralleli, con tecniche di arruolamento meno costose e più rapide su pazienti affetti da una determinata patologia e la raccolta di dati essenziali per rispondere a più di un quesito di ricerca. In una situazione di grande incertezza dove non è chiaro quale sia lo *standard of care* è importante mettere in competizione fin da subito le ipotesi di cura più ragionevoli e ottenere risultati che si traducano in prove e risposte chiare a diversi quesiti in modo tempestivo ed efficiente. Utilizzando questo approccio, i ricercatori di 176 ospedali (1) del Regno Unito hanno progettato lo studio *RECOVERY* che coinvolge pazienti ospedalizzati con infezione da SARS-CoV-2 avendo come *end-point* principale la mortalità entro 28 giorni dalla randomizzazione².

Qualche mese fa sulle pagine di *Medico e Bambino*³, all'inizio della pandemia, riflettevamo sul fatto che le situazioni di grave emergenza ponevano la comunità scientifica di fronte a un dilemma riassumibile in una affermazione: "non c'è tempo per sperimentare". Eppure, dicevamo, "senza un metodo rigoroso da seguire, in queste situazioni di incertezze, nessun medico potrà sentirsi sicuro di quello che propone e nessun paziente critico potrà avere la garanzia di non essere esposto a rischi inutili, e senza una prospettiva reale di ottenere, in un tempo ragionevole, risposte valide"³. In pratica l'auspicio di sempre era ed è quello che le buone regole della ricerca clinica non devono rappresentare un ostacolo all'accesso alle migliori cure disponibili, a vantaggio e a difesa del paziente.

I risultati dei primi studi pubblicati del *RECOVERY Collaborative Group*, che vengono ora resi disponibili, fanno riferimento a pazienti adulti e ci danno delle sufficienti certezze (non senza alcune rilevanti sorprese), dimostrando rispetto a specifici trattamenti che:

a. Il desametasone, nei pazienti ospedalizzati con infezione da SARS-CoV-2, ha determinato una riduzione della mortalità a 28 giorni tra coloro che erano sottoposti a ventilazione meccanica invasiva (29% vs 41%) o solo ossigeno (23% vs 26%) al momento della randomizzazione, ma non tra coloro che non ricevevano supporto respiratorio (16% vs 14%)⁴.

b. L'associazione antivirale lopinavir-ritonavir non è associata a riduzione della mortalità a 28 giorni, alla durata della degenza ospedaliera o al rischio di progressione verso la ventilazione meccanica invasiva. Questi risultati non supportano l'uso di lopinavir-ritonavir nei pazienti ospedalizzati⁵.

c. L'idrossiclorochina, sempre nei pazienti ricoverati, non ha prodotto una riduzione della mortalità a 28 giorni rispetto al gruppo trattato con le cure standard (mortalità 27% nel gruppo idrossiclorochina vs 25% nel gruppo *standard of care*). Un esito prognostico meno favorevole è stato dimostrato nei pazienti appartenenti al gruppo idrossiclorochina che erano ventilati al momento della randomizzazione⁶. Il farmaco non risulta efficace neanche in associazione con antibiototerapia (azitromicina) o per un suo utilizzo, inizialmente proposto, come "preventivo" dell'infezione⁷.

Sempre nei primi giorni di ottobre sono stati pubblicati i risultati di un altro importante studio di un gruppo collaborativo internazionale che vede la partecipazione di diverse nazioni (tra queste Stati Uniti, Inghilterra, Danimarca, ma non l'Italia), l'*Adaptive Covid-19 Treatment Trial (ACTT-1)*, in merito all'efficacia di un altro antivirale, il remdesivir⁸. I pazienti adulti che hanno ricevuto remdesivir per via endovenosa hanno un tempo di degenza medio di 10 giorni rispetto ai 15 giorni del gruppo trattato con placebo (obiettivo primario dello studio). Le stime sulla mortalità sono del 6,7% con remdesivir e dell'11,9% con placebo entro il 15° giorno e dell'11,4% con remdesivir e del 15,2% con placebo entro il 29° giorno. Non sembra esserci una differenza di efficacia tra 10 giorni vs 5 giorni di terapia⁹.

Alla luce di questi risultati le *task force* della Società di Medicina Toracica Europea e Americana hanno aggiornato le loro raccomandazioni sconsigliando l'uso dell'idrossiclorochina (se non nell'ambito di sperimentazioni cliniche) e raccomandando l'uso del remdesivir e del desametasone¹⁰.

Successiva alla pubblicazione dei lavori del *RECOVERY Collaborative Group* e dell'*ACTT-1*, l'OMS ha annunciato i risultati intermedi del *Solidarity Therapeutics Trial* (a cui hanno aderito 30 nazioni): remdesivir, idrossiclorochina, lopinavir/ritonavir e interferone sembrano avere poco o nessun effetto sulla mortalità a 28 giorni o sul decorso dell'infezione da SARS-CoV-2 tra i pazienti ricoverati. In attesa della pubblicazione del lavoro, anche i risultati di questa rete multicentrica darebbero un'ulteriore conferma in merito all'inefficacia dell'idrossiclorochina e di lopinavir/ritonavir (e dell'interferone), con risultati a questo punto dubbi sul remdesivir (oggetto di registro AIFA per monitoraggio della prescrizione). Tutto è *in progress*, ma cominciamo ad avere alcuni risultati robusti in termini di conoscenze anche sui trattamenti farmacologici.

All'inizio della pandemia ognuno di noi ricorda le raccomandazioni di alcune Società scientifiche e Agenzie regionali in merito al "divieto" assoluto sull'uso dei corticosteroidi e alle raccomandazioni favorevoli sull'idrossiclorochina (invocata anche da capi di Stato, come Donald Trump, trattato invece per la sua infezione con anticorpi monoclonali).

In questo contesto, come superamento delle tante opinioni di esperti riguardo ai differenti trattamenti possibili, vale la pena ricordare il tentativo di fornire un aggiornamento continuo e una sintesi tra le diverse raccomandazioni possibili fatta dall'Agenzia Italiana del Farmaco³.

Anche se tutto questo non riguarda (o riguarda molto poco) la popolazione pediatrica, la pandemia senza fine ci richiama alcuni principi che sono stati recentemente invocati da diversi Enti e Organismi internazionali.

I quesiti clinici e gli obiettivi di quello che si vuole ottenere da un determinato trattamento sono la base di qualsiasi doverosa sperimentazione. In questo momento, nonostante la diminuzione dei decessi e delle complicanze che potrebbero derivare da una migliore conoscenza della patologia e da trattamenti più appropriati, troppe persone con Covid-19 purtroppo sono ancora destinate a morire. È responsabilità dell'intera comunità medico-scientifica trovare una strada che consenta di progettare, implementare e completare rapidamente gli studi degli agenti terapeutici e dei vaccini più promettenti contro questa infezione. Questi agenti includono anticorpi monoclonali¹¹, farmaci immunosoppressori più selettivi e vaccini costruiti su piattaforme che vanno dagli acidi nucleici, alle proteine, ai virus ricombinanti. La ricerca clinica multicentrica e coordinata, scientificamente solida ed eticamente valida, rimane il percorso più rapido ed efficiente per strategie di trattamento e prevenzione per il Covid-19. La strada intrapresa dalla Gran Bretagna (*RECOVERY trial*) sembra a oggi quella che è riuscita a restituire il maggior numero di informazioni per Covid-19 su ciò che è efficace e ciò che al contrario non serve o addirittura è dannoso. Senza perdersi in inutili piccole sperimentazioni, senza cercare vie di fuga che, anche in tempi di emergenza, purtroppo non pagano.

Il metodo scientifico dei *network* collaborativi internazionali potrà essere da esempio per programmi - anche in Italia - di "recupero-rilancio" che hanno a che fare con il *Recovery fund*? Non si tratta solo di non sprecare risorse, ma di prevedere, con programmi di lavoro che dovrebbero assomigliare a quelli scientifici (obiettivi, metodi, risultati), che alle parole di cui sentiamo parlare, quali "programmi verdi, sociali e digitali", si dia contenuto e azione. E se di parole ne immaginassimo anche altre che hanno a che fare con la salute, quali: "equità, qualità, ricerca"? Senza queste concrete prospettive il Sommo Poeta ci ricorderebbe ancora una volta che esiste una soglia che una volta varcata non ci darebbe alcuna possibilità di tornare indietro. Le speranze di una crescita e una redenzione solidale, diffusa tra i popoli, che condivida i diritti di dignità di vita¹², se non attuate, ci potrebbero portare su una strada di non ritorno. Per intanto attendiamo i risultati dei prossimi studi del *RECOVERY Collaborative Group* che riguardano i farmaci biologici, il plasma di pazienti guariti. E attendiamo soprattutto i risultati delle sperimentazioni sui vaccini che dovrebbero rispondere a logiche più collaborative, con meno segreti commerciali, come invocato dalla stessa OMS¹³.

Bibliografia

1. Woodcock J, LaVange LM. Master protocols to study multiple therapies, multiple diseases, or both. *N Engl J Med* 2017;377:62-70.
2. Normand SLT. The RECOVERY Platform. *N Engl J Med* 2020 Jul 21 [Epub ahead of print].
3. Fontana M, Zuin G, Addis A, Marchetti F. Farmaci, sperimentazioni, registri, nei tempi dell'emergenza del coronavirus. *Medico e Bambino* 2020;39(4):232-6.
4. The RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. 2020 Jul 17 [Epub ahead of print].

5. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with Covid-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020 Oct 5 [Epub ahead of print].
6. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020 Oct 8 [Epub ahead of print].
7. Quarantiello F, Pennacchio ML, Diana A, Tommasini A. Covid-19: perché è meglio dimenticarsi dell'idrossiclorochina. *Medico e Bambino* 2020;39(7):420-1.
8. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al.; for the ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med* 2020 Oct 8 [Epub ahead of print].
9. Dolin R, Hirsch MS. Remdesivir - An important first step. *N Engl J Med* 2020 May 27 [Epub ahead of print].
10. Bai C, Chotirmall SH, Rello J, et al. Updated guidance on the management of Covid-19: from an American Thoracic Society/European Respiratory Society coordinated International Task Force (29 July 2020). *Eur Respir Rev* 2020;29(157):200287.
11. Chen P, Nirula A, Heller B, et al.; BLAZE-1 Investigators. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020 Oct 28 [Epub ahead of print].
12. Tognoni G, Cadauro A. Per una distanza che sia prossimità di diritti. *Forward.recentiprogredi.it* giugno 2020.
13. Mahase E. Covid-19: vaccine trials need more transparency to enable scrutiny and earn public trust, say experts *BMJ* 2020;371:m4042.

Federico Marchetti

Direttore di *Medico e Bambino*
UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Ravenna
AUSL della Romagna

Antonio Addis

Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale, Regione Lazio, Roma

AL NIDO, OGGI PIÙ CHE MAI

Molti anni fa erano parecchi i pediatri che sconsigliavano i genitori di mandare il proprio bambino al nido, con la motivazione che si sarebbe ammalato troppo spesso. Cosa certamente vera, ma la cui importanza è soverchiata da molte altre considerazioni, già più volte richiamate su questa rivista e che ricordiamo brevemente.

La prima è che infezioni frequenti nei primi anni "allenano" le difese immunitarie e proteggono da infezioni negli anni successivi¹.

La seconda è che, probabilmente per lo stesso motivo, le infezioni frequenti nei primi anni costituiscono un fattore protettivo (parziale) per non poche patologie croniche: asma, diabete e addirittura leucemia^{2,4}.

La terza è che la frequenza di un nido è un fattore facilitante lo sviluppo di competenze sia sul versante cognitivo che socio-relazionale, e questo soprattutto quando il contesto familiare non assicura ricchezza di apporti educativi, come confermato da una larga messe di studi e anche da una recente indagine effettuata in Italia, che ha indicato tra i determinanti delle competenze in bambini di 4 anni proprio la frequenza di un nido (o di una classe primavera)⁵.

La quarta è che un servizio educativo, dove esistono delle regole e dove c'è la possibilità (e il dovere, ovviamente tenendo conto dell'età dei bambini e quindi con approcci pedagogicamente appropriati) di preparare i bambini a comprenderne il significato, è un fondamentale presidio del convivere civile: nei nidi, e poi nelle scuole dell'infanzia, in condizioni di normalità e ancor più in condizioni di emergenza, ci si attrezza

man mano ad affrontare i problemi comuni assieme, comprendendo e introiettando i principi del bene comune, della coesione, del lavoro di gruppo, della solidarietà.

Un po' alla volta, forse troppo lentamente, queste evidenze hanno cambiato l'atteggiamento dei pediatri nei confronti della frequenza di nidi e scuole dell'infanzia. Ma sono ancora molti i casi in cui alle famiglie viene sconsigliato di mandare i bambini al nido, adducendo, ora, anche i rischi di contagio da Covid e le accresciute complicazioni di avere il "moccio".

In realtà, è proprio in questa situazione che è compito del pediatra guidare i genitori verso un atteggiamento positivo verso la frequenza dei servizi educativi. Certo, con sensibilità e buon senso: i consigli del pediatra devono tenere conto del contesto familiare, della qualità dei servizi offerti dal territorio, rifuggendo quindi da ogni rigidità, anche riguardo all'età più appropriata di inizio della frequenza al nido⁵. In tempi di Covid, le quattro considerazioni pro-nido che abbiamo ricordato sono ancora più vere, tenendo conto anche di quanto sappiamo sulla minore infettività attiva e passiva dei bambini, soprattutto quelli piccoli, e del fatto che nidi, materne e scuole in generale sono in media molto più sicuri che altri contesti (familiari e non), proprio perché le regole esistono e vengono fatte rispettare. Infatti, quello che sappiamo dagli studi, dall'esperienza quotidiana e dai *report* dei monitoraggi a livello di alcune Regioni⁷ (vedi la Ricerca a pag. 601) e a livello nazionale, è che i casi di contagio imputabili alle scuole sono pochissimi, e che nella gran parte dei casi di infezione nei bambini, questa deriva dai familiari e non dalla scuola⁸.

Si possono comprendere alcune esitazioni di fronte alle difficoltà che le famiglie incontrano in caso di sintomi da raffreddamento, imputabili all'ingiustificato automatismo sintomo-tampone e al tempo, spesso decisamente troppo lungo, che nella gran parte dei casi deve trascorrere tra richiesta del tampone, quando necessario, la sua esecuzione e il risultato. Se saranno disponibili test rapidi e/o se tutte le Autorità regionali lasceranno ai pediatri un margine di discrezionalità nella ri-

chiesta del tampone, come già avviene in non poche realtà, tali difficoltà saranno molto ridotte. Va comunque considerato che andare al nido, o alla "materna", rappresenta il miglior interesse del bambino. Ora più che mai⁹.

Bibliografia

1. Côté SM, Petitclerc A, Raynault MF, et al. Short- and long-term risk of infections as a function of group child care attendance. An 8-year population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164(12):1132-7.
2. Urayama KY, Buffler PA, Gallagher ER, Ayoob JM, Ma X. A meta-analysis of the association between day-care attendance and childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Epidemiol* 2010;39:718-32.
3. Kaila B, Taback SP. The effect of day care exposure on the risk of developing type 1 diabetes: a meta-analysis of case-control studies. *Diabetes Care* 2001;24:1353-8.
4. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002;347:911-20.
5. Save the Children. Il miglior inizio: diseguaglianze e opportunità nei primi anni di vita. Settembre 2019.
6. Tamburlini G, Alushaj A. Tempo materno, tempo di nido e sviluppo del bambino: le evidenze. *Medico e Bambino* 2018;37(6):361-70.
7. Di Mario S, Mazzanti E, Matteo G, et al.; per il Gruppo Collaborativo Covid-19 in Pediatria. Il bambino in comunità e la diffusione di SARS-CoV-2: l'esperienza dei centri estivi. *Medico e Bambino* 2020;39(9):601-4.
8. Viner RM, Mytton OT, Bonell C, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 infection among children and adolescents compared with adults. a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* pub online September 25, 2020.
9. Faust SN, Munro APS. It's time to put children and young people first during the global Covid-19 pandemic. *JAMA Pediatr* published online September 25, 2020.

Giorgio Tamburlini

Presidente del Centro per la Salute del Bambino onlus

Federica Zanetto

Presidente dell'Associazione Culturale Pediatri