

Lettere Lettere

Le lettere sono sempre gradite, e vengono sempre pubblicate. Si prega solo una ragionevole concisione, cercando di non superare le 3000 battute. Qualche taglio editoriale e qualche intervento di editing che non alteri il senso della lettera saranno, a volte, inevitabili.

CONTROLETTURE

Controeditoriale: dissenso su Celentano

Egregio Prof. Panizon, ho letto il Suo editoriale su *Medico e Bambino* (2007;26:621) "La situazione di mia sorella non è buona..." e mi ha molto colpito l'incipit "Spero che molti lettori e molte lettrici abbiano visto e sentito in TV, lunedì 26 novembre, lo show di Celentano [...]!"

Ma come, noi pediatri, per fare bene il nostro lavoro (e sorbirci la Sua ormai trita e ritrita predica sulla nostra condotta) abbiamo bisogno di ascoltare un discutibile guru tuttologo (molto attento alle sue tasche e molto bravo a sponsorizzare il suo ultimo CD)?

È questa la fiducia che Lei nutre per i suoi colleghi? Oppure da pediatra, ci considera piuttosto infantili? Personalmente sono più portato ad ascoltare Giovanni Paolo II e Benedetto XVI.

**Leandro Gardoni
Legnano (MI)**

Veramente, non pensavo di essere malinteso; "speravo" che molti avessero sentito lo show televisivo solo perché altrimenti il titolo un po' scemino del mio editoriale, appunto "La situazione di mia sorella non è buona..." sarebbe risultato mal comprensibile.

Ma la Sua lettera mi fa piacere comunque (piacere e dispiacere, beninteso: diciamo che mi sta a cuore).

Ci spostiamo, se Lei è d'accordo, dall'equivoco su Celentano alla sostanza della mia predica "trita e ritrita" e della fiducia o non fiducia che ho o non ho nei pediatri.

È vero, guardi, quando "predico" mi vergogno: chi sono mai per predicare? Ed è vero che la mia predica è sempre la stessa (non "trita e ritrita", creda, anche se non mi sorprende che possa apparire così, ma invece ogni volta rivissuta, almeno da me, come cosa autentica, anche se è vero che l'età, evidentemente, mi porta sempre sugli stessi passi, sugli stessi concetti, sulle stesse parole): che ciascuno sia responsabile; che ciascuno si senta responsabile, perché ciascuno è veramente responsabile; e che ciascuno sia contento del suo mestiere, se lo ha fatto bene, se lo fa bene. Coraggio, amici miei, il mestiere è per un verso troppo facile, per un altro è troppo difficile, per un altro ancora è forse poco gratificante, ma è il nostro mestiere, e nel fondo del forziere del nostro mestie-

re c'è ancora un tesoro. Oggi, al lavoro fatto bene, non sembra credere più nessuno; la Sanità mostra crepe forse impensate (Sicilia, Calabria, Campania, ma anche Puglia, Lombardia, tanto per intenderci, e per citare quello che finisce nelle aule giudiziarie, e sui giornali, e nelle Camere); e forse lo stesso "capitale sociale" del nostro Paese, di cui fino a pochi anni fa ci dichiaravamo ingenuamente ricchi, sembra si stia sciogliendo: ma ciascuno di noi è attore significativo di tutto quello che succede attorno a noi; ciascuno è azionista e produttore di quel capitale sociale. Dunque coraggio, amici miei, e continuiamo a cercare la soddisfazione dove un medico la deve trovare, nel proprio lavoro.

"Trito e ritrito", eppure non mi stanco di richiamare ciascuno (anche me stesso) a questo cercare di essere soddisfatti di sé.

Lei mi chiede se ho fiducia nei pediatri. Io mi chiedo perché dovrei averla. Non credo nella moralità di una "categoria" (siamo in 14.000): non credo che esser pediatra basti per andare in paradiso. Conosco pediatri che, se il paradiso c'è, non ci andranno, o almeno così credo. So (vedo, sento, percepisco) che una parte della pediatria ha, come si dice, "venduto l'anima al diavolo", anche, credo, spesso, senza saperlo.

Ma io, comunque, scrivo e parlo per i pediatri: anzi, scrivo e parlo proprio per quei pediatri che apparentemente non ne hanno bisogno: per quelli che fanno già bene (gli altri non starebbero neanche a leggermi); ma che forse sono contenti che qualcuno gli dica proprio "continua così"; e prima che anche loro decidano, come si dice al paese di mia moglie, di "butar el manego drio de la manera": il manico (dell'accetta) dove l'accetta stessa, il metallo, il peso, se ne andrebbe spinta dall'inerzia; di lasciar perdere, di fare il minimo, di lasciarsi andare.

Così è successo che ho fatto un'altra predica a chi, ne sono convinto, non ne ha nessun bisogno. Cordialmente

Franco Panizon

Controeditoriale: dissenso sul vaccino anti-meningococco

Sono abbonato a *Medico e Bambino* da oltre 20 anni, con grande soddisfazione; sono socio ACP da quasi altrettanto, con alterna soddisfazione; sono referente vaccini per FIMP Liguria da 7 anni, con responsa-

bile soddisfazione, e per questi motivi mi permetto di inviare un "controeditoriale" a quello pubblicato da *Medico e Bambino* nel febbraio 2008 (2008;27:75) dal titolo "Vaccinazioni libere e meningite: la sacralità della vita", in quanto mi trova in (quasi) completo disaccordo.

Da tempo l'atteggiamento di alcuni all'interno della nostra professione verso le vaccinazioni è di supponenza, se non di pretestuosa critica, adducendo motivi vari (mi limito ai soli punti accennati dall'editoriale citato, molti altri meriterebbero risposte adeguate):

- "Esistono altre priorità vaccinali, il morillo ad esempio": cosa vuol dire? che, finché non si sia raggiunto lo scopo del PN di eradicazione, non potremo inserire altre vaccinazioni in una insensata (assistenzialmente parlando) lista di attesa di cui farebbero le spese qualche centinaia di soggetti sia per decesso che per disabilità o anche solo per ricovero?

- Oppure, dal citato editoriale, parlando dei casi di meningite da meningococco C: "... nella grande maggioranza guaribili senza esiti". Oggettivamente mi sembra quantomeno una frase infelice e penso che così dovrebbe dire anche l'autore rileggendola. Se invece perdurasse la propria convinzione, allora si legga Durbin, *Ped in Review* 2004, che afferma come le sequele neurologiche delle meningiti si sviluppano nel 25-50% dei superstiti (mortalità dall'8% al 15%), di cui la più frequente è la sordità, ma non mancano disabilità motorie e cognitive, e provi ad affrontare con lo stesso tono di leggerezza prognostica una mamma di un bambino con tali sequele...

- "... la stessa attenzione non viene data [...] all'incidente di macchina, che miete certamente molte più vittime della meningite". Anche qui, lista di attesa, per di più in situazioni assistenziali così differenti? E poi di attesa non si dovrebbe parlare a cuor leggero, in quanto da circa un anno la FIMP Liguria sta applicando un progetto di prevenzione incidenti che coinvolge tutti i 180 PdF con la distribuzione di materiale preventivo nei bilanci di salute e l'adesione del 30% dei PdF di Genova a un progetto che insegna ai genitori la manovra di distruzione da corpo estraneo inalato.

- "... e nemmeno a problemi di salute fisica di lunga durata, obesità, obesità, obesità". Pifferi, l'Obesity-day 2007 ci ha visti protagonisti dell'apertura, per tutta la giornata, della sede dell'Ordine dei Medici di

Lettere

Genova alla popolazione e ai mass media per una doverosa sensibilizzazione su tale argomento (per inciso, a spese della nostra società scientifica, APEL, affiliata ACP).

- Tralascio per motivi di spazio le iniziative (insufficienti, per carità) in tema di lettura ad alta voce (progetto Leggere per Crescere...), di corsi formazione obbligatori FIMP sul maltrattamento, sull'ADHD, dell'impegno per ottenere l'inserimento di un PdF nella Commissione Ministeriale sull'autismo (come al solito siamo rappresentati da pediatri ospedalieri).

Non vorrei fare "bella figura", ma solo esprimere estremo disappunto per altre frasi che adombrano, non tanto velatamente, accuse di interesse personale di chi è a favore di una corretta pratica vaccinale, come credo la FIMP abbia fatto in questi anni.

Pertanto scrivere "...che dietro questa faccenda c'è l'ombra nera dell'interesse, diciamo dei soldi" è pressapochismo globalizzato se non neo-bartalismo ("je tutto sbajato, je tutto da rifare").

Lungi da me l'idea idilliaca di un mondo senza interessi, ma lungi da me parimenti la visione di un mondo dove ci sono pochi puri che vedono e criticano con supponenza altri che si arrabattano a cercare di migliorare qualche settore dell'assistenza pediatrica.

Ma ho iniziato dicendo che ero quasi in completo disaccordo: bene, quel "quasi" sta nella frase finale dell'editoriale: "...saremo capaci di dare un senso meno infettivologico al nostro lavorare e al nostro vivere?"

Risposta difficile: proviamo a ri-scrivere la domanda così: "saremo capaci di dare un senso meno farmacologico al nostro lavorare e al nostro vivere?" e forse, forse, la risposta potrebbe essere: "ci stiamo provando" e magari troveremo un consenso e un aiuto da qualcuno in più.

Giorgio Conforti
Pediatria di famiglia, Genova

Non ci dispiace di aver scritto quell'editoriale a firma M&B: per farsi intendere, ogni tanto, è meglio essere un po' più duri che buonisti, come forse a volte ci accade. Non ci dispiace, anzi, ci fa molto piacere, ricevere questo Suo controeditoriale; molto franco, ma in tutto condivisibile, sia nel tono che nello spirito, a dispetto - paradossale dei paradossi - della differenza delle idee espresse.

Proviamo a rispondere in modo sintetico:

- Sì, il morbillo è una priorità, perché ogni 2000 morbillo, uno esita in encefalite, non curabile (e in effetti così è accaduto nella ormai celebre epidemia campana), con un rischio alquanto maggiore in assoluto rispetto al rischio della meningite. Ma altre priorità

(di spesa, poiché ogni vaccino costa, e in genere i vaccini nuovi non costano poche lire) sono le malattie rare, i trapianti, il miglioramento delle prestazioni, e delle diagnosi e cure, e degli alberghi per molte Regioni, le reti assistenziali e riabilitative, eccetera eccetera.

- *Non pensiamo che cifre "a spanna" come quelle di neurodanno nel 25-50% (!) dei superstiti di meningite possano essere accettate senza studi specifici di conferma. Non crediamo che questo "sospetto di un esito" possa sostituire uno studio di coorte con "misura degli esiti". Che non poteva esser fatto quando quella meningite era epidemica, e che difficilmente potrà essere fatto ora che è quasi scomparsa. E in ogni caso gli studi osservazionali (che hanno il limite di essere datati con notevole eterogeneità tra le popolazioni osservate) riportano stime molto più basse di danno neurologico e sordità nei bambini correttamente trattati (10% e 5%, rispettivamente; van de Beek D. Cochrane Database Syst Rev 2007;(1):CD00-4405). Per quanto questo possa valere abbiamo revisionato e intervistato tutte le meningiti pneumococciche curate consecutivamente in FVG nel corso di 10 anni, senza ritrovare se non 8 casi con esito in sordità, senza altra neurolesione riconoscibile e senza nessun morto. In 10 anni su un milione di abitanti. Altre cause, note, magari comuni (ad esempio basso peso alla nascita) di neurodanno richiedono risorse che la spesa per l'offerta vaccinale potrebbe limitare.*

- *E come faremo a parlare di "corretta politica vaccinale" senza un calcolo, per quanto possibile "certo", del danno (non del "sospetto di danno") e del rapporto costo/benefici di quella politica? Cioè dei numeri?*

- *Ma anche se così fosse, anche se dovessimo pensare che è giusto vaccinare tutti i bambini per il pneumococco, per il meningococco e la varicella, come non si può riflettere e far riflettere sul fatto che le politiche vaccinali adottate in Italia stanno seguendo, come riportato dalla bella ricerca dell'ISS pubblicata sullo stesso numero (Medico e Bambino 2008;27:90-2), strade in parte diverse: in alcune Regioni a tutti, in altre (la maggioranza) nei bambini a rischio, in alcune a nessuno. Questo avrà delle conseguenze di salute pubblica? Individuale? E quale strategia vaccinale sta dietro questa differenziazione? Cosa accadrà (se è vera la notizia che si legge in questi giorni in alcuni siti di sanità pubblica) nel momento in cui alcune Regioni si ritireranno dal programma di offerta gratuito delle vaccinazioni, perché le risorse sono limitate? Ci si doveva pensare prima? È un falso allarme? (speriamo), ma le differenze di politica sanitaria restano.*

- *Non ci vergogniamo di aver evocato l'ombra dell'interesse personale dietro le politiche vaccinali. Non è bartalismo o maramaldismo. Né ci è avvenuto mai di pensare, che*

una Federazione, meno che meno una Federazione medica, possa avere qualche sia pur lontano interesse di danaro quando siede a un tavolo per parlare di politica vaccinale (potremmo offenderci noi come rivista perché Lei lo abbia pensato). Avevamo in mente altre cose, e altri interessi. Le sembra proprio fantapolitica l'idea che dietro qualche decisione vaccinale, che per forza muove danaro, ci sia la pallida ombra del danaro? o del potere (che è ancora un modo di avere danaro); o anche solo della visibilità (che è un modo di avere sia potere che danaro); o anche solo del "bisogno di aver ragione"?

A nostro avviso, come pura rivista di opinione, ma che di aspetti di politica sanitaria e vaccinale negli anni si è occupata, riteniamo sia giusto che i pediatri di famiglia si occupino, come fanno, dei bambini, dei corpi estranei inalati, degli Obesity-day, della prevenzione degli incidenti, dell'ADHD, e delle politiche della famiglia; ma sarebbe ancora più giusto, anzi obbligatorio, che le politiche vaccinali restassero nelle mani di organi altamente tecnici (l'ISS), e non si differenziassero (pare impossibile) da Regione a Regione.

Il dissenso tra lei e l'editoriale scritto si basa su una cifra, quella del "sospetto di esito", difficile da accettare. E sull'altro, che crediamo sia stato un malinteso, il Suo sospetto che una rivista come Medico e Bambino abbia sospettato. Facciamo pace.

Franco Panizon e Federico Marchetti

Vaccinazione contro il meningococco C

Il recente focolaio di meningite nel Trevigiano ha spinto alla vaccinazione di massa la fascia di età che va dai 15 ai 29 anni in quanto era in causa il meningococco C, mentre nei bambini più piccoli prevale il meningococco B, per il quale non esiste vaccino.

Il panico creato dai media ha giovato all'attività di marketing e di lobbying delle case produttrici di vaccini, specie per quanto concerne l'antimeningococcica che in Italia non è obbligatoria.

Lo stupore per quanto accaduto in Veneto evidenzia, altresì, la difformità di comportamento della Sanità nelle varie Regioni italiane e rende più evidente la necessità non più procrastinabile di sottrarre le sorti della salute pubblica al condizionamento incompetente della politica.

Emilio Santaroni, Pediatra
Monte S. Giovanni Campano (FR)

Medico e Bambino non può che essere d'accordo con questi rilievi.

PROVE DI EFFICACIA

A proposito di racecadotril

Vorrei complimentarmi con Massimo Fontana per l'accurata disamina effettuata sul numero di gennaio scorso di *Medico e Bambino* (2008;27:43-6), riguardante l'utilizzo del racecadotril in corso di diarrea acuta; ma anche sottolineare alcuni dubbi e perplessità, derivati dalla lettura dei lavori a sostegno dell'efficacia del farmaco. Entrambi gli RCT citati, sia quello effettuato in Perù di Salazar-Lindo (*N Engl J Med*), sia quello di Cezard in Francia, pubblicato nel 2001 su *Gastroenterology*, sono sponsorizzati dall'industria farmaceutica.

Nulla di male, purché gli studi presentati siano metodologicamente corretti, con una loro **validità interna**, che permettano di trasferire nella pratica clinica quotidiana i risultati ottenuti (**validità esterna**). Ma non mi pare proprio così.

Vorrei soffermarmi sullo studio di Cezard, su una popolazione europea.

Obiettivo dichiarato, criteri di esclusione, di randomizzazione e di valutazione. L'obiettivo era: "to compare the efficacy and tolerability of racecadotril and placebo in hospitalized infant and children who had severe acute diarrhea necessitating hospitalization". Quindi diarrea acuta severa. Ma vediamo (Tabella II) che il numero medio delle scariche nelle 24 ore precedenti era di 6 (non proprio una diarrea acuta severa), mentre nulla ci viene detto sullo stato di disidratazione al momento del ricovero, se non per i 49 bambini (26 trattati e 23 placebo) sottoposti a reidratazione ev, prima dell'arruolamento. Appena arruolati, questi bambini assumono una soluzione reidratante orale (ORS). Terapia aggiuntiva? Fattore confondente?

Nei criteri che costituivano l'esclusione dallo studio vi era quello di aver assunto farmaci anti-diarroici nelle 48 ore precedenti. Ma guardiamo di nuovo la Tabella II: i pazienti che avevano assunto "anti-diarrheal treatment" nelle 48 ore precedenti ammontano a 45 (gli stessi di prima?).

Non viene inoltre esplicitata la modalità di randomizzazione, né il nascondimento della stessa e la cecità degli operatori (i bambini arruolati provengono da 13 centri).

Calcolo della numerosità campionaria e della potenza dello studio. Gli Autori prevedono di osservare una riduzione del 33% dell'output fecale tra il gruppo trattato e il gruppo placebo e con una potenza dello studio del 90%. Cioè il loro studio deve avere la probabilità del 90% di individuare una differenza vera (qualora esista) del 90%. Poi scrivono che tale potenza è stata dell'80% qualora venga effettuata l'analisi

dei dati ITT, del 96% nell'analisi per protocollo. Cosa vuol dire?

Dei 168 pazienti arruolati, 121 vengono valutati in maniera completa con un'analisi per protocollo, con una perdita pari al 26%, e molti dei pazienti "perduti" (23), per i quali non è stato possibile completare lo studio, appartengono al gruppo racecadotril.

Risultati. Come spesso accade, gli Autori presentano i risultati in termini relativi: affermano che l'output delle feci (g/ora) si è ridotto con l'intervento attivo del 40%. Facciamo due semplici conti: guardando la Figura 1 si deduce che con il placebo l'output delle feci era di 336 g (non proprio una gran diarrea) nelle 24 ore, vs 220 g circa con il farmaco di riferimento. Valeva la pena?

Riflessioni finali. "Is there enough evidence to recommend it for the treatment of acute diarrhea?" si chiedeva l'*Indian Journal of Pediatrics* qualche anno fa (Bhan MK, Bhatnagar S. *Indian Pediatrics* 2004;41:1203-4). Mi verrebbe da rispondere che, pur rappresentando il racecadotril una novità interessante nella ricerca nella terapia come "add on" insieme all'ORS, in un ipotetico scenario clinico di un paziente con diarrea acuta lieve-moderata, continuerò a prescrivere soltanto ORS, finché ulteriori prove di efficacia, supportate da studi metodologicamente più robusti e indipendenti, non mi convinceranno del contrario.

Resta l'amarezza, per il fatto che il nostro SSN non prevede, invece, la rimborsabilità della ORS.

Così va il Mondo.

Giovanni Simeone
Pediatra di famiglia, Mesagne (BR)

Ringrazio il dott. Simeone per i complimenti. La Redazione di M&B mi ha chiesto di commentare la sua articolata lettera anche se, in realtà, le sue osservazioni non sono dirette tanto al mio misero articolo su M&B, quanto piuttosto agli Editor di *N Engl J Med* e di *Gastroenterology* (anzi, praticamente solo di quest'ultimo) per la qualità dei lavori pubblicati.

Sponsorizzazione dei lavori. È noto che la stragrande maggioranza della ricerca, soprattutto sui farmaci, è sponsorizzata dall'industria. A titolo di esempio, ricordo che i due trial sui vaccini anti-Rotavirus pubblicati su *N Engl J Med* nel 2006^{1,2} sono stati entrambi gestiti e analizzati dalle Case produttrici. Piaccia o meno (a me personalmente non piace), questa sembra essere l'unica via per sostenere i costi immensi della ricerca ed è un dato di fatto accettato dalla comunità scientifica internazionale. La stessa comunità scientifica chiede però che que-

sta partecipazione sia esplicitata e, come ammette il dott. Simeone, ciò è stato fatto in entrambi gli articoli. Personalmente preferisco questa forma a tante sponsorizzazioni "occulte".

Dettagli alle osservazioni all'articolo di Gastroenterology.

- Il numero delle scariche è solo uno dei componenti di quella cosa chiamata "gravità della diarrea"; e 6 scariche sono tante o sono poche? I due giganteschi studi sui vaccini anti-Rotavirus adottano due diverse "scale" per valutare la gravità: la scala di Clark (che comprende altre 7 variabili oltre al numero delle scariche) attribuisce un punteggio "intermedio" a un numero di scariche/die fra 5 e 7, mentre la scala di Vesikari (anch'essa con altre 7 variabili) attribuisce un punteggio massimo di gravità a un numero di scariche/die maggiore o uguale a 6.

- Come scritto chiaramente nel lavoro, i 49 bambini su 168 che sono stati reidratati ev lo sono stati perché presentavano una disidratazione superiore al 10% e sono passati alla via orale entro 12 ore - poiché tutto ciò rispetta le più recenti linee-guida⁵, è prassi comune includere questi pazienti negli studi sulla diarrea, e poiché sono ugualmente distribuiti tra i due gruppi, sembra improbabile che questo possa essere un "fattore confondente".

- Circa i criteri di esclusione vengono fatti due tipi di analisi: una, la cosiddetta per-protocol comprende solo i pazienti che hanno soddisfatto tutti i punti dello studio (la causa più frequente di esclusione da questo tipo di analisi è la mancanza dell'analisi microbiologica delle feci, in 24 pazienti distribuiti egualmente fra i due gruppi); l'altro tipo di analisi (full data set o intention-to-treat = ITT) comprende tutti i pazienti entrati nello studio. Molti ricercatori ritengono che, negli studi di efficacia sui farmaci, sia più interessante l'analisi ITT perché più descrittiva di quanto accade nella pratica quotidiana. In ogni caso, nell'articolo, è detto chiaramente che i due tipi di analisi hanno fornito lo stesso risultato; inoltre non ci sono differenze statisticamente significative tra il numero dei pazienti "persi" nei due gruppi.

- È vero che non è esplicitata la "modalità" di randomizzazione; però è detto chiaramente che lo studio è randomizzato con placebo e in doppio-cieco (quindi sono "ciechi" anche gli operatori).

- Anche sul calcolo della numerosità c'è un po' di confusione: la "minima differenza vera" che lo studio si ripromette di cercare è del 33% (e non del 90% come scrive il dott. Simeone - ci vorrebbe un elisir miracoloso per ridurre del 90% l'output fecale!) - la "po-

Lettere

tenza" è la probabilità di evitare "falsi negativi", cioè di dire che non ci sono differenze fra i trattamenti quando invece ci sono (problema tipico degli studi troppo piccoli). Ma qui la differenza è stata invece dimostrata.

• I risultati sono presentati sia in percentuale, nel testo (40%, molto vicino al 46% osservato nello studio del N Engl J Med), sia in assoluto (figura); l'ampiezza dell'intervallo di confidenza non è segno "di imprecisione della stima", mentre può certamente essere un segno della scarsa numerosità del campione.

• "Facendo due semplici conti" sulla Figura 1, l'output fecale risulta di 360 (non 336) g/24 h nel gruppo placebo e di 216 (non 220) g/24 h nel gruppo trattato - poiché il peso medio dei bambini era di circa 9 kg, risulta un output fecale di 40 g/kg/die nel gruppo placebo; stimando una ulteriore perdita obbligata di almeno altri 30 g/kg/die con la diuresi e la perspiratio, ne risulta che in assenza di rimpiazzo delle perdite vi era una disidratazione potenziale del 7%, che mi sembra discreta.

Riflessioni finali. Non vorrei che si confondesse dimostrazione di efficacia con indicazione. Personalmente credo che due RCT pubblicati su N Engl J Med e Gastroenterology siano sufficienti a convincermi dell'efficacia del farmaco sulla variabile "output fecale". Ma da qui a porne una raccomandazione "universale" ce ne corre. Come, in fondo, suggerisce il dott. Simeone, ma anche come mi sembrava di aver scritto chiaramente su M&B, l'indicazione deve dipendere da una valutazione clinica di vantaggio, almeno potenziale: il bambino piccolo con diarrea di recente esordio potrebbe, ad esempio, soddisfare questa condizione.

Peraltro, ricordiamo che almeno metà dei bambini con diarrea riceve uno dei tanti probiotici, per nessuno dei quali (a mia conoscenza) è mai stata dimostrata, in oltre 15 anni di letteratura, una efficacia nel ridurre l'output fecale precoce (ovviamente inteso come peso delle feci), e che il leader di mercato dei probiotici è un prodotto che ha una documentazione miserrima, se non nulla, di efficacia.

Il famoso "Mondo" va anche così...

Bibliografia

1. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. N Engl J Med 2006;354:11-22.
2. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. N Engl J Med 2006;354:23-33.
3. Clark HF, Bernstein DI, Dennehy PH, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of a live, quadrivalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine in healthy infants. J Pediatr 2004;144:184-90.

4. Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical diarrhoeal episodes. Scand J Infect Dis 1990;22:259-67.

5. American Academy of Pediatrics. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. Pediatrics 2004;114:507.

Massimo Fontana
Ospedale dei Bambini "V. Buzzi", Milano

Vaccino contro il papillomavirus

Ho letto con molto interesse l'articolo di Simona Di Mario e coll. "Il vaccino contro il papillomavirus umano: efficacia dichiarata ed efficacia dimostrata" (*Medico e Bambino* 2007;26:562-71). La complessità dell'argomento rende più che mai necessario uno sforzo di analisi per informare i medici in modo critico e obiettivo sullo stato delle conoscenze, e ogni sforzo in tale direzione è benvenuto.

Detto questo, la lettura dell'articolo solleva alcuni dubbi che riguardano in primo luogo le modalità con cui sono presentati e interpretati alcuni dati della letteratura.

Vediamo anzitutto le modalità con cui lo studio di fase III denominato FUTURE I¹ è descritto nell'articolo di S. Di Mario e coll.

In *Tabella III* non viene precisato che la popolazione di partenza (2723 donne nel gruppo vaccino e 2732 nel gruppo placebo) non è omogenea (una parte delle donne presentava, al momento di ricevere la prima dose, reperti citologici anormali, infezione o lesioni patologiche dovute ai tipi di HPV contenuti nel vaccino).

Inoltre, sempre nella *Tabella III*, riportando unicamente i risultati relativi alla frequenza delle lesioni dovute a tutti i tipi virali in tutta la popolazione coinvolta nello studio, si potrebbe indurre il lettore a ritenere che il guadagno di salute associato alla vaccinazione sia stato assolutamente modesto nel gruppo vaccino rispetto al gruppo placebo. Leggendo il lavoro originale FUTURE I, è invece possibile cogliere la notevole differenza tra gli esiti rilevati nelle donne esenti dall'infezione da HPV per tutta la durata dello studio e sino a 1 mese dopo la terza dose del vaccino (*per protocol susceptible population*) rispetto a quelli rilevati nelle altre due popolazioni in cui sono suddivise le donne arruolate (*unrestricted susceptible e intention-to-treat*).

Lascia perplessi, ancora, l'affermazione secondo cui, considerando gli studi clinici di fase III, "nessuna efficacia è evidente per HPV-18 (intervallo di confidenza da -78,8% a 99,9%)" in base al trial sul vaccino bivalente. Ma siamo sicuri che le cose stiano così? Nello studio originale², la sti-

ma di efficacia della componente HPV-18 del vaccino bivalente nei confronti di CIN2+ è basata sull'osservazione di 1 caso nel gruppo vaccino e 6 casi nel gruppo di controllo. Con numeri così esigui è inevitabile che l'efficacia vaccinale rilevata non sia statisticamente significativa. Peraltro, come è noto, assenza di significatività statistica non vuol dire assenza di efficacia del vaccino. Nei trial sul quadrivalente, invece, il numero di casi associati all'HPV-18 è più elevato^{1,3}, e l'efficacia rilevata possiede significatività statistica. Poiché, come è noto, dall'intervallo di confidenza non scaturiscono risposte dicotomiche (del tipo efficace/inefficace), nessuno è attualmente in grado di affermare che la componente HPV-18 del vaccino bivalente è inefficace. Pertanto la conclusione di S. Di Mario e coll. appare a mio avviso un poco azzardata.

Sempre nello stesso articolo emergono due informazioni non esatte relative alla politica vaccinale del Canada e della Finlandia. Per quanto riguarda il primo, gli Autori scrivono che "il Canada ha assunto un atteggiamento di attesa prima di prendere in considerazione la vaccinazione di massa". In realtà, due documenti reperibili in rete dimostrano che il Canada ha introdotto la vaccinazione nel 2007 per le preadolescenti^{4,5}.

Riguardo alla Finlandia, gli Autori scrivono che "I limiti delle conoscenze a disposizione hanno indotto la Finlandia a pianificare uno studio di popolazione nel quale, dopo aver arruolato 22mila adolescenti, l'efficacia del vaccino sarà valutata con un follow up a lungo termine [...] è stato previsto che dati sull'efficacia del vaccino nella popolazione finlandese saranno disponibili nel 2020. Fino ad allora, come dicono nel titolo, è "meglio evitare di tirare a indovinare".

Un precedente editoriale su *Medico e Bambino*, sempre di S. Di Mario e coll.⁶, dice testualmente: "A un estremo dell'immaginario ventaglio di possibili scelte troviamo la Finlandia, che sta conducendo uno studio randomizzato su giovani volontarie. Solo alla fine del 2020, sulla base dei risultati del trial, il governo deciderà, in maniera informata, sull'opportunità di introdurre la vaccinazione". A sostegno di entrambe le asserzioni gli Autori citano l'articolo di Lehtinen, che illustra le caratteristiche dello studio di popolazione finlandese⁷. Perché la Finlandia dovrebbe fissare a priori un così lungo intervallo di tempo prima di decidere se introdurre il vaccino HPV?

La lettura dell'articolo di Lehtinen non conferma tale asserzione: in nessuna parte dell'articolo è spiegata e motivata la posizione della Finlandia riguardo al vaccino

HPV, né si afferma che la decisione su tale vaccinazione è rinviata al 2020. Nel dubbio ho posto il quesito al dott. Ahti Anttila, epidemiologo finlandese che ha partecipato alla stesura della "Guidance for the introduction of HPV vaccines in EU countries" dell'ECDC⁸. La risposta che ho ricevuto conferma un atteggiamento di attesa da parte della Finlandia, ma smentisce l'esistenza di vincoli temporali in merito all'introduzione del vaccino ("I am not aware of any time limits" mi ha risposto Anttila).

Bibliografia

1. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928-43.
2. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:2161-70.
3. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-27.
4. National Advisory Committee on Immunization. Statement on human papillomavirus vaccine. Canada Communicable Disease Report. Volume 33. ACS-2. 15 February 2007; http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-mtc/07vol33/acs-02/index_e.html
5. Health Canada. Human Papillomavirus (HPV); http://www.hc-sc.gc.ca/iyh-vsv/diseases-maladies/hpv-vph_e.html
6. Di Mario S, Basevi V, Magrini N. Vaccinazione anti-HPV: alcuni interrogativi per il pediatra. *Medico e Bambino* 2007;2:279-80.
7. Lehtinen M, Apter D, Dubin G, et al. Enrolment of 22,000 adolescent women to cancer registry follow-up for long-term human papillomavirus vaccine efficacy: guarding against guessing. *Int J STD AIDS* 2006;17:517-21.
8. ECDC. Guidance for the introduction of HPV vaccines in EU countries. Stockholm, January 2008; <http://ecdc.europa.eu/>

Franco Giovanetti

Dip. di Prevenzione ASL CN2, Alba Bra
Componente della Commissione Vaccini
della Regione Piemonte

Ringraziando il dott. Giovanetti per l'attenzione riservata al nostro intervento, rispondiamo per punti ai suoi interrogativi.

1. Comparabilità (omogeneità) dei due gruppi analizzati nello studio FUTURE I

Lo studio FUTURE I¹ era uno studio clinico controllato randomizzato (RCT), i cui criteri di inclusione prevedevano di arruolare donne sane, non in gravidanza, senza precedenti lesioni al Pap test.

Come noto, la randomizzazione accresce

la probabilità che le popolazioni che si vogliono confrontare siano comparabili, sia per fattori noti (ad esempio età e scolarità) che per fattori ignoti, e questa probabilità aumenta con il crescere del numero dei soggetti arruolati. Nella Tabella 1 dello studio FUTURE I sono riportati anche i dati su lesioni rilevate al Pap test al momento dell'arruolamento, positività per il DNA - rilevata con PCR - o per gli anticorpi contro uno o più dei quattro tipi virali contenuti nel vaccino (27,2% nelle vaccinate e 26,3% nelle non vaccinate). Analisi post hoc, condotte dopo la conclusione dello studio, sono da interpretare con cautela, perché non in cieco e quindi potenzialmente soggette a distorsioni; possono quindi solo suggerire delle ipotesi, che vanno successivamente indagate con nuovi studi. La metanalisi - condotta dallo stesso gruppo FUTURE² - dei tre RCT sul vaccino tetravalente e di quello sul vaccino monovalente anti-HPV-16 conferma, nell'analisi intention to treat (ITT), la NON EFFICACIA del vaccino nel prevenire l'esito surrogato più informativo e cioè la prevenzione dei CIN3 da tutti i tipi virali.

2. Scelta di riportare i dati relativi alla frequenza delle lesioni dovute a tutti i tipi virali

Non disponendo di dati di efficacia relativi al cervico-carcinoma, abbiamo scelto di circoscrivere la nostra analisi all'esito surrogato maggiormente informativo: tutte le lesioni precancerose di grado elevato.

Se i vaccini contro l'HPV risultano efficaci nel ridurre il numero di lesioni precancerose associate a HPV-16/18, ma il numero di lesioni precancerose totali nel gruppo delle vaccinate non è inferiore al numero di lesioni precancerose totali nel gruppo placebo, quale vantaggio clinicamente rilevante offre la vaccinazione? Non abbiamo trovato studi che indichino una maggiore probabilità di evoluzione in cervico-carcinoma delle lesioni CIN3 associate a HPV-16/18 rispetto a quelle associate agli altri tipi di HPV oncogeno, ma potremmo rivalutare la nostra posizione nel caso emergessero dati diversi.

3. Differenza di efficacia nell'analisi ITT e according to protocol (ATP)

In Tabella IV del nostro articolo³ riportiamo i risultati sia dell'analisi ITT che ATP. Abbiamo illustrato nel Box 2 le ragioni per le quali stimiamo una risposta alla vaccinazione nella nostra popolazione non sovrapponibile né a quella ottenuta nell'analisi per ITT (la nostra popolazione di adolescenti sarà verosimilmente negativa per tutti i tipi di HPV), né a quella ottenuta nell'analisi per ATP (la nostra popolazione di adolescenti avrà verosimilmente una minore adesione alle tre dosi di vaccino). Confermiamo il nostro timore che un program-

ma vaccinale di tre somministrazioni di un vaccino con frequenti effetti collaterali locali in una popolazione di adolescenti possa presentare difficoltà di adesione non diverse da quelle registrate nella vaccinazione anti-epatite B⁴.

4. Efficacia del bivalente nei confronti del HPV-18

Concordiamo con il dott. Giovanetti nel ritenere insufficienti, a causa della ridotta numerosità della popolazione studiata, le informazioni per affermare che il vaccino è o non è efficace nella prevenzione delle lesioni precancerose, riteniamo corretto affermare che ancora "nessuna efficacia è evidente".

Se i numeri non sono sufficienti per una valutazione di efficacia, allo stesso modo non sono sufficienti per prendere alcuna decisione ponderata.

5. La posizione del Canada

Nell'articolo pubblicato su CMAJ⁵, la notizia della scelta del governo federale canadese di finanziare una campagna di vaccinazione gratuita per le adolescenti era accompagnata da una analisi dei dati e da considerazioni che ne ponevano in dubbio l'opportunità; gli Autori concludevano il loro intervento con un invito a riconsiderare questa decisione.

Abbiamo evidentemente sopravvalutato l'impatto di questo invito: in agosto 2007 la campagna vaccinale era iniziata nella Regione della Nova Scotia e altre tre Regioni (Ontario, Newfoundland e Labrador) ne avevano annunciato il lancio.

In dicembre 2007 veniva peraltro registrata una sorprendentemente bassa proporzione di adesione alla vaccinazione in Ontario; veniva inoltre messa in discussione l'adesione al programma vaccinale in Quebec⁶.

6. La posizione della Finlandia

Lo studio descritto è in corso, la sua conclusione è prevista nel 2020 e in ottobre 2007 la Finlandia non aveva ancora introdotto la vaccinazione. Non abbiamo informazioni per ritenere o escludere che il governo decida di introdurre la vaccinazione prima del 2020, anche sulla base di una valutazione a tempo intermedio dei risultati dello studio sulla coorte di non vaccinate che non ci risulta sospeso.

In conclusione, riteniamo di poter affermare che:

1. La disponibilità sul mercato di un vaccino contro un tumore rappresenta una novità che fa ben sperare per gli sviluppi futuri della tecnologia e per il miglioramento dello stato di salute della popolazione.

2. Esistono anche i bias di valutazione della letteratura⁷: se si ritiene per frequenza e

Lettere

Lettere

gravità il cervico-carcinoma una priorità nazionale, una epidemia non controllabile con alcun altro sistema, ogni tipo di intervento, anche non debitamente studiato, apparirà come auspicabile e ogni ritardo nell'introdurlo verrà giudicato "incomprensibile". Se invece l'analisi parte dalla constatazione (i) della disponibilità di un intervento sicuramente efficace per prevenire la morbilità e la mortalità legata a questo tumore, il Pap test; (ii) che la diffusione del cervico-carcinoma in Italia non presenta le caratteristiche di una epidemia, ma è anzi in costante riduzione sia come prevalenza che mortalità; (iii) che il cervico-carcinoma non rappresenta una fra le cause di morte e di morbosità più frequenti fra le donne in Italia, emerge la possibilità di analizzare i dati con attenzione e di attendere dati maggiormente consistenti.

Nel frattempo, riteniamo che gli sforzi maggiori vadano indirizzati a realizzare

l'obiettivo - ancora lontano in molte aree del nostro Paese - di un Pap test ripetuto ogni tre anni in tutte le donne, cominciando entro tre anni dall'inizio dell'attività sessuale e fino ai 64 anni di età.

Bibliografia

1. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928-43.
2. Ault KA; Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369:1861-8.
3. Di Mario S, Bergamini M, Spettoli D, Basevi V, Magrini N. Il vaccino contro il papillomavirus umano: efficacia dichiarata ed effica-

cia dimostrata. *Medico e Bambino* 2007;26: 562-71.

4. Stroffolini T, Cialdea L, Tosti ME, Grandolfo M, Mele A. Vaccination campaign against hepatitis B for 12-year-old subjects in Italy. *Vaccine* 1997;15:583-5.
5. Lippman A, Melnychuk R, Shimmin C, et al. Human papillomavirus, vaccines and women's health: questions and cautions. *CMAJ* 2007;177:484-7.
6. Dyear O. HPV vaccine campaign struggles. Low Ontario uptake rate "a huge disappointment", says expert. *National Review of Medicine* 2007;4; http://www.nationalreviewofmedicine.com/issue/2007/12_15/4_patients_practice02_20.html (ultimo accesso 03.03.2008).
7. Enkin MW. Biases in evaluating research: are they all bad? *Birth* 2008;35:31-32.

**Simona Di Mario, Marcello Bergamini,
Daniela Spettoli, Vittorio Basevi,
Nicola Magrini, CeVEAS, Modena**

Un refuso e un consenso

Sul numero di dicembre scorso (*Medico e Bambino* 2007;26:628) è stata pubblicata la mia lettera su "Self help di una febbre da causa sconosciuta", che ritenevo cestinata e che viene attribuita curiosamente a un ipotetico pediatra di famiglia di Feltre (BL), che avrebbe con me in comune soltanto il cognome.

Al prof. Panizon, che ringrazio per gli apprezzamenti e la stima nei miei riguardi, vorrei ricordare che ho riportato solo quello che ho appreso leggendo le interessanti rubriche sui "Sintomi che parlano" e sui "Comportamenti inutili e dannosi": non ho fatto nessuna fatica a riscoprire la interessante citazione perché, dopo averla letta, ho cercato di metterla in pratica e credo che mi sia stata particolarmente utile nell'esercizio della professione; e così, e anche perché "antico", ritengo che la semplificazione della pratica medica, anche contro la più precisa ma spesso complicata tecnologia, sia sempre da ricercare e da preferire, specie quando, come nel caso discusso, non interferisce per niente nella sicurezza della diagnosi e della relativa cura.

**Ilario Attisani
Locri (RC)**

Grazie, caro Attisani. Ci scusi del refuso; e rimanga fedele allo spirito di semplifica-

zione che, sulle pagine di *Medico e Bambino*, condividiamo da più di vent'anni.

Paracetamolo

Ritengo opportuno segnalare che un noto (e unico) prodotto in gocce a base di paracetamolo contiene tra i suoi ingredienti l'alcol. Tenuto conto che il suddetto preparato viene proposto anche nell'età del lattante, credo che vada riconsiderato il suo uso (almeno in tale fase di età).

**Nicola Sacino
Specialista in Pediatria, Barletta (BA)**

Il contenuto di alcol etilico nei medicinali ad uso pediatrico è stato oggetto di considerazione da parte degli organi regolatori europei e statunitensi^{1,2}. Infatti, molte formulazioni pediatriche comunemente utilizzate contengono quantità molto variabili di alcol etilico³. Gli effetti avversi più frequentemente osservati dopo ingestione acuta sono a carico del sistema nervoso centrale e associati a una concentrazione plasmatica di alcol etilico compresa tra 1 e 100 mg/100 ml. In base a tali considerazioni l'Accademia Americana di Pediatria (AAP) ha stabilito che la quantità di alcol etilico contenuta in qualsiasi preparazione medicinale ad uso pediatrico dovrebbe essere tale da non determinare una concentrazione pla-

smatica superiore a 25 mg/100 ml dopo l'assunzione di una singola dose, considerata completa⁴. Considerando che il volume di distribuzione dell'etanolo è di 0,6 l/kg, la dose massima che può essere assunta da un bambino è di 150 mg/kg (dose etanolo in mg = concentrazione plasmatica x volume di distribuzione = 250 mg/l x 0,6 l/kg = 150 mg/kg). La soluzione orale in commercio di paracetamolo contiene una quantità di etanolo simile a quella di paracetamolo (100 mg/ml). Quindi, anche una dose di 20 mg/kg è da ritenersi sicura.

Bibliografia

1. EMEA. Reflection Paper: formulations of choice for the paediatric population, Sept 2006:22-4.
2. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. "Inactive" Ingredients in Pharmaceutical Product: Update (Subject Review). *Pediatrics* 1997;99:268-78.
3. Maschi S, Fortinguerra F, Clavenna A, Bonati M. Levotiroxina in età pediatrica. Formulazione ed eccipienti più appropriati. *Dialogo sui Farmaci* 2007;5:233-5.
4. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Ethanol in liquid preparations intended for children. *Pediatrics* 2003;73: 405-7.

**Filomena Fortinguerra
Laboratorio per la Salute Materno-Infantile,
Istituto di Ricerche "Mario Negri", Milano**