

“Retraction of an interpretation”: **Lancet, giornalismo scientifico e storia della medicina.** Qualche anno fa fu pubblicato sul *Lancet* (Wakefield et al, 1998;351:637-41) uno studio che suggeriva l'esistenza di una nuova sindrome caratterizzata da autismo e colite cronica tipo Crohn. Quello che allora fece più scalpore fu però il fatto che gli Autori concludevano aprendo il dubbio di una possibile associazione causale di questa sindrome con la vaccinazione antimorbillo/MMR. L'articolo ebbe una misurabile ricaduta negativa sulla campagna vaccinale MMR in Inghilterra, anche perché l'Autore principale (lo psichiatra, dottor Andrew Wakefield), in occasione della presentazione dell'articolo ai media durante una conferenza stampa ormai celebre, aveva dichiarato che sarebbe stato opportuno vaccinare separatamente per la rosolia e la parotite, in attesa di raccogliere ulteriori dati sulla sicurezza del vaccino antimorbillo. Una letteratura “immensa” (per numero di studi e per numerosità delle casistiche) e di grande accuratezza metodologica ha in pochi anni ridicolizzato l'ipotesi aperta dallo studio del dottor Wakefield, dimostrando che non vi è alcuna relazione tra morbillo e vaccinazione antimorbillosa e autismo e, in larga misura, negando anche l'esistenza di una forma di malattia infiammatoria cronica intestinale correlata all'autismo. Ma tutto questo non è bastato a interrompere il catastrofico effetto della “prima notizia data” (fatto che mostra la straordinaria analogia dei possibili devastanti effetti negativi del giornalismo scientifico e di quello di cronaca/attualità) né è stato sufficiente a fermare tutta una serie di procedimenti penali con i quali molte famiglie di bambini autistici hanno chiesto un risarcimento per danni conseguenti alla vaccinazione antimorbillo (famiglie che - pensate un po' che cose ci possono essere dietro l'idea di un lavoro “scientifico” -

avevano già incaricato il dottor Wakefield di essere il loro perito di parte, prima ancora dell'uscita dello studio, senza che, “naturalmente”, il dottor Wakefield avesse comunicato al *Lancet* questa forma di conflitto di interesse). Ora, il numero del 6 marzo 2004 del *Lancet* contiene un pezzo che rimarrà memorabile nella storia della medicina. Ventiquattro righe, per ritirare ufficialmente davanti alla comunità scientifica le conclusioni e le interpretazioni avanzate nel lavoro incriminato (Retraction of an interpretation, *Lancet* 2004;363:750). Il pezzo è firmato da tutti gli Autori del lavoro incriminato tranne che dal dottor Wakefield e viene magnificato dalle articolate dichiarazioni degli editori del *Lancet*, di tutti gli Autori dello studio (compreso il dottor Wakefield) e del Direttore dell'ospedale dove lo studio si è svolto (pagg 820-824). Non perdetevi poi lo splendido editoriale (pagg 747-749) che dibatte gli aspetti tecnici, difficili e controversi, della ricerca sull'autismo e sulla sicurezza vaccinale, ed affronta le complesse problematiche che si trova ad affrontare una grande rivista scientifica che deve non solo garantire l'eticità (anche nel senso di assenza di conflitto di interessi), la correttezza e la qualità degli studi pubblicati, ma anche fare attenzione alle possibili, incontrollabili ricadute nella realtà pratica di ogni notizia data anche in maniera ipotetica. E, nello stesso tempo, non può (non deve mai) mortificare il dibattito su ciò che è ancora ipotetico e che, in quanto tale, rappresenta il sale della scienza.

Seta e dermatite atopica. È ben noto che la cute dei bambini con dermatite atopica è facilmente irritabile per contatto diretto con gli indumenti e sono altrettanto note le proprietà anti-irritanti della seta (superficie perfettamente liscia, effetto di blocco sulla riduzione). Esistono, tra l'altro, anche evidenze sperimentali di quanto la seta possa essere utile nel trat-

tamento della patologia cutanea, in particolare nella cicatrizzazione delle ferite, probabilmente proprio grazie a un effetto di inibizione sulla flogosi e di attivazione della riepitelizzazione (Sugihara et al. *Exp Biol Med* 2000; 225:58-64). Uno studio tutto italiano e pubblicato sul *British Journal of Dermatology* (Ricci G, et al. 2004;150:127-131) dimostra ora l'efficacia dell'uso di biancheria di seta (una seta particolare, tessuta un po' larga per permettere la traspirazione e trattata con AEGIS, un composto con proprietà antibatteriche, derivato dall'ammonio quaternario e stabile nel tempo) nel migliorare, già nel breve periodo, la dermatite atopica nei bambini. Gli Autori concludono che questo tipo di intervento potrebbe veramente essere utile per i bambini con dermatite atopica, anche se ulteriori conferme sono necessarie, ma, correttamente, individuano nella discussione alcuni problemi: quello della compliance non ottimale (8 bambini su 39 cui era stato proposto l'intervento sono stati esclusi dall'analisi dei dati per cattiva compliance e dunque, una più corretta analisi dei dati secondo “intention to treat” abbatterebbe la significatività statistica dei risultati) e quello del rischio di una allergizzazione da contatto, problema questo di fatto inconsistente e comunque meno rilevante che nel caso di uso di altri indumenti.

Vaccino antivariella: giusto per parlare. Duemila bambini entrarono tra il 1991 e il 1993 in uno studio finalizzato a confrontare l'efficacia del vaccino antivariella somministrato in unica dose o in due dosi distanziate di tre mesi. Questi bambini sono stati seguiti con un follow-up molto stretto per 10 anni (monitoraggio degli anticorpi anti-VZ, monitoraggio degli eventi clinici VZ correlati). Entrambe le strategie sono risultate efficaci (94.4% di protezione per la monodose, 98.3% per le due dosi) e gli anticorpi anti-VZ

sono rimasti sempre misurabili per tutto il follow-up (Kuter B, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:132-7).

Interessante ma specialistico 1: infliximab (a lungo termine) e malattia di Crohn fistolizzante.

Difficile parlarne (condizione rara, fuori dalla portata del pediatra generalista), difficile non parlarne (specchio dei problemi che cambiano nella pediatria di terzo livello, prospettive allargate di uso e di sperimentazione dei cosiddetti farmaci biologici). Le fistole compaiono nel 15-40% dei soggetti con malattia di Crohn. Quelle perianali sono le più comuni. Questo tipo di complicazione rappresenta uno degli eventi che più influiscono negativamente nella vita dei soggetti con malattia di Crohn e spesso, in questi casi, il trattamento antibiotico (metronidazolo) e immunosoppressivo convenzionale non è efficace. L'efficacia dell'infliximab nella terapia d'attacco della malattia di Crohn fistolizzante è nota da un po' di tempo (Present DH. *NEJM* 1999;340:1398-405). Uno studio su 306 adulti ci mostra oggi che una strategia terapeutica basata sulla somministrazione a lungo termine (ogni 8 settimane) di 5 mg/kg di infliximab, un anticorpo monoclonale contro il TNF-alfa, è in grado di mantenere la remissione (chiusura delle fistole) a un anno nel 36% dei casi (numero che può non sembrare grande in assoluto ma che è significativamente superiore al 19% di persistenza di remissione nel gruppo placebo ed è in assoluto quanto di meglio possiamo prospettare oggi a questi pazienti). Ciò non vuol dire, sottolinea l'editorialista (Fiocchi C, pag 934), che dobbiamo essere precipitosi in questa scelta. L'infliximab è notevolmente efficace nel trattamento della malattia di Crohn. Se da un lato questo tipo di trattamento (efficace quanto prima viene instaurato) viene proposto da alcuni anche come primo intervento terapeutico, nell'ipotesi che possa

modificare favorevolmente la storia naturale della malattia, dall'altro non è scevro da possibili effetti collaterali importanti (riattivazione TBC) o dal rischio di indurre reazioni anafilattiche (10-20% delle risomministrazioni), senza contare poi la possibile riduzione nel tempo dell'efficacia in ragione della comparsa di anticorpi verso il farmaco stesso. Il trattamento della malattia di Crohn fistolizzante resta un problema aperto e fortemente specialistico. Scusate, quindi, la digressione.

Interessante ma specialistico 2: artrite reumatoide, etanercept e methotrexate.

L'artrite reumatoide (dovremmo dire l'artrite idiopatica giovanile) è la più frequente malattia autoimmune cronica del bambino. Le sue conseguenze possono essere fortemente invalidanti, con grave danno anatomico delle articolazioni e perdita della funzione articolare. Più o meno recentemente si sono segnati dei progressi terapeutici considerevoli, anche se rimaniamo lontani dalla possibilità di una cura radicale della malattia. Il primo nel tempo, e probabilmente più utile e applicato nella pratica clinica, è il methotrexate; il secondo è l'etanercept, un preparato che di fatto agisce come farmaco anti-TNF-alfa (si tratta infatti di un recettore solubile del TNF-alfa legato a una immunoglobulina IgG1-Fc che è capace di attaccare e inattivare il TNF-alfa stesso). Lo studio collaborativo europeo che abbiamo scelto di citare riguarda la efficacia comparata del methotrexate (20 mg per via orale ogni settimana), dell'etanercept (25 mg sottocute una volta alla settimana) e di una associazione tra i due. La terapia combinata è significativamente superiore a quella con methotrexate o con etanercept da sola sia nel miglioramento funzionale sia nel prevenire il danno anatomico (radiologicamente misurabile) (Klareskog L, et al. *Lancet* 2004;363:675-81).

Interessante ma specialistico 3: nefrite lupica.

Li avete mai visti i bambini con il LES? Quelli che esordiscono non di rado con una encefalopatia (vasculite cerebrale) iperacuta o con un infarto intestinale. O quelli che progrediscono rapidamente verso una glomerulonefrite proliferativa di difficile trattamento. Beh! Se li avete visti, allora sono sicuro che capirete perché ho scelto di recensire l'articolo di Contreras G, e coll. (*New England Journal Med* 2004; 350:971-80). Altrimenti, credetemi sulla parola (e credete all'editorialista Balow JE, Austin HA, pag 1044-46) che si tratta di una novità abbastanza importante, meritevole di essere conosciuta per "cultura generale".

Ci sono pochi esempi di malattie complesse e difficili da trattare come il LES; per la sua eterogeneità clinica (è più una sindrome che una malattia), per le variabili ambientali, ormonali e fenotipiche che rendono imprevedibile la prognosi e difficilmente standardizzabile il trattamento. L'uso della ciclofosfamide rappresenta peraltro un punto fermo, nelle acuzie gravi della malattia così come (a lungo termine) nel caso siano presenti manifestazioni come la glomerulonefrite proliferativa. La ciclofosfamide non è farmaco facile da usare (possibilità di tossicità acuta, vescicole se data per via endovenosa, severa e persistente linfopenia, rischio di sterilità per la femmina ecc.) e non può non far piacere leggere i risultati di uno studio che dimostra come farmaci alternativi (come l'azatioprina o il micofenolato-mofetil), più maneggevoli e somministrati per os, sono anche più efficaci dei boli di ciclofosfamide nella terapia di mantenimento della glomerulonefrite lupica.

Leggendo il tutto con qualche cautela (tra l'altro lo studio è stato sponsorizzato dalla ditta che produce il *Mofetil*) come suggerito nell'editoriale di accompagnamento.