

18 agosto

VIT-D-KIDS : mancata protezione? (Parte prima)

Proteggere: che assurda, arcaica, meravigliosa parola.

Le riflessioni del primo agosto (Scienza della razza o scienza razzista?) e l'incursione cortisonica Ferragostana di Guglielmo Scala mi hanno spinto a leggere il lavoro di **Charles Piller** (Science del 13 agosto 2021 vol. 373, Numero 6556) relativo ad uno studio su bambini asmatici, la maggior parte dei quali neri, che mostra come un progetto comune di sperimentazione clinica possa esporre i partecipanti vulnerabili a gravi rischi. Mi sembrava una buona occasione per fare il punto da non addetto ai lavori sulla reale consistenza del progetto "Vit-D-Kids" e sulla "sospetta" insistenza del marketing farmaceutico sull'impiego della vitamina D. Il lavoro di Piller per me è stato come aprire il vaso di pandora della cattiva sperimentazione, una triste querelle scientifica che cercherò di condividere nelle linee essenziali e che spero possano essere utili per i colleghi pediatri che gestiscono i nostri "cuccioli asmatici"

Juan Celedón, un rispettato ricercatore in pneumologia dell' *Università di Pittsburgh*, voleva affrontare un problema nazionale urgente. Ogni anno, gravi attacchi di asma inviano centinaia di migliaia di bambini statunitensi all'ospedale. Per decenni, i ricercatori hanno sospettato che la **vitamina D extra**, essenziale per la crescita ossea e uno sviluppo sano, e anche un modulatore immunitario nei bambini e negli adulti, potrebbe aiutarli. Nel 2016, **Celedón** e colleghi hanno lanciato un importante processo per verificare questa premessa.

Con **4,3 milioni di dollari** di finanziamenti dal *National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)* e il sostegno di un'azienda di vitamine e di un'azienda farmaceutica, hanno arruolato bambini asmatici con livelli bassi o carenti di vitamina D, molti provenienti da comunità urbane minoritarie; la maggior parte erano neri.

La metà dei **400 partecipanti** previsti ha ricevuto un supplemento giornaliero di vitamina D ad alte dosi per circa 1 anno. L'altra metà è stata considerata "controllo". I ricercatori hanno anche preso una decisione che ha gettato un'ombra sul processo e ha infiammato una controversia che ha affrontato molti altri processi di progettazione simile. Invece di trattare il gruppo di controllo scelto a caso con una dose più modesta di vitamina D, come molte autorità mediche consigliano per i bambini con una carenza di vitamina, i ricercatori hanno scelto di somministrare loro un placebo.

Quando il medico di Seattle **Bruce Davidson**, uno specialista in pneumologia che ha studiato la vitamina D e l'asma, ha sentito parlare dello studio "**Vit-D-Kids**", è rimasto sbalordito. I bambini, in quanto asmatici trattati con corticosteroidi, hanno già affrontato possibili problemi di salute delle ossa e una crescita ridotta, e qualsiasi carenza di vitamina D li avrebbe esposti a un rischio maggiore di fratture. Eppure **Davidson** ha scoperto che i moduli di consenso informato pubblicati online non informavano i genitori dei bambini iscritti di tali pericoli.

Davidson, che aveva lavorato su uno studio comparabile sulla vitamina D che ha respinto un braccio placebo **come non etico**, ha ripetutamente espresso le sue preoccupazioni su **Vit-D-Kids** agli scienziati che lo gestiscono, ai comitati di *revisione istituzionale (IRB)* che lo hanno approvato e *al NHLBI*. Ma i ricercatori della sperimentazione hanno definito i rischi minimi. Il placebo è stato giustificato perché il test della vitamina D non è di routine. Le **obiezioni di Davidson** hanno attirato l'attenzione dei media durante il processo e hanno portato a piccole modifiche circa i

criteri di iscrizione e ai moduli di consenso, ma **Vit-D-Kids** ha proseguito. Non è stato un successo. L'iscrizione alla sperimentazione è cresciuta fino a quasi 200 bambini, ma è stata interrotta presto per "inutilità" nel 2019 dopo che **un comitato di monitoraggio della sicurezza dei dati (DSMB) ha concluso durante una revisione intermedia dei risultati che l'integrazione di vitamina D non era riuscita a prevenire gli attacchi di asma.**

Eppure i ricercatori hanno tenuto un numero imprecisato di bambini, anche se molto carenti di vitamina, con un placebo per altri sei mesi, per garantire "una chiusura ordinata", ha detto in seguito **James Kiley**, direttore della Divisione di malattie polmonari dell'NHLBI.

"Questo approccio è stato sorprendente e insensibile", afferma Davidson. E forse dannoso. Almeno nove bambini, in entrambi i bracci dello studio, si sono fratturati le ossa durante lo studio, quasi il doppio del numero previsto tra i bambini asmatici in un periodo comparabile. Le fratture non sono state rivelate come possibili eventi avversi quando lo studio è stato pubblicato su *JAMA* lo scorso anno né sono state annotate in un altro riassunto pubblico dei risultati dello studio.

Un'indagine *scientifica* su **Vit-D-Kids** ha esaminato migliaia di pagine di protocolli di prova e moduli di consenso; deliberazioni del DSMB precedentemente non divulgate; e-mail dal ricercatore principale del processo, funzionari NHLBI e redattori *JAMA*; e lettere tra i funzionari del National Institutes of Health (NIH) e un membro preoccupato del Congresso. Quei documenti e altri rivelano nuovi aspetti della sperimentazione che riguardano ricercatori sull'asma come **Davidson**, esperti di etica medica e specialisti nella progettazione di sperimentazioni cliniche che hanno esaminato i materiali su richiesta di *Science*.

"I vantaggi per la società di questo processo, a causa del design scadente, probabilmente non ci sono stati ed i rischi hanno superato i benefici", afferma **Charles Natanson**, medico ed esperto di progettazione di sperimentazioni presso il Centro clinico NIH. **"Questo processo, a mio parere, non ha soddisfatto gli standard stabiliti nel Rapporto Belmont",** che nel 1979 aveva stabilito le linee guida etiche, adottate dal governo degli Stati Uniti, per la protezione dei soggetti umani.

Continuare a somministrare un placebo dopo che lo studio è stato interrotto per inutilità è distinto un **errore "irragionevole"**, aggiunge **Ruth Macklin**, responsabile dell'etica medica presso *l'Albert Einstein College of Medicine*.

Davidson e altri suggeriscono che l'attenzione dello studio sui bambini delle minoranze - **che Kiley ha definito "appropriato"** in una dichiarazione a *Science* - solleva solo le loro preoccupazioni sull'uso di un placebo.

Jill Fisher della *University of North Carolina, Chapel Hill*, che ha scritto un libro sulla disuguaglianza razziale negli studi clinici, afferma che **Vit-D-Kids** ha ignorato l'imperativo etico di curare i bambini a rischio noto di carenza di vitamina D a causa di una dieta inadeguata, povertà, e una mancanza di esposizione al sole nei centri urbani. **"Non dovremmo dire: 'È un peccato che ci siano queste disparità di salute e nutrizionali, ma è nell'interesse della scienza avere studi controllati con placebo,'"** dice. È **"razzismo strutturale" sfruttare scientificamente tali disuguaglianze**, aggiunge Fisher.

Kiley e Celedón hanno rifiutato di essere intervistati, ma hanno fornito dichiarazioni dopo aver ricevuto un elenco di domande. Lo studio, il suo protocollo e i moduli di consenso "sono stati

sottoposti a una rigorosa revisione prima e dopo essere stati finanziati", ha scritto [Celedón](#) in una breve nota inviata via e-mail a *Science*, aggiungendo: "*Tutti gli organismi di regolamentazione, tra cui un [DSMB] e [IRB] a sette ospedali, ha affermato che lo studio è stato sia sicuro che etico*". Nella dichiarazione di NHLBI a *Science*, [Kiley](#) ha scritto: "*La priorità più alta era quella di mantenere al sicuro ogni bambino nello studio*".

Vit-D-Kids potrebbe essere facilmente liquidato come un controverso outlier, ma [Natanson](#) e altri suggeriscono che invece esemplifica il numero crescente di studi sugli esseri umani che rifiutano in modo inappropriato i gruppi di controllo che ricevono "cure abituali", gli attuali trattamenti di migliore pratica utilizzati dai medici. Alla ricerca di risultati convincenti, molti ricercatori preferiscono l'uso di bracci di trattamento nettamente divergenti in uno studio.

Ma tali confronti estremi significano che i medici non possono sapere se un nuovo trattamento è migliore o peggiore delle cure abituali, afferma [Natanson](#), che ha analizzato il problema in studi che coinvolgono pazienti critici. Ha scoperto che molti di questi studi etichettano erroneamente uno o più bracci come "cure abituali", a volte mettendo in pericolo i partecipanti e informando male i medici, che chiama "un grosso problema".

E' proprio vero: Se osservi abbastanza attentamente il tuo problema, ti accorgerai di essere parte del problema.