

19 agosto

VIT-D-KIDS : cavie inconsapevoli ? (Parte seconda)

Si dice spesso che bisogna sperimentare senza idee preconcepite.
Questo non è possibile; non solamente ciò equivale a rendere sterile ogni esperienza,
ma anche se lo si volesse, non si potrebbe.
Ciascuno porta con sé la propria concezione del mondo.
(Henri Poincaré)

Più di un decennio fa **NIH** ha sostenuto un processo ambizioso che prefigurava il problema delle cure abituali in Vit-D-Kids. I ricercatori dello studio intendevano risolvere un enigma medico di vita o di morte che colpisce i neonati prematuri: dipendono dall'ossigeno supplementare per sopravvivere, ma troppo può causare cecità. Il processo mirava a identificare un livello di ossigeno che avrebbe salvato vite con il minor numero di effetti collaterali.

Ha assegnato a più di **1300 prematuri** il mantenimento di un intervallo di ossigeno nel sangue relativamente basso (dall'85% all'89%) o a un intervallo più elevato (dal 91% al 95%). La maggior parte dei moduli di consenso ha affermato che l'intervallo rappresentava la cura "normale" o "standard" e che i bambini in entrambi i gruppi avevano la stessa probabilità di morire.

Sostenitori di spicco, tra cui il direttore del NIH **Francis Collins**, hanno sostenuto che entrambi i gruppi di neonati soddisfacevano lo standard di cura praticato nei siti di prova.

Ma in un'analisi del 2016 su *PLOS ONE*, i cui autori includevano **Natanson**, i ricercatori hanno esaminato altri studi sulla gestione dell'ossigeno nei prematuri e hanno concluso che il limite inferiore della gamma di bassi livelli di ossigeno dello studio non era considerato la cura abituale in più paesi. Il processo si è discostato dalle cure abituali per un altro aspetto, non indicato sui moduli di consenso: in base alla progettazione, i monitor dell'ossigeno mostravano letture imprecise per impedire agli operatori sanitari di conoscere il gruppo di studio di un bambino.

Decine di bioeticisti e clinici - e **l'Ufficio federale per la protezione della ricerca umana (OHRP)** - hanno affermato che **i moduli di consenso informato descrivevano in modo inadeguato i rischi**. Circa il 20% dei bambini nella fascia a basso contenuto di ossigeno è morto, rispetto al 16% nel gruppo ad alto contenuto di ossigeno.

Diversi altri studi statunitensi sono diventati anche calamite per le critiche che hanno violato le garanzie di cure abituali considerate cruciali, anche se a volte complesse da definire. Ogni processo ha avuto eminenti sostenitori che hanno affermato che le pratiche accettate possono essere ambigue, alimentando dibattiti divisivi.

"L'assistenza abituale a Seattle può differire dall'assistenza abituale a San Antonio. Ciò vale in particolare per gli usi della tecnologia e gli interventi ad alto costo", ha affermato **Edward Champion**, editore del *New England Journal of Medicine* quando ha pubblicato lo studio sull'ossigeno infantile, in un'audizione pubblica.

Questi problemi sono tornati alla ribalta in **Vit-D-Kids**. L'integrazione di vitamina D è stata a lungo controversa. Si dice che sia un rimedio per il diabete, il cancro, le malattie cardiache e altri disturbi, ma gli studi clinici spesso non sono riusciti a mostrare tali benefici, in particolare per gli dosaggi propagandati dall'industria degli integratori. **Anche la quantità di vitamina D di cui ha bisogno un bambino in crescita è oggetto di dibattito, ma la maggior parte delle autorità afferma**

che i bambini hanno bisogno di livelli nel sangue da 20 a 29 nanogrammi per millilitro (ng/ml) per ridurre al minimo i rischi di fratture ossee e ridotta risposta immunitaria e per proteggere lo scheletro per tutta la vita.

Le linee guida dell'[American Academy of Pediatrics](#) e della [Pediatric Endocrine Society](#) definiscono qualsiasi cosa al di sotto di tale soglia "carente" o "insufficiente" e raccomandano integratori. Il protocollo [Vit-D-Kids](#) cita anche un rapporto dell'Istituto di Medicina che concorda con tali valutazioni.

Con siti negli ospedali delle grandi città, [Vit-D-Kids](#) ha originariamente reclutato bambini asmatici, di età compresa tra 6 e 16 anni, che avevano livelli di vitamina D tra 10 e 29 ng/ml. Molti bambini erano inferiori a **20 ng/ml**, livelli che lo studio stesso, nel suo protocollo, riteneva "carenti" e inadeguati per la salute muscoloscheletrica. Eppure quel protocollo, pubblicato pubblicamente online e incluso nella pubblicazione *JAMA*, descriveva anche il rischio di lasciare quei bambini non trattati come "non maggiore di quello riscontrato nella vita quotidiana da bambini sani che vivono in comunità". Ma i bambini che partecipavano allo studio, affetti da asma e che ricevevano potenti steroidi per curarla, erano tutt'altro che sani.

Nella sua dichiarazione a *Science*, [Kiley](#) ha difeso [Vit-D-Kids](#) affermando che **i bambini carenti di vitamina D sono stati esclusi a favore di quelli con "livelli di vitamina D nell'intervallo da basso a basso normale, che normalmente non sarebbero trattati con vitamina D supplementare."** Ha citato un rapporto di consenso globale del 2016 sul rachitismo, una condizione legata alla carenza di vitamina D che causa **ossa molli e gambe arcuate**. Eppure anche il rachitismo riporta che livelli di vitamina D da 12 a 20 ng/ml sono definiti "insufficienti".

[Vit-D-Kids](#) ha confrontato un trattamento inadeguato e un trattamento eccessivo, secondo [Natanson](#). Ai bambini nel braccio di trattamento sono stati somministrati supplementi giornalieri di vitamina D di 4000 unità internazionali, o sette volte la dose giornaliera raccomandata, e alcuni hanno raggiunto livelli sierici superiori a 100 ng/ml. **Le linee guida NIH dicono che qualsiasi cosa al di sopra di 50 ng/ml è potenzialmente pericolosa; studi hanno suggerito che tali livelli incoraggiano alcuni tipi di cancro e problemi cardiovascolari o aumentano il rischio di morte in generale.**

Il protocollo di prova ha rilevato che l'integratore ad alte dosi è stato testato contro un placebo per evitare un esito "falso negativo". "Volevano massimizzare le loro possibilità di trovare una differenza", afferma il medico [Michael Carome](#), un ex regolatore di punta dell'OHRP che dirige la ricerca sulla salute per il [gruppo di difesa dei consumatori Public Citizen](#).

Science ha anche esaminato le versioni dei moduli di consenso informato utilizzati da [Vit-D-Kids](#), alcuni dei quali acquisiti da [Davidson](#) attraverso una richiesta del Freedom of Information Act (FOIA). Gli esperti nella progettazione di prove affermano che quelle forme hanno sottolineato i potenziali benefici rispetto ai danni ed erano eccessivamente complesse e confuse.

Ad esempio, invece di discutere della carenza di vitamina D, i moduli hanno utilizzato il termine dal suono più benigno "basso contenuto di vitamina D", afferma il cardiologo della Columbia University [Raymond Givens](#), che studia il razzismo istituzionale in medicina e nell'editoria medica. L'etica [Harriet Washington](#), il cui libro *Medical Apartheid* discute gli esperimenti clinici sui neri americani, nota anche che i genitori spesso fraintendono i termini essenziali della ricerca.

I moduli di consenso informato per [Vit-D-Kids](#) chiamavano rachitismo, non fratture ossee, il rischio primario per i bambini che hanno ricevuto placebo. Ma il rachitismo colpisce neonati e bambini

molto piccoli, molto più giovani di quelli iscritti a [Vit-D-Kids](#). Il modulo di consenso avrebbe dovuto dichiarare chiaramente che qualsiasi bambino nel gruppo placebo con insufficiente vitamina D avrebbe dovuto affrontare un rischio maggiore di fratture ossee, afferma **George Annas**, esperto di etica medica della **Boston University**. Ma se fosse stata notata una preoccupazione così esplicita, sospetta che pochi genitori avrebbero firmato il modulo di consenso perché "*sembra quasi un abuso sui minori*".

Nella sua dichiarazione, **Kiley** ha scritto a *Science* che il *rischio di frattura dovuto a una carenza di vitamina D non si applicava ai bambini dello studio perché usavano solo steroidi per via inalatoria, non iniettati o forme orali, che negli adulti causano la demineralizzazione delle ossa*. Ma fino a 14 bambini sul placebo hanno assunto steroidi sistemici almeno due volte durante lo studio, abbastanza per aumentare il rischio di frattura, secondo un autorevole studio sull'asma.

Dopo aver appreso molti dettagli su [Vit-D-Kids](#), **Davidson** nell'agosto 2017 ha chiesto consiglio a **Frank Greer**, professore emerito di pediatria presso l'Università del Wisconsin, a Madison, e membro del Vit-D-Kids DSMB. In una e-mail che Davidson ha dato a *Science*, **Greer ha espresso preoccupazione per la somministrazione di un placebo e preoccupazioni per i possibili effetti avversi nel gruppo ad alte dosi. (NHLBI ha ruscato Greer dalle discussioni sulla questione dopo aver appreso della comunicazione di Davidson con lui.)**

Davidson poi si è lamentato con i funzionari della NHLBI. fa punti molto validi e ... [gli investigatori] devono affrontare questo problema in modo molto sostanziale", ha successivamente scritto Kiley ai colleghi in un'e-mail che Davidson ha ottenuto tramite una richiesta FOIA. "Sono propenso a sospendere clinicamente questo studio se non riusciamo a fare una revisione [DSMB] la prossima settimana".

Dopo mesi di deliberazioni, il DSMB all'inizio del 2018 ha approvato modifiche allo studio, escludendo eventuali futuri iscritti con livelli di vitamina D inferiori a **14 ng/ml**, rispetto al precedente limite di 10 ng/ml, e aggiungendo una nuova formulazione al modulo di consenso. La versione rivista diceva: "Il rischio per la salute delle ossa non è chiaro se il livello di vitamina D è 14-19 ng/ml.

Tuttavia, molti medici tratterebbero con vitamina D a questo livello". Il consiglio ha agito "per abbondanza di cautela", ha scritto Kiley nella sua recente dichiarazione.

Carome definisce le revisioni un tacito riconoscimento che il modulo di consenso utilizzato per reclutare molti dei bambini "*non è riuscito a rivelare informazioni importanti di cui i genitori avrebbero avuto bisogno per prendere una decisione pienamente informata*". Dice che la nuova forma ha continuato a offuscare il rischio implicando che il trattamento della carenza di vitamina D fosse un'area grigia. Inoltre, ai genitori non è mai stato detto quali fossero i livelli specifici di vitamina D dei loro figli, né al momento dell'arruolamento né in seguito nello studio. Le decisioni sull'assistenza, incluso se integrare la vitamina D di un bambino da soli, erano effettivamente fuori dalle loro mani.

Quando *JAMA* ha pubblicato i risultati di [Vit-D-Kids](#) nell'agosto 2020, sembrava solo un altro tentativo fallito di integratori vitaminici. Secondo il documento, il gruppo placebo e i gruppi di trattamento hanno sperimentato circa lo stesso numero di eventi avversi, principalmente ricoveri causati dall'asma o visite al pronto soccorso. *JAMA* nel 2018 aveva respinto **un commento presentato da Davidson che criticava l'uso da parte dello studio di un braccio placebo; dopo la**

pubblicazione dello studio, ha inviato una lettera all'editore delineando tale preoccupazione e domande sul mix razziale del processo. JAMA ha rifiutato anche questo.

Gli editori di JAMA hanno rifiutato le interviste, ma hanno scritto in una dichiarazione di essere "consapevoli" delle preoccupazioni di Davidson e che lo studio è stato progettato per "garantire la sicurezza" dei partecipanti. Hanno notato che il documento ha riferito che i ricercatori dello studio hanno smesso di somministrare placebo a diversi bambini e li hanno indirizzati a un endocrinologo, dopo che i loro livelli di vitamina D sono scesi al di sotto del requisito minimo dello studio.

Ma **Celedón e colleghi** non hanno riportato nel documento JAMA, o nei risultati pubblicati su ClinicalTrials.gov, che i bambini nello studio si siano fratturati le ossa. **Kiley ha rivelato che almeno nove fratture si erano verificate solo quando il rappresentante Lloyd Doggett (D-TX), che presiede un comitato di supervisione dell'NIH ed era stato contattato da Davidson, ha chiesto informazioni sul processo.**

Cinque fratture si erano verificate tra i bambini a cui era stata somministrata vitamina D e quattro nel gruppo placebo, che è quasi il doppio del tasso previsto per i malati di asma in quella fascia di età. Ma Kiley ha detto a Doggett che il consiglio di sorveglianza del processo non ha riscontrato problemi di sicurezza. (In un'intervista, il presidente del DSMB Dennis Ownby dell'Università di Augusta ha affermato che al suo panel è stato detto che il tasso di fratture era molto basso, ma non ricorda di aver verificato in modo indipendente tali informazioni.) Kiley ha rifiutato di condividere i dettagli di quelle fratture con Doggett per "motivi non specificati" della privacy del paziente e dell'integrità scientifica".

Davidson, Natanson e altri esperti di progettazione di prove contattati da *Science* erano preoccupati dal fatto che **Vit-D-Kids** non fosse riuscito a segnalare pubblicamente le fratture e i loro dettagli. Sebbene il numero comparabile di fratture in ciascun braccio possa suggerire che il gruppo placebo non era a rischio maggiore, notano che le rotture sono impossibili da interpretare senza informazioni sulla loro gravità e sugli eventi scatenanti, come gli sport di contatto rispetto alle attività a basso stress.

"Lasciare che i bambini trascorrono 48 settimane a partire da 10 ng/ml, e farlo principalmente ai bambini delle minoranze, avvertendoli invece del rachitismo irrilevante, poi coprendo le fratture ossee è terribile", dice Davidson. "Quei bambini con i livelli di vitamina D più bassi devono essere localizzati, valutati attentamente e, se necessario, curati. Hanno bisogno di spiegazioni e supervisione per un po' per ridurre al minimo il loro rischio futuro".

IL "trucco" dei 192 partecipanti alla sperimentazione, che includeva 100 ragazzi neri, ha intensificato il dibattito. **Kiley nella sua dichiarazione difende i dati demografici del processo, osservando che i bambini neri "hanno il doppio delle probabilità dei bambini bianchi di essere colpiti dall'asma".** Eppure, anche con tassi di asma più elevati, i bambini neri erano ampiamente sovrarappresentati nello studio, rispetto al loro numero in siti di studio come Pittsburgh e Boston.

Ciò riguarda **Givens** e altri. **"Se la maggior parte dei soggetti di un processo saranno non bianchi, e una gran parte a basso reddito e forse priva di istruzione avanzata tra i genitori, c'è bisogno di una maggiore attenzione all'etica e all'adeguatezza del processo",** dice, compresa un'intensa attività di sensibilizzazione della comunità prima del reclutamento nelle popolazioni povere o minoritarie.

Macklin definisce "sorprendente, se non spaventoso, che gli IRB in questi importanti centri medici statunitensi siano disposti ad approvare studi in cui i bambini svantaggiati vengono assegnati in modo casuale a un gruppo placebo, giustificato dall'argomento che non vengono messi peggio di quanto farebbero". essere se non arruolato nello studio".

Annas confronta **Vit-D-Kids** con le prove "no-care as usual care" in nazioni povere di risorse, come le sperimentazioni finanziate dal NIH nelle nazioni africane negli anni '90. Nelle donne in gravidanza, la zidovudina antivirale, nota anche come AZT, è stata testata contro un placebo per vedere se bloccava la trasmissione dell'HIV da madre a figlio. Il farmaco era già lo standard di cura durante la gravidanza per le donne con infezione da HIV altrove.

Washington ha affermato di essere costernata nell'apprendere il protocollo di prova e i moduli di consenso discussi in modo prominente sull'analisi dei geni dei bambini alla ricerca di indizi che collegano la bassa vitamina D all'asma, ma ha sorvolato su ovvi fattori di rischio del centro città come l'inquinamento atmosferico, lo stress e la povertà, che potrebbero anche portare alla carenza di vitamine e all'asma. La ricerca di spiegazioni genetiche al di sopra dei legami sociali "rafforza la convinzione che... il dimorfismo biologico provochi molte malattie", afferma. *"Non è etico. È profondamente illogico. E si adatta a uno schema razzista"*.

Kiley e Celedón hanno rifiutato di commentare tale questione. Ownby dice che vede anche l'asma come una malattia "principalmente di basso status socioeconomico", strettamente legata agli svantaggi vissuti dai neri e da altre persone di colore e alle questioni sociali che Washington osserva. Ma aggiunge che "cercare di esaminarli tutti in una volta non rientra nell'ambito della maggior parte degli studi sulle sovvenzioni NIH. Non ci sono abbastanza soldi". Anche lo studio delle questioni genetiche, in particolare per le persone più colpite dall'asma, è importante ed etico, afferma Ownby.

A Carome, **Vit-D-Kids** offre nuove prove che, nel complesso, "il nostro sistema IRB è rotto". Dubita che qualsiasi comitato ospedaliero che ha dato il via allo studio abbia chiesto come i propri medici avrebbero normalmente trattato i bambini asmatici carenti di vitamina D. Nessuno mancherebbe di somministrare integratori di base, dice. È un segno che gli IRB tendono ad accettare acriticamente i finanziamenti NIH come segno di approvazione, aggiunge Carome.

I critici di **Vit-D-Kids** affermano che lo studio, sebbene sia un caso estremo, indica anche tendenze preoccupanti in mezzo a un'esplosione di studi di ricerca sull'efficacia comparativa (CER), che esaminano i benefici e i danni dei trattamenti. I finanziamenti statunitensi per le sperimentazioni cliniche CER e il relativo supporto alle sperimentazioni sono balzati da una media annua di circa **34 milioni di dollari** tra il 2009 e il 2011 a **284 milioni di dollari** da allora, in gran parte a causa del Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI) senza scopo di lucro creato dal governo, specializzato in valutare i trattamenti fianco a fianco.

Nel frattempo, sono aumentate le critiche a tali studi. Nel 2018 Public Citizen ha contestato quelli che ha definito difetti "sconsiderati" in uno studio sostenuto dal NIH sui trattamenti per lo shock settico, un effetto potenzialmente letale dell'infezione. Il gruppo ha affermato che lo studio ha assegnato in modo casuale i soggetti a combinazioni di fluidi e farmaci in modi che si discostavano nettamente dalle cure abituali adattate alle condizioni di ciascun paziente.

In una dichiarazione pubblica, *Carome ha chiamato i pazienti nello studio in corso "cavie inconsapevoli in un esperimento di fisiologia che non farà avanzare le cure mediche per la sepsi e probabilmente danneggerà molti"*.

Gli organizzatori del processo hanno contestato il verdetto, ma l'anno scorso l'OHRP e l'NHLBI hanno imposto modifiche al protocollo del processo per consentire un'assistenza individualizzata, miglioramenti che Public Citizen ha elogiato ma ha definito insufficienti. (All'epoca, l'NIH ha impedito a Natanson e ad un altro scienziato dell'NIH di commentare il processo sulla sepsi.)

Natanson ha recentemente analizzato gli studi CER su persone in condizioni critiche pubblicati nell'arco di 1 anno in tre **"riviste ad alto impatto con la reputazione di un rigoroso processo di revisione: le migliori riviste di studi clinici nel paese"**. Lo studio non ancora pubblicato ha esaminato circa 50 studi, identificando quelli che escludevano impropriamente un braccio di cure abituali. Stima che "fino alla metà degli studi [CER] condotti su soggetti in condizioni critiche hanno questo problema". Un'enorme proporzione di studi su interventi non di emergenza, come Vit-D-Kids, esclude anche un braccio di cure abituali, incluso oltre il 70% degli studi CER di PCORI. **Natanson** afferma che i risultati scientifici, la sicurezza del paziente e il processo di consenso informato soffrono tutti quando manca un comparatore di cure abituali. Ma riconosce che i finanziatori delle sperimentazioni e gli IRB hanno difficoltà quando nessuna linea chiara differenzia gli interventi sperimentali dalle cure abituali.

La stessa PCORI afferma che i comparatori di cure abituali sono spesso importanti o necessari. Ma date le frequenti sfide nella definizione della pratica standard, il gruppo scoraggia attivamente le armi di cura abituale, "a meno che non rappresentino opzioni cliniche legittime e coerenti".

È un'abdicazione, dice **Natanson**. "È molto più facile dire: **'Ho due idee, due strategie.'** ... **È molto più difficile dire: 'Cos'è la cura abituale? Come si pratica? Come posso progettare lo studio in modo che... almeno un braccio riceva le cure abituali?'**"

Un punto di riferimento del mondo reale può essere essenziale per la medicina basata sull'evidenza, sia che uno studio esamini i livelli di ossigeno per i prematuri o la vitamina D per i bambini asmatici, aggiunge Natanson. **"È solo buon senso. Perché studiare due cose all'interno di un processo che nessuno fa al di fuori del processo?"**

La vita è breve, l'arte vasta, l'occasione istantanea, l'esperimento pericoloso, il giudizio difficile. (Ippocrate)