

**OMEOPATIA E PLACEBO**

In questi giorni sono successi alcuni eventi scientifici e mediatici interessanti.

*Lancet* ha pubblicato un articolo dal titolo "Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy" (n. 366, pag. 726).

Quasi prima che il lavoro uscisse, comunque prima che molti lo potessero leggere "on page", se ne impadronivano i quotidiani (quegli stessi quotidiani che nei loro supplementi di salute parlano di omeopatia con la eguale sicurezza scientifica con la quale parlano di chemioterapia del cancro), come di uno scoop quasi scandaloso: "l'omeopatia è un placebo".

Immediatamente, quasi rispondendo a un riflesso condizionato, il nuovo Ministro della Salute, Storace, quello, per intenderci dell'operazione Di Bella, dichiarava che avrebbe fatto un'indagine ad hoc, per saper regolarsi. Bravo!

La posizione di *Medico e Bambino* sull'omeopatia è stata in questi anni, ci sembra, abbastanza coerente e chiara (vedi anche Panizon F. Come sta l'omeopatia? *Medico e Bambino* 2004;23:303) e non potrà cambiare a seguito di questi eventi. Ci sembra però anche che questi costringano a qualche pensiero in più (magari, come ci succede talvolta, non rigorosamente allineato, e quindi tendenzialmente sgradito a tutti quelli che hanno una propria convinzione cristallizzata).

Il primo pensiero, necessario, è che l'articolo di *Lancet* non pretende affatto di essere conclusivo (sembrerebbe che le reazioni sia giornalistiche che ministeriali siano state conseguenza più della lettura del titolo che non della lettura del testo, peraltro non facile). Shang et al. si limitano a constatare che, mentre i lavori su casistica scarsa e di qualità inferiore tendono a magnificare gli effetti positivi, questo effetto si perde, per quanto riguarda l'omeopatia, negli studi di più larga casistica e di più alta qualità (OR: 0,88; IC 95%: 0,65-1,39), mentre continua a essere forte (OR: 0,58; IC 95%: 0,39-0,85) per i lavori sull'allopatia. Una sofisticata analisi statistica di queste differenze induce gli Autori a concludere che queste non possano essere dovute al caso ma a un "bias", un prodotto dal contesto o dal solito effetto placebo.

Il secondo di questi pensieri è che il placebo comunque è "il migliore medicinale tra quelli mai scoperti": è servito alla causa della medicina quando farmaci efficaci non ce n'erano; serve tuttora, magari in maniera effimera, per ogni cosa, anche e soprattutto per le cose a cui non servono o servono poco le medicine ufficiali: per il dolore, dunque anche per il cancro terminale, per il colon irritabile, per la depressione, per il Parkinson, per l'angina instabile, per l'anoressia e l'impotenza, per l'artrite reumatoide, e addirittura, anche nei topi, per la nefrite lupica. È una medicina che viaggia attraverso strade almeno in parte note, quelle delle fibre dopaminergiche del sistema di ricerca, quelle delle molecole endorfiniche del sistema della gratificazione e del controllo del dolore, e quelle che attraverso l'ipotalamo controllano l'increzione della pro-opio-melanocortina, del sistema immunitario e del sistema neurovegetativo. Dunque, anche se l'omeopatia funziona attraverso l'effetto placebo (come il lavoro di *Lancet* ha suggerito), questo non vuol dire affatto che è inefficace, anzi.

Il terzo pensiero, inevitabile per far capire di cosa si sta parlando, è che il lavoro di Shang et al. ha confrontato il comportamento, rispetto al placebo di 110 studi di omeopatia e di 110 studi randomizzati di allopatia con le stesse caratteristiche (partecipanti, patologia ecc.), attraverso una ricerca di 19 database

elettronici, coprendo il periodo dal 1995 al gennaio 2003. Mentre nel precedente lavoro-scandalo, pubblicato da *Lancet*, nel 1997, con un titolo simile (Linde K, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? *Lancet* 1997;350:834), gli Autori hanno identificato tutti gli studi clinici randomizzati (fino al 1995) che riguardavano l'omeopatia, combinandoli insieme in un unico risultato. Le conclusioni di Linde et al. erano ambigue (e molto diverse da quelle di Shang et al.): "L'effetto dell'omeopatia non può essere attribuito al semplice effetto placebo, anche se non vi è sufficiente evidenza che ognuno dei singoli trattamenti sia chiaramente efficace in una qualunque condizione clinica". Si tratta comunque sempre di un'azione sui sintomi e non sulla malattia.

Il quarto pensiero è che un prerequisito, perché un placebo sia veramente efficace o perché abbia il massimo dell'efficacia, è che anche chi lo prescrive ne sia convinto. In effetti, il medico che pratica l'omeopatia, convinto, perché così gli dice il cuore, ed evidentemente anche la ragione, e anche la storia dell'omeopatia e la sua propria storia, non può che continuare a venir rinforzato da un successo, che è quanto meno altrettanto potente quanto l'effetto del placebo. Un effetto che, statisticamente, gli darà ragione almeno una volta su quattro (è questa la percentuale con cui il placebo funziona nell'emicrania).

Il pensiero conclusivo è che non è nell'interesse generale che l'omeopatia muoia, almeno fino a quando non si troverà qualcosa che la sostituisca; e che non morirà comunque né per l'articolo su *Lancet* né per l'inchiesta Storace. E nello stesso tempo ci permettiamo di pensare (e di suggerire al Ministro, non si sa mai) che non è nemmeno ragionevole che la terapia omeopatica venga rimborsata dalla medicina pubblica, non solo perché non risponde sufficientemente agli standard richiesti (che rimangono, oggi, le prove di efficacia forti, beninteso contro placebo), ma perché la gratuità (come si presume accada per la psicanalisi) ne potrebbe incrinare l'efficacia. Diversamente ci esprimeremo (e ci siamo già espressi) per le pseudotecniche pseudo-diagnostiche (per esempio per quelle che "dimostrano indimostatamente" le intolleranze alimentari), tecniche che non solo non hanno base scientifica, che non solo non risultano da nessun lavoro correlate a evidenze cliniche, che non solo vengono ora offerte al pubblico anche nelle Farmacie (che fanno parte del Servizio Pubblico e che sembrano offrire, sotto l'apparenza della neutralità del giudizio, rispettabilità, ma tecniche non rispettabili), ma che, proprio per l'effetto placebo, rischiano anche di far credere a uno di essere ammalato quando invece è sano, o quanto meno non intollerante.

M&amp;B

**LE TANTE E INUTILI CONTRAPPOSIZIONI  
E CONTRADDIZIONI DELLA MEDICINA**

La recente nascita dell'EBM non ha mancato di provocare grandi entusiasmi in qualcuno, feroci reazioni negative in qualcun altro.

Torna alla mente l'atteggiamento di molte "autorità" riconosciute che insistevano nell'insegnare e nel far applicare quanto veniva loro dalla insostituibile esperienza, pur se contrario a quanto scritto sui testi; o, ancora, le veementi discussioni cui si assisteva in Congressi dove i contendenti contrapponevano le loro opinioni basate sull'esperienza. Ovviamente il tempo ci insegna quanto importante sia l'esperienza, ma diviene sempre più chiaro che questa, se non controllata nell'ambito di studi, non consenta

## Editoriali

di essere sicuri nel prendere la migliore decisione. I principali Autori su temi di EBM (vedi, ad esempio, Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-2; Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence-based Medicine: How to practice and teach EBM*. New York: Churchill Livingstone, 1997) sottolineano che l'EBM richiede un approccio dal basso verso l'alto che integra le migliori prove disponibili con l'esperienza individuale clinica e la scelta del paziente. Viene ancora precisato che le prove dedotte dall'esame della letteratura possono aiutare, ma guai a fare a meno dell'esperienza clinica che è essenziale; non tanto per far prendere, da sola, una decisione per il paziente, ma per decidere quanto le prove ottenute dalla letteratura si possano applicare al paziente individuale. Interazione dunque, non contrapposizione... La storia è ricca di esempi di "spaccature" indotte dal gusto che molti medici trovano a dividersi, a schierarsi, a erigere barricate e inventare contrapposizioni anche quando non ve ne sarebbe proprio bisogno.

### Tra scienza e arte

La medicina è sicuramente un'arte. Ma è certamente anche una disciplina che reclama giustamente a gran voce di assurgere alla dignità di scienza. Non c'è motivo di contrapporre questi due aspetti della medicina. A meno che non si voglia fornire un alibi, un passaporto "da artista" a qualche collega sprovvisto dal punto di vista scientifico, per aiutarlo a sdoganare la sua ignoranza travestita da arte (ma sarebbe meglio chiamarla "improvvisazione", medicina basata sugli umori di giornata...).

### Tra scientificità e umanità

Sarà un caso, ma molti sono gli esempi viventi di ottimi medici dal punto di vista del bagaglio scientifico, che al tempo stesso sono medici ricchi di umanità, che non abbandonano mai il paziente a se stesso.

### Tra efficacia ed efficienza

L'efficienza consiste nel fare a minor costo gli interventi efficaci. Ma se una cosa non funziona (mancanza di efficacia), non ha senso tentare di farla a basso costo. Non si fa e basta.

### Tra individualità dei singoli pazienti e universalità delle leggi scientifiche (dibattito su complessità e riduzionismo)

Questo è un punto assai delicato, che richiede senso dell'equilibrio nel saper comprendere che ogni paziente è unico, originale, irripetibile; ma che nel contempo non può esistere scienza senza un minimo di astrazione: saper classificare soggetti e oggetti di studio identificando gli elementi comuni che possano definire operativamente delle classi di soggetti, di interventi, di esiti. Solo così si passa dai singoli ai gruppi, dal rumore di fondo agli effetti degni di nota, dalle singole osservazioni al concetto di media. La media sarà forse anche quella cosa buffa, derisa da Trilussa come inesistente e talvolta in-significante (curiosamente media in inglese si dice *mean*, significato), ma è anche un potente operatore logico che permette di costruire delle leggi di valore sovra-individuale, aiutandoci nel riconoscere la ripetizione regolare degli eventi, nel predire, con approssimazione, gli eventi di rilievo. Chi non accetta questo, dovrebbe rassegnarsi al fatto che non solo ogni persona è diversa da tutte le altre, ma anche che ogni persona è diversa da se stessa negli infiniti momenti della propria vita. Nichilismo e fatalismo dunque in agguato. Bisognerebbe anche essere consapevoli che il rapporto tra unicità e omogeneità varia, passando dai livelli di

osservazione più elementari a quelli più complessi: atomi, molecole, cellule, tessuti, organi, apparati, individui, gruppi, società.

### Tra ricerca biologica di base (sui meccanismi) e ricerca epidemiologica (sulle cause)

Tra Nelson ed EBM, che rappresenta l'insensata contrapposizione tra la vecchia (ma sempre nuova) conoscenza scientifica in medicina, basata sui meccanismi, sulle scienze pre-cliniche con la nuova (ma per alcuni *déjà vue*) medicina basata invece sulle prove, i risultati dei trials, l'epidemiologia, l'EBM.

Da Claude Bernard in poi la scienza medica compie un grande passo in avanti grazie alla pretesa di spiegare ciò che accade negli organismi attraverso la comprensione dei modelli fisiopatologici. Si sviluppano l'anatomia, macro e microscopica, la fisiologia, la patologia, la fisiopatologia, la farmacologia, la microbiologia, la genetica ecc. Questo porta la medicina a fare finalmente l'ingresso nel mondo scientifico; ma anche un paio di pericoli, che puntualmente si avverano.

Il primo è quello di cadere in pieno nel modello meccanico: l'essere umano letto e interpretato come una macchina (e poi ridotto a una macchina?). Quando si guasta, bisogna ripararlo. Tagliandi e garanzie. Si dimenticano le dimensioni spirituali, psicologica, sociale. Curiosamente, questa perdita di spessore nella comprensione della complessità dei problemi può accadere sia ai fanatici del Nelson che ai fanatici dell'EBM. Ma allora è un problema di fanatismo...

Il secondo problema è che i provider di prodotti farmaceutici hanno avuto vita facile nel promuovere terapie che, lungi dal possedere dimostrazioni di efficacia reale, venivano commercializzate, e addirittura pagate dallo stato, sulla base esclusivamente di un buon razionale fisiopatologico. La *Salmonella* è all'inizio di una catena causale che, attraverso vari meccanismi cellulari, provoca la diarrea e la disidratazione, e questo ha indotto a trattare la salmonellosi (e chissà quante altre diarreie) con gli antibiotici. La biochimica del muco ha consigliato l'uso esteso dei mucolitici. Sembrerebbe intuitivo il trattamento di tutte le malformazioni anche lievi a livello dei piedi con tutori ortopedici. In ambito non pediatrico poi il campionario degli esempi sarebbe a dir poco sterminato, dai vecchi salassi all'utilizzo di antiaritmici nella prevenzione delle aritmie in corso di infarto ecc. E che dire del grande battage pubblicitario in corso sulle sostanze anti-ossidanti che si oppongono ai radicali liberi, noti scatenatori di eventi infausti? Quanta gente li vorrebbe già in uso? È innegabile che in epoca pre-EBM se ne sono combinate di cotte e di crude... A parte epatoprotettori e ricostituenti vari, ormai lontani nella memoria, tra i primi 10 farmaci più prescritti in Italia; nel 1992 spiccano la calcitonina (primo posto per fatturato), i timo-derivati (3°), i gangliosidi (6°), la carnitina (8°), la citicolina (9°). Un bel campionario di molecole, cui non mancavano i presupposti razionali per avere un'efficacia, peccato che alla prova dei fatti la loro evidenza fosse diventata poco evidente, diremmo invisibile...

L'EBM ha rappresentato un potente richiamo all'obbligo scientifico di basare le scelte su precise prove. Prove che vengono identificate negli studi pubblicati nella letteratura. Un nuovo concetto di efficacia richiede la dimostrazione attraverso una rigorosa conduzione dell'esperimento in ambito clinico. Efficacia significa anzitutto che chi (POPULATION) assume un trattamento (INTERVENTION) ne trae dei benefici (OUTCOME) in misura superiore rispetto a chi non lo assume (COMPARISON). Tale efficacia non è più basata sulle impressioni o sulle speranze, ma si lega alla probabilità (MISURABILITÀ) di guarir-

gione o di miglioramento (OUTCOMES RILEVANTI vs SURROGATI). La fonte delle conoscenze si identifica sempre più con la letteratura scientifica. Lo scopo dell'EBM è di incrementare la probabilità di un miglior esito clinico per un singolo paziente, grazie a una migliore decisione clinica e a metterla in pratica con modalità più efficienti e costo-efficaci.

Secondo i suoi propugnatori (*JAMA* 1992;268:2420-5; *BMJ* 1995;310:1122-6; *J Royal Soc Med* 1995;88:620-4), l'EBM va oltre la tradizionale attenzione del ragionamento basato sulla microbiologia, sulla fisiopatologia, sulla farmacologia; il tradizionale affidarsi all'autorità o all'opinione degli esperti; il tradizionale utilizzo dell'esperienza clinica acriticamente e non sistematicamente valutata.

L'esperienza avvenuta presso l'Università di Messina è illuminante. Il corso di EBM, svolto nella Scuola di Specializzazione in Pediatria 4 anni fa, ha per certi versi rivoluzionato il modo di studiare degli specializzandi affrancandoli, via via, dalla dipendenza dal "qui si fa così". Gli stessi specializzandi, da tempo abituati a valutare criticamente la letteratura, interrogati su che cosa pensassero del conflitto "tra il Nelson e l'EBM" hanno risposto con altre domande: ma il Nelson su cosa basa le proprie affermazioni se non sulla letteratura (altrimenti chi darebbe credito a questo libro di testo)? Lo stesso esperto che almeno in una metà dei casi viene consultato perché l'EBM non fornisce risposte a tutte le domande, su cosa basa le proprie opinioni se non sulla letteratura (altrimenti chi potrebbe dargli credito)? Se un esperto fornisce le risposte, oltre che basandosi sulla propria esperienza, in base alla letteratura scientifica, non è l'EBM il metodo che utilizzerà per valutare quest'ultima e trarne le conclusioni?

Il Nelson, l'esperto e l'EBM (sempre secondo gli specializzandi) non possono essere in conflitto perché il metodo di base è unico. Il Nelson, o libri di testo in cui è maggiormente sviluppata la fisiopatologia, sono insostituibili in quanto capaci di formulare ipotesi diagnostiche e terapeutiche attendibili. L'esperto può essere insostituibile per il trattamento di forme cliniche rare per le quali non sia possibile eseguire degli RCT. L'EBM è insostituibile per decidere se adottare dei trattamenti sulla base di prove di efficacia applicati al paziente per il quale cerco delle risposte (Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: "To whom do the results of this trial apply?" *Lancet* 2005; 365:82-93).

Quanto scritto in questo numero di M&B (pag. 457) da un gruppo di giovani medici, prevalentemente specializzandi, esemplifica, con un argomento tratto da un caso clinico ambulatoriale, il percorso che dovrebbe essere svolto nell'EBM: dal background costituito dal libro di testo e dalla letteratura secondaria alla ricerca di letteratura primaria, mostrando quali sarebbero state le informazioni perdute se ci si fosse limitati al solo libro di testo.

**Roberto Buzzetti, CeVEAS, Modena**  
**Giuseppe Magazzù, UO di Fibrosi Cistica,**  
**Università di Messina**

## LA SORVEGLIANZA DELLA LETTERATURA PER IL PEDIATRA

Poco più di un anno fa, per iniziativa dell'Associazione Culturale Pediatri (ACP), il Centro per la Salute del Bambino (CSB) di Trieste ha avviato un servizio di sorveglianza della letteratura pediatrica, il cui obiettivo principale è quello di fornire al

pediatra di famiglia (PdF) o ospedaliero generalista uno strumento di aggiornamento che identifichi e segnali articoli rilevanti per la sua pratica. Più recentemente anche il Servizio di Epidemiologia dell'IRCCS "Burlo Garofolo" di Trieste ha iniziato a collaborare all'iniziativa. Grazie alla partecipazione entusiasta al progetto di un piccolo gruppo di pediatri di famiglia di Trieste e, per il primo periodo, dei pediatri dell'ospedale di Monfalcone, è stato possibile avviare una sorveglianza sistematica di 9 riviste, 4 di medicina generale (*Lancet*, *British Medical Journal*, *Journal of American Medical Association*, *New England Journal of Medicine*) e 5 pediatriche (*Archives of Diseases in Childhood*, *Paediatrics*, *Journal of Pediatrics*, *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, *Paediatric Infectious Disease Journal*). A ogni pediatra sono stati affidati due indici (di una rivista generale e di una pediatrica) da passare in rassegna settimanalmente o mensilmente. In questo modo vengono identificati, anche attraverso la lettura degli abstracts, una serie di articoli potenzialmente rilevanti. Per ridurre il rischio che qualcosa di importante possa sfuggire abbiamo fatto in modo che ciascuna rivista venisse "sorvegliata" da più di un pediatra, possibilmente con interessi diversi. I lavori selezionati attraverso questa prima fase di screening vengono letti in maniera approfondita, valutati rispetto alla loro qualità metodologica, presentati e discussi nel corso di una riunione mensile. In linea di massima la selezione degli articoli avviene in base alla loro rilevanza culturale, alla loro importanza per la pratica di tutti i giorni e alla loro qualità metodologica. Gli articoli che superano le varie tappe di questo processo di selezione vengono segnalati in una newsletter elettronica bimestrale inviata via e-mail e disponibile su Internet. La newsletter contiene dei brevi riassunti in italiano dei lavori identificati, con il link all'abstract originale e al testo completo, se questo viene reso disponibile gratuitamente dalla rivista. Quando siamo in grado di farlo, cerchiamo di commentare gli articoli sia rispetto alla loro importanza per il lavoro del pediatra sia rispetto alla loro qualità metodologica. Dato che ci siamo posti come obiettivo anche quello di far conoscere maggiormente le revisioni sistematiche, cerchiamo di darvi spazio all'interno della newsletter, sottolineandone gli aspetti metodologici. La parte finale della newsletter è inoltre dedicata alla *Cochrane Library* e in particolare al *Cochrane Database of Systematic Review* (CDSR). In tale sezione riportiamo infatti l'elenco delle revisioni sistematiche nuove o aggiornate di possibile interesse per il pediatra (e sempre con link all'abstract), realizzato a partire dagli aggiornamenti trimestrali del CDSR. I lettori della newsletter possono partecipare attivamente alla sua produzione segnalando articoli ritenuti da loro rilevanti o inviando commenti rispetto a quanto già pubblicato. La newsletter è al momento riservata ai soci dell'ACP (per informazioni si veda il sito [www.acp.it](http://www.acp.it)) e per riceverla è necessario iscriversi al servizio inviando una e-mail al CSB ([csb.trieste@iol.it](mailto:csb.trieste@iol.it)). I numeri arretrati possono comunque essere scaricati sul sito del Centro per la Salute del Bambino ([www.csbonlus.org](http://www.csbonlus.org)) nella sezione Risorse.

All'incirca 500 pediatri in Italia ricevono la newsletter e probabilmente di più la leggono. Una valutazione realizzata su un centinaio di pediatri dell'ACP ha messo in evidenza che l'85% riteneva il servizio rilevante o molto rilevante. Tutti lo hanno ritenuto utile per l'aggiornamento e quasi tutti per la propria attività professionale. Per quanto riguarda la qualità dell'aggiornamento fornita dal servizio, l'82% la riteneva buona o eccellente.

## Editoriali

Ci sembrano dei risultati importanti che ci ripagano della fatica e degli investimenti realizzati per avviare e mantenere in piedi il servizio. Come si può immaginare per il gruppo di PdF di Trieste che vi ha partecipato attivamente, il lavoro di sorveglianza della letteratura, di lettura critica degli articoli e di produzione della newsletter è stato estremamente impegnativo (anche per le responsabilità che comportava), ma si è rivelato un importante momento di aggiornamento, di formazione e di crescita insieme. La newsletter sta inoltre producendo risultati che vanno al di là del semplice aggiornamento del singolo. Alcuni pediatri (ad esempio quelli dell'ospedale di Monfalcone) stanno utilizzando le newsletter prodotte come strumento per modificare le pratiche ambulatoriali e ospedaliere attraverso la lettura in gruppo e la discussione di alcuni temi trattati (specie quelli di maggior interesse pratico). Tre gruppi ACP (Milano, Verona e Vicenza) hanno avviato un breve percorso EBM, che li sta portando a sviluppare competenze di base nella valutazione critica della lettera-

tura. L'obiettivo di questo lavoro è che tali gruppi possano a breve partecipare attivamente alla produzione della newsletter, ad esempio iniziando a rivedere sistematicamente gli indici di 1-2 riviste di quelle attualmente recensite e a realizzare in prima persona identificazione e commento degli studi.

A partire da questo numero di *Medico e Bambino* nella sezione "Digest" verranno presentati alcuni esempi del lavoro di analisi critica che vengono realizzati nella lettura degli articoli e nella produzione della newsletter.

Ci auguriamo che queste esperienze possano diventare un modello per un nuovo modo di utilizzo della letteratura scientifica e di formazione.

**Luca Ronfani, Servizio di Epidemiologia  
dell'IRCCS "Burlo Garofolo" di Trieste  
Michele Gangemi, Pediatra di famiglia,  
Presidente ACP, Verona**

**M&B è on line (free entrance):  
<http://www.medicoebambino.com>**

P