

## MEDICINA BASATA SULL'EVIDENZA (EBM) E PRATICA CLINICA

Le innovazioni seguono quasi invariabilmente un movimento pendolare (proposta, latenza, adozione, critica, reflusso, ritorno e stabilizzazione) prima di affermarsi definitivamente o essere abbandonate. L'EBM non fa eccezione: il suo stato dell'arte può essere collocato tra la terza fase (adozione) e la quarta (critica) a livello di comunità scientifica, e tra la seconda (latenza) e la terza a livello di pratica clinica.

La comunità scientifica si confronta con l'EBM valutandone i limiti di applicazione oltre che di principio, e misurando i possibili benefici della sua diffusione (più con modelli, a dire la verità, che con studi di intervento). La comunità degli operatori tende piuttosto a guardare l'EBM con diffidenza, a identificarla *tout court* con le linee-guida, e ad accomunare queste ultime con DRG, standard, criteri di accreditamento, tutti visti come strumenti di appiattimento della professione e di sottomissione a una normatizzazione che mortificherebbe la pratica clinica e il rapporto con il paziente.

Vi sono fondamentalismi (un noto epidemiologo ebbe a dire qualche anno fa che il medico non deve più pensare, poiché ci sono le linee-guida per questo) e semplificazioni (l'intendere le linee-guida come una pura trasposizione nella pratica delle evidenze scientifiche, trascurando la diversità dei pazienti e dei contesti) che non portano vantaggio all'EBM. Occorre non mitizzare l'EBM, e riconoscerne i limiti e i problemi, sia nella fase di produzione delle evidenze che in quella della sua applicazione al singolo paziente.

I problemi dell'EBM "in fase di produzione" sono sostanzialmente due:

**1. Limiti nella qualità dell'evidenza prodotta.** Questa dipende dalla validità "interna" delle revisioni sistematiche su cui è basata l'EBM, validità a sua volta dipendente da quella dei singoli studi su cui tali revisioni sono basate. In molti casi non si possono trarre conclusioni valide, o per l'intrinseca debolezza degli studi (la somma di studi deboli non dà necessariamente una conclusione forte) o, caso più frequente, per l'eterogeneità di lavori che non si prestano a essere "sommati" a causa di differenze sostanziali nei criteri di reclutamento, negli interventi e nelle variabili di esito. Inoltre vi è la ben nota preferenza con cui sono pubblicati i trial positivi rispetto a quelli negativi, che produce un effetto distorsivo che in alcuni casi è stato valutato pari al 30% (differenza di effetto tra metanalisi fatte considerando tutti i trial o solo quelli pubblicati). Tuttavia la validità degli studi sta migliorando grazie alla diffusione di una corretta metodologia scientifica; si diffonde la pratica di larghi studi policentrici che riescono grazie a un largo reclutamento di pazienti a produrre risultati con intervalli di confidenza molto stretti; le metanalisi ora devono comprendere anche gli studi non pubblicati, se validi.

**2. Limiti di applicazione del gold standard della ricerca, cioè i trial clinici randomizzati (TCR).** Questo accade per motivi tecnici (interventi basati su più farmaci o su interventi complessi; esiti valutabili solo a lungo termine ecc.) o etici (randomizzazione non proponibile) o ancora "politici" (pratiche ormai entrate nell'uso corrente in quanto giudicate intrinsecamente efficaci). A questo si sta ponendo rimedio con approcci diversi, quali studi osservazionali e studi "ecologici", basati cioè sull'eviden-

za indiretta su larghe popolazioni, i quali, pur fornendo una qualità di prova minore, consentono di produrre evidenze di qualità molto superiori a quelle basate sul puro consenso.

Più importanti per i clinici e, cosa fondamentale, non risolvibili se non da essi stessi, sono i problemi in fase di applicazione:

**1. Generalizzabilità (validità esterna) dei risultati.** TCR e revisioni sistematiche producono evidenze relative alle popolazioni di pazienti sulle quali sono stati fatti gli studi. Spesso le popolazioni oggetto di studio sono state "pulite" da casi con caratteristiche (complicanze, fasce di età particolari ecc.) che rischiavano di complicare l'analisi del rapporto tra intervento ed esito, ma non per questo pazienti di questo tipo vengono eliminati dall'ambulatorio o dalla corsia. In altri casi i dati disponibili non si prestano a raggiungere conclusioni su sottogruppi di pazienti per i quali è legittimo pensare che l'esito del trattamento potrebbe essere diverso.

**2. Applicabilità e accettabilità per medico e paziente.** Una volta stabilito che quella evidenza è applicabile, in teoria, a quel paziente, resta da vedere se nel contesto specifico di quel medico, di quel paziente e di quello specifico rapporto medico-paziente, quella evidenza è tecnicamente applicabile e culturalmente accettabile, e se nel contesto dato produce cioè più benefici che rischi.

Si stima che anche per patologie relativamente standard una linea-guida basata sull'evidenza può essere applicata nell'80% dei casi. Questo vuol dire che nel restante 20% caratteristiche del paziente o circostanze di contesto impediscono di poter estendere a quel paziente l'evidenza disponibile.

Questo numero di *Medico e Bambino* propone un aggiornamento monografico sulle bronchioliti - il primo di una serie "basata sulla evidenza" - prodotto con un taglio innovativo: per ciascuno dei punti decisionali vengono proposte le evidenze disponibili e viene fornita una guida per l'azione. Da questo lavoro si possono trarre un paio di esempi utili a chiarire il problema dell'applicabilità dell'EBM alla pratica clinica.

*Esempio n. 1:* non è dimostrata l'utilità del ricovero per pazienti con bronchiolite che non abbiano certe caratteristiche (condizioni di rischio, età inferiore a 3 mesi, frequenza respiratoria superiore a 70 o difficoltà ad alimentarsi) in quanto non c'è nulla di efficace da fare né sul piano diagnostico né su quello terapeutico se non quello che può essere fatto a casa. Questo significa essere ragionevolmente certi che quello che può essere fatto a casa (alimentare, osservare) venga realmente fatto, il che evidentemente non è possibile in alcuni casi.

*Esempio n. 2:* le revisioni sistematiche dimostrano che i broncodilatatori non servono o hanno un'efficacia clinicamente trascurabile; l'adrenalina sembra avere un'efficacia superiore ma in ogni caso limitata. L'attenta analisi dei dati dimostra che il "non effetto" sul complesso dei casi nasconde un effetto su una parte dei bambini, circa il 25%, e che in molti studi i casi più gravi non sono stati considerati, per ragioni etiche e tecniche. Quindi, nei casi più gravi la valutazione della risposta a una dose di broncodilatatori può essere considerata un tempo di prova perfettamente corretto.

Una buona applicazione alla pratica delle evidenze sintetizzate nell'articolo dei colleghi di Roma dovrebbe portare a: meno ricoveri, ricoveri più brevi, meno broncodilatatori (e fra questi un utilizzo maggiore dell'adrenalina) e, in ogni caso, per un

tempo limitato, meno esami eziologici, meno steroidi, più frequenti valutazioni cliniche - mirate, in particolare, alla frequenza respiratoria e alla valutazione della capacità di alimentarsi, maggiore uso della saturimetria (senza mai sostituirla all'esame clinico, di cui è meno sensibile nei casi lievi). Senza peraltro togliere la necessità del ragionamento, tutt'altro. Il lavoro che il medico deve fare è infatti trasformato ma non semplificato, men che meno appiattito e burocratizzato, dalla EBM. Occorre sapere di più (per stabilire se il problema clinico è stato sottoposto al vaglio dell'evidenza), valutare le caratteristiche del paziente, e decidere se queste consentono l'applicazione o l'estensione delle prove di efficacia; infine, stabilire, posto che "in teoria" la cosa da fare sia "evidente", se sia anche la miglior cosa da fare nel caso specifico.

In questa luce il singolo operatore viene valorizzato, in quanto diventa parte di una comunità scientifica e di un sistema che usa più appropriatamente le risorse, e di cui merita essere parte. Se con l'EBM aumenta l'intelligenza del sistema, aumenta la necessità di intelligenza e sensibilità di chi ne diventa braccio operante. I gradi di libertà non diminuiscono affatto. Resta ampio lo spazio per il giudizio del singolo operatore: l'evidenza può non essere seguita, ma il motivo deve essere esplicito e fondato. Aumenta inoltre lo spazio per i gruppi che vogliono impegnarsi nel tradurre le evidenze in linee-guida, ragionando sull'applicabilità o meno delle evidenze nei differenti contesti e gruppi di pazienti, e producendo nuove ipotesi per la ricerca.

L'EBM è una occasione di straordinaria innovazione per il medico pratico, capace di aumentare sia l'interesse della pratica professionale che la sua efficacia e credibilità per il paziente. I problemi e i limiti della sua applicazione alla pratica clinica devono essere riconosciuti e affrontati, per non pregiudicarne il successo.

M&B

### ATOPICI SI NASCE, NON ATOPICI SI DIVENTA

Alcune osservazioni epidemiologiche "mirate" sono state utilizzate per cercare di dare un senso al fenomeno, ormai registrato con sicurezza, dell'aumento della patologia atopica negli ultimi decenni e dell'associazione di questo fenomeno alla ricchezza. Tra queste osservazioni hanno destato attenzione la minore prevalenza di atopìa tra i soggetti sieropositivi per epatite A, la minore prevalenza di atopìa nei soggetti Mantoux positivi, la minore incidenza di atopìa tra i soggetti che hanno superato il morbillo rispetto a quelli che sono stati vaccinati. Questo tipo di osservazioni sembrerebbe suggerire che l'infezione (o forse soltanto l'igiene ambientale e la carica infettiva oro-fecale) protegga nei riguardi dell'atopia, guidando la deriva dei linfociti T in senso TH1 (produzione di IFN- $\gamma$  e di IL-1, immunità IgG-mediata, autoimmunità) anziché in senso TH2 (produzione di IL-4, immunità IgE-mediata, atopìa). Tutti i pediatri attivi negli anni Ottanta ricordano, per converso, la "grande illusione" di prevenire l'atopia riducendo la carica trofoallergenica durante una presunta fase di "plasticità" immunologica: il primo anno di vita. Che questa fase esista, che su questa fase si possa intervenire, è in fondo dimostrato da alcune osservazioni fondamentali: gli effetti del fumo materno e della precoce esposizione all'acaro e sulle IgE e sulla clinica dell'atopia; l'effetto protettivo del latte materno nei riguardi dell'asma in età adulta.

Ma, in realtà, fino a ieri, non si arrivava molto al di là della mera intuizione.

A pagina 325 di questo numero pubblichiamo un "Digest" che riassume un lavoro osservazionale sul bambino dalla nascita ai due anni, lavoro che ci è sembrato offrire risposte a molte domande.

La prima notizia che se ne ricava è che nasciamo tutti con un assetto dei T-linfociti orientato sulla risposta TH2: tutti i feti e tutti i neonati producono poco interferone gamma (che è tossico per la placenta) e poca interleuchina-1; in sostanza, la loro risposta immune è "dolce", non violenta, adatta a tollerare l'ospite (la madre) che a sua volta è immunodepresso per tollerare il feto. Questo è uno dei motivi della debole risposta flogistica del lattante alle infezioni, e anche dell'elevata frequenza di risposta IgE-mediata nel primo anno di vita (nei riguardi della infezione al virus respiratorio sinciziale come al latte vaccino, e a ogni tipo di trofoallergene). Non abbiamo dunque difficoltà a capire come mai il primo anno di vita sia l'anno delle trofoallergie, e come mai la patologia allergica del primo anno di vita sia poco predittiva di atopìa nelle età successive.

La seconda notizia è che questo orientamento TH2 si corregge (in tutti) in senso TH1 e si diversifica già alla fine del primo anno di vita (gli atopici si correggono solo in parte, i non atopici del tutto).

La terza notizia è che atopici e non atopici, alla fine del primo anno di vita, hanno acquisito una tolleranza in bassa zona verso i trofoallergeni, e che invece hanno contemporaneamente accentuato l'ipersensibilità ai pneumoallergeni (già presente alla nascita) con diversa qualità e intensità nei due gruppi di soggetti. Questa osservazione è in accordo con la storia naturale dell'allergia al latte, con la dimostrata inutilità di diete di restrizione nella prevenzione dell'imprinting atopico, con l'importanza, invece, della esposizione ai pneumoallergeni (acaro) e alle infezioni da virus respiratorio sinciziale (risposta IgE) nel rinforzo di questo imprinting.

Non c'è, in questo lavoro, una risposta alla domanda centrale, cosa cioè produca questo imprinting di popolazione. La risposta del buon senso direbbe che l'impronta la danno molte cose, non una sola. Tra queste, la microflora intestinale si candida come fattore potenzialmente molto rilevante (Bjoersten B: Allergy priming early in life, Editoriale, *Lancet*, 353, 167, 1999). Dobbiamo aggiungere che non c'è evidenza che questa deriva dall'orientamento TH1 (risposta anticorpale IgG, orientamento prevalente dell'organismo alla difesa dei batteri, possibile propensione all'autoimmunità) verso l'orientamento TH2 (risposta anticorpale IgE, orientamento prevalente dell'organismo verso l'ipersensibilità ad aero-allergeni, propensione all'atopia), che è certamente un viraggio adattivo alle mutate condizioni ambientali, sia necessariamente un viraggio svantaggioso, e che sia giustificato lo sforzo che ogni tanto qualcuno vuole fare per evitarlo. Noi uomini vogliamo spesso modificare il nostro destino; finché ciascuno lo fa per se stesso, beh, potrebbe essere una comprensibile tentazione; finché lo si fa sul singolo, operando nel senso della "naturalità" (latte materno, non fumo, pochi acari), siamo probabilmente ancora nel giusto; ma pensare di farlo, attivamente e/o intrusivamente, per tutta una popolazione, senza conoscerne bene gli effetti a distanza, è segno di una presunzione pericolosa e forse anche un po' miope.

M&B