

## MeB – Pagine Elettroniche

Volume IX

Febbraio 2006

numero 2

## OCCHIO ALL'EVIDENZA

## Immunoterapia sublinguale vs sottocutanea nelle malattie allergiche respiratorie:

Daniele Radzik

U.O di Pediatria Ospedale San Giacomo Castelfranco Veneto (TV)

Indirizzo per corrispondenza: dradzik@tiscali.it

### La scheda di Khinchi et al.

**Titolo:** *Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study*

**Autori:** Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, André C, Hansen AB, Mallin H-J

**Rivista** (vedi bibliografia): Allergy 2004;59:45-53

**CONSORT** Checklist degli items da includere quando viene riportato uno studio randomizzato

introduzione

| Sezione dell'articolo e argomento | Item | Descrizione                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Commento                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TITOLO e ABSTRACT</b>          | 1    | <i>In quale modo i partecipanti vengono assegnati agli interventi (es: "assegnazione random", "randomizzati").</i> Viene riportato che l'assegnazione pazienti è stata effettuata in modo randomizzato.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Introduzione Background</b>    | 2    | <i>Background scientifico e spiegazione del razionale</i> La SCIT ha dimostrato di essere efficace anche dopo la sua sospensione, può prevenire nuove sensibilizzazioni e ridurre lo sviluppo di asma nei pazienti con rinite allergica, ma può avere effetti collaterali, anche gravi, assenti con la SLIT.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Vi sono però evidenze che i benefici misurabili per qualche anno dopo la fine delle inoculazioni del vaccino vengono persi con il passare del tempo (voci bibliografiche 11, 12 dell'articolo di M. e B. cartaceo) |
| <b>Metodi Partecipanti</b>        | 3    | <i>Criteri di eleggibilità per i partecipanti, ambienti e luoghi dove sono stati raccolti i dati.</i> Criteri di inclusione: pazienti adulti con storia personale di rinocongiuntivite allergica alla betulla da almeno 2 anni, non controllata dai farmaci convenzionali, documentata da una positività allo SPT, al test di provocazione congiuntivale e con presenza di IgE specifiche (RAST classe 2) verso questo allergene. Erano ammessi anche pazienti con asma stagionale lieve indotto dalla betulla. Criteri di esclusione: allergia perenne, rinite o sinusite cronica non allergica, precedente immunoterapia alla betulla negli ultimi 5 anni o in corso verso altri allergeni, gravidanza, terapia con beta-bloccanti o a lungo termine con cortisonici, controindicazioni all'immunoterapia | Non viene descritto il setting, presumibilmente la Clinica Allergologica dell'Università di Copenhagen                                                                                                             |

|                                                      |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                        |
|------------------------------------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>Interventi</b>                                    | 4  | <i>Dettagli precisi degli interventi assegnati a ciascun gruppo e come e quando essi sono stati realmente somministrati</i> Utilizzo di estratti di polline di betulla. I Gruppo: SLIT (n=23): a casa, immunoterapia sublinguale in gocce con una fase di induzione di 30 gg (a giorni alterni), seguita da una fase di mantenimento di 21-23 mesi, con dose finale corretta seconda la tolleranza individuale; II gruppo SCIT (n=24) in clinica, immunoterapia inettiva sc. con una fase di induzione di 12 settimane (iniezioni settimanali), seguita da un mantenimento mensile (durante la stagione pollinica la dose era ridotta del 20-40% nei pazienti sintomatici); III gruppo placebo (n=24). Le 3 modalità sono state somministrate con la tecnica del doppio dummy. Totale periodo di trattamento: 24 mesi. La dose cumulativa ricevuta con la SLIT era 170 volte X a quella della SCIT. |                                                                        |
| <b>Obiettivi</b>                                     | 5  | <i>Obiettivi specifici e ipotesi</i> Confrontare SLIT e SCIT e determinare il grado della loro efficacia vs placebo in pazienti adulti affetti da rino-congiuntivite allergica alle betulle.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                        |
| <b>Eventi</b>                                        | 6  | <i>Misure dell'evento primario e secondario chiaramente definiti e quando possibile, qualsiasi metodo utilizzato per aumentare la qualità delle misurazioni (es: osservazioni multiple, training degli osservatori).</i> Primari: score medio dei sintomi settimanali di rino-congiuntivite (scala da 0 a 3), e dei farmaci per il sollievo [8 mg acrivastina (4 punti), 2 gtt di levocabastina oculare (1 punto), 2 puff di levocabastina spray nasale (1 punto), 1 cpr di prednisolone da 5 mg (6 punti) rilevati durante la I e la II stagione pollinica. Secondari: Qualità della Vita misurata con il questionario SF-36, conta della concentrazione dei pollini di betulla, reazioni avverse                                                                                                                                                                                                  |                                                                        |
| <b>Numerosità campionaria</b>                        | 7  | <i>In quale modo è stata determinata la numerosità campionaria e quando possibile spiegazione di qualsiasi analisi provvisoria.</i> Calcolo basato sulla stima che 2/3 dei pazienti trattati attivamente avrebbero dovuto mostrare un miglioramento in confronto al 10% di quelli del gruppo placebo. 25 pazienti in ciascun gruppo erano richiesti per avere un 5% di rischio di incorrere nell'errore di tipo I e 10% di tipo II.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Gli autori non definiscono il minimo miglioramento clinico rilevante   |
| <b>Generazione della sequenza di randomizzazione</b> | 8  | <i>Metodi utilizzati per generare la sequenza di assegnazione random, incluso i dettagli sulle restrizioni (blocco, stratificazione).</i> Minimizzazione basata sulla gravità della malattia definita durante la stagione di base (per sesso, età e grado di gravità).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Non vengono forniti particolari su come sia stata generata la sequenza |
| <b>Occultamento della lista di randomizzazione</b>   | 9  | <i>Metodi utilizzati per implementare la sequenza di assegnazione random (es: telefono centralizzato, contenitori di numeri come buste chiuse).</i> Nessuna notizia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                        |
| <b>Implementazione della randomizzazione</b>         | 10 | <i>Chi ha generato la sequenza di assegnazione, chi ha arruolato i partecipanti e chi ha assegnato i partecipanti ai loro gruppi.</i> Nessuna notizia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                        |

|                               |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                           |
|-------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mascheramento (cecità)</b> | 11 | <i>Se i partecipanti, coloro che hanno somministrato gli interventi e coloro che hanno valutato gli eventi sono o no mascherati rispetto al gruppo di assegnazione. Quando è importante, come è stato valutato il successo del mascheramento.</i> Tutto il personale che effettuava lo studio e i partecipanti erano 'ciechi' al trattamento assegnato per tutta la durata dello studio (doppio cieco). Il successo del mascheramento (doppio dummy), illustrato nei particolari, è stato verificato con un questionario somministrato al termine dello studio                                                                                                            | Tecnica del doppio dummy                                                                                                  |
| <b>Metodi statistici</b>      | 12 | <i>Metodi statistici utilizzati per confrontare i gruppi per l'/gli eventi/primario/i. Metodi utilizzati per le analisi addizionali, come analisi di sottogruppo e analisi di correzione.</i> Per l'analisi degli eventi primari sono stati utilizzati metodi statistici non parametrici (test di Wilcoxon e test U di Mann-Whitney). I dati demografici dei 3 gruppi sono stati confrontati con il test del Chi-Quadrato o con il test esatto di Fisher                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                           |
| <b>Risultati</b>              | 13 | <i>Flusso dei partecipanti attraverso ciascuno stadio (è fortemente raccomandato un diagramma). Specificatamente, per ciascun gruppo si devono riportare i numeri dei partecipanti che sono stati assegnati in modo random, che hanno ricevuto il trattamento prefissato, che hanno completato il protocollo dello studio e che sono stati analizzati per l'evento primario. Si devono descrivere le deviazioni del protocollo dallo studio come era stato pianificato, insieme alle ragioni.</i> Durante la I stagione sono stati valutati 58/71 pazienti (81.7%); perdite al follow-up: SLIT 22%, SCIT 13%, placebo 21%. Durante la II stagione valutati 48/71 (67.6%). | Non vengono commentati i motivi delle perdite al follow-up, che nella II stagione pollinica sono risultate intollerabili. |
| <b>Reclutamento</b>           | 14 | <i>I dati che definiscono i periodi del reclutamento e del follow-up.</i> Non viene specificato il periodo di partenza e quello finale di trattamento. I pazienti sono stati reclutati nella stagione pollinica 1997, randomizzati nel settembre 1997; terapia dal settembre 1997 al settembre 1999 (1 anno di osservazione + 2 di trattamento). Valutazione durante la I (1998) e durante la II (1999) stagione di trattamento.                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                           |
| <b>Dati di base</b>           | 15 | <i>Dati demografici e caratteristiche cliniche di ciascun gruppo</i> 71 adulti (età media 30 anni, range 20-58 anni, femmine 41%) Nessuna differenza significativa per: sesso [SLIT (maschi 61%), SCIT (maschi 52%), placebo (maschi 63%)], incidenza di sensibilizzazione alle graminacee e acari, frequenza di asma [SLIT (39%), SCIT (29%), placebo (37%)], score basale dei sintomi e dei farmaci.                                                                                                                                                                                                                                                                    | I pazienti del gruppo SLIT presentavano uno score basale dei farmaci più elevato, ma non significativamente.              |
| <b>Numeri analizzati</b>      | 16 | <i>Numero dei partecipanti (denominatore) in ciascun gruppo incluso in ciascuna analisi e se l'analisi è stata condotta secondo il principio 'intention to treat'. Si devono precisare i risultati in numeri assoluti quando possibile (es: 10/20, non 50%).</i> Durante la I stagione pollinica sono stati analizzati 58/71 pazienti.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | E' stata eseguita un'analisi 'per protocollo'                                                                             |

|                                    |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Esiti e stime</b>               | 17 | <i>Per ciascun evento primario e secondario, scrivere un riassunto dei risultati per ciascun gruppo e le stime dell'effetto con la loro precisione (es: IC 95%).</i> Esiti primari: Score mediano settimanale dei sintomi: SLIT -0.36 (IC 95% da -0.86 a -0.18), SCIT -0.75 (IC 95% da -1.31 a -0.02), placebo +0.2 (IC 95% da -0.22 a 1.05). Score mediano settimanale dei farmaci: SLIT +0.29 (IC 95% da -0.82 a 2.57), SCIT 0 (IC 95% da -2.65 a 1.52), placebo + 1.35 (da -0.12 a 4.04). Nessuna differenza significativa fra SLIT e SCIT, entrambe superiori statisticamente al placebo. E' stato utilizzato anche un secondo metodo di valutazione che si basava sul rapporto fra i dati della I stagione e quelli della stagione pretrattamento. Non sono stati inclusi i dati relativi alla II stagione pollinica, perchè i pazienti hanno avuto pochi sintomi e usato pochi farmaci, a causa della scarsità della carica pollinica. Esiti secondari: nessuna differenza statistica fra i 3 gruppi per Qualità della Vita | Diagramma dei risultati confuso e con notevoli incongruenze                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Analisi ancillari</b>           | 18 | <i>Affrontare la molteplicità riportando qualsiasi altra analisi eseguita, incluso analisi di sottogruppo e analisi corrette, indicando quelle pre-specificare e quelle esplorative.</i> Non è stata effettuata un'analisi dei sottogruppi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Effetti avversi</b>             | 19 | <i>Tutti i principali effetti avversi o effetti collaterali in ciascun gruppo di intervento.</i> Gruppo SLIT: prurito o lieve edema in bocca o gola in 13/18 pazienti. Gruppo SCIT: 5 casi di reazione sistemica grado 3 e 1 grado 4 in 21 pazienti. Gruppo placebo: 1 reazione sistemica grado 3.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>DISCUSSIONE Interpretazione</b> | 20 | Interpretazione dei risultati, tenendo in conto le ipotesi di studio, le fonti potenziali di bias o le imprecisione e i pericoli associati con la molteplicità delle analisi e degli esiti                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Non è stato possibile soddisfare la numerosità campionaria calcolata a priori. Le perdite al follow-up durante la I stagione sono pericolosamente vicine (19%) ai limiti di accettabilità, lo superano di gran lunga durante la II stagione. Non eseguita l'analisi secondo 'intention to treat'. Differenze negli esiti primari pur significative, ma clinicamente modeste, specie per la SLIT (nessuna modifica della Qualità della Vita). Numerose incongruenze nel diagramma dei risultati. Non è stata fatta alcuna analisi dei costi nè verifica della compliance al trattamento. Possibile conflitto di interesse (Starallergens) |
| <b>Generalizzabilità</b>           | 21 | Generalizzabilità (validità esterna) dei risultati dello studio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Non è possibile generalizzare questi risultati alla popolazione infantile e ai pazienti con altre allergie agli acari e ad altri pollini e ai pazienti con sintomi allergici ben controllati dai farmaci.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Evidenza generale</b>           | 22 | Interpretazione generale dei risultati nel contesto dell'evidenza corrente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | I 3 studi randomizzati che hanno confrontato l'immunoterapia sublinguale con quella iniettiva presentano un considerevole numero di 'bias' tanto che non è possibile sostenere l'equivalenza fra queste due tecniche di somministrazione.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

introduzione