

MeB – Pagine Elettroniche

Volume X

Aprile 2007

numero 4

OCCHIO ALL'EVIDENZA

Quanto è efficace l'immunoterapia sublinguale (SLIT) nell'ambulatorio del medico generico?

Daniele Radzik

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

Indirizzo per corrispondenza: dradzik@tiscali.it

Sublingual immunotherapy with grass pollen is not effective in symptomatic youngsters in primary care.

Röder E, Berger MY, Hop WCJ, Bernsen R, de Groot H, van Wijk RG. Article in press in *J Allergy Clin Immunol*.

Negli ultimi anni è stato suggerito che l'immunoterapia sublinguale (SLIT) potrebbe essere utilizzata nella rinite e nell'asma su base allergica, con altrettanta efficacia dell'immunoterapia sottocutanea (SCIT) ed anzi preferita a quest'ultima per il maggior profilo di sicurezza, maneggevolezza e facilità d'uso¹, ma le evidenze sul suo ruolo in realtà non sono state ancora ben stabilite²: infatti recenti meta-analisi sulla SLIT hanno mostrato risultati contrastanti, legati anche all'eterogeneità degli allergeni utilizzati, alla diversa durata del trattamento e ai differenti esiti presi in considerazione^{3,4}. Di particolare interesse è apparsa la possibilità che questa metodica venga prescritta direttamente dal medico di famiglia, in prima battuta, perché in questo modo si avrebbe il vantaggio di introdurre tale terapia in una fase precoce della malattia. Finora la maggior parte degli studi sull'immunoterapia sono stati però condotti presso Centri di riferimento universitari e ospedalieri, per cui è difficile applicare i risultati da loro raggiunti direttamente al "territorio". Il setting del trial di Röder et al.⁵ è invece proprio l'ambulatorio del medico di famiglia.

DOMANDA

Qual'è l'efficacia dell'immunoterapia sublinguale (SLIT), eseguita dai medici di famiglia nei loro ambulatori, in bambini con rinocongiuntivite allergica alle graminacee?

I RISULTATI DI QUESTO STUDIO SONO VALIDI ?

L'ASSEGNAZIONE DEI PAZIENTI NEI GRUPPI DI TRATTAMENTO È STATA EFFETTUATA IN MODO RANDOMIZZATO?

Sì, l'assegnazione dei trattamenti è stata effettuata utilizzando una lista di numeri generati in modo "casuale" da un computer, stratificata secondo lo score dei pazienti e il nome del

medico di famiglia che partecipava alla raccolta dei pazienti. Questa tecnica, se ben eseguita, assicura che ciascun partecipante abbia effettivamente le stesse probabilità di essere assegnato al gruppo SLIT o al gruppo placebo; in questo modo le caratteristiche conosciute (età, sesso, gravità della malattia) e non conosciute, che possono influenzare gli esiti finali sono ugualmente distribuite nei due gruppi e qualsiasi differenza riscontrata nei risultati verrà spiegata solo dal diverso trattamento offerto. La lista generata è stata anche mantenuta "occulta" ai partecipanti da un farmacista; questa precauzione (il cosiddetto allocation concealment) è fondamentale per la buona riuscita di uno studio e il non osservarla può portare a sovrastimare i risultati finali anche del 40%⁶. Che il processo di randomizzazione abbia avuto buon esito è confermato dall'osservazione della Tabella 1 dell'articolo originale: i due gruppi sembrano ben "bilanciati" rispetto a tutti i principali fattori prognostici conosciuti (età, score dei sintomi totali, nasali ed oculari, mediana dei livelli di IgE verso i pollini di graminacee, numero di partecipanti con multisensibilizzazioni, numero di partecipanti con sintomi delle basse vie aeree, tranne che per quanto riguarda il sesso (gruppo SLIT, maschi 67%, gruppo placebo, maschi 44%). Gli Autori hanno comunque tenuto conto di questo "sbilanciamento" nell'analisi statistica finale (la variabile sesso è stata considerata una "covariante").

Lo studio di Röder et al.⁵ è stato condotto a Rotterdam (Olanda) da 64 medici di famiglia che hanno arruolato i partecipanti tra i pazienti che seguivano in ambulatorio. In totale sono stati inclusi 204 bambini di età 6-18 anni (media 12 anni, 56% maschi), affetti da rinite allergica alle graminacee (presenza di livelli serici di IgE verso il polline di queste piante > 0.7 kU/Lle storia clinica di rinocongiuntivite), con uno score totale dei sintomi ≥ 5 valutato in maniera retrospettiva nella precedente stagione (maggio-agosto). Un punteggio veniva assegnato a ciascuno di 5 sintomi (starnuti, prurito nasale, rinite, ostruzione nasale e prurito agli occhi), secondo una scala progressiva di gravità da 0 = nessuno, 1 = lieve, 2 = moderato, 3 = grave, massimo complessivo = 15). Rappresentavano criteri di esclusione: uso di steroidi inalatori nei bronchi ≥ 3 mesi nell'anno precedente, immunoterapia nei 3 anni precedenti, sensibilizzazione verso animali domestici presenti nell'ambito familiare (IgE specifiche ≥ 0.7 ku/L), anomalie nasali che richiedevano un intervento chirurgico e controindicazioni all'immunoterapia specifica.

Nei mesi di settembre-ottobre i bambini che presentavano questi criteri sono stati randomizzati a ricevere:

I gruppo: SLIT (n = 108) un estratto acquoso in gocce costituito da una miscela di 5 specie di graminacee (*Lolium perenne*, *Phleum pratense*, *Dactylis glomerata*, *Anthoxanthum odoratum* e *Holcus lanatus*) fornito dalla ditta olandese Artu Biologicals, in soluzione glicerinata.

II gruppo: placebo (n = 96) identico per aspetto, colore e

gusto, ma contenente principio non attivo.

Il trattamento attivo iniziava con una singola goccia al giorno contenente 475 unità biologiche (BU) di allergene e veniva aumentato di 1 goccia al dì fino a raggiungere dopo 20 giorni una dose di mantenimento di 20 gocce giornaliere somministrate X 2 volte alla settimana X 2 anni. Le gocce venivano poste sotto la lingua, tenute in sede per un minimo di 1 minuto, poi degluite.

TUTTI I PAZIENTI SONO STATI ANALIZZATI NEI RISPETTIVI GRUPPI DI RANDOMIZZAZIONE?

L'analisi *Intention To Treat* (ITT) prevede che si tenga conto nell'analisi finale di tutti i pazienti originariamente arruolati nei rispettivi gruppi di trattamento, indipendentemente dall'aver o meno portato a termine lo studio o assunto la terapia⁷. Gli Autori di questo trial hanno adottato una "variante" di questo metodo (quello dell'ultima osservazione documentata): se un partecipante abbandonava lo studio prima del II anno o i dati riportati nel diario del II anno erano incompleti (< 50% dei giorni con concentrazione rilevante di pollini nell'aria, non riempiti), veniva analizzato il primo anno, a patto che questo risultasse sufficientemente completo ($\geq 50\%$ dei giorni con concentrazione rilevante di pollini nell'aria, riempiti). E' stata anche eseguita un'analisi "per protocollo" escludendo i partecipanti con diari incompleti o mancanti nel secondo anno e quelli che erano risultati "non complianti" (intake di medicinali < 80% di quello prescritto).

IL FOLLOW-UP È STATO COMPLETO?

No, gli Autori ci informano che ben il 25% dei pazienti non ha portato a termine il II anno di trattamento. Siamo al di sopra della soglia del 20%, oltre alla quale non si considerano più validi i risultati di uno studio. Questo limite è puramente convenzionale, ma gode di un ampio consenso, perché gli esiti dei trial con una perdita superiore a questa percentuale difficilmente reggono alla prova dello "scenario peggiore", in cui si immagina che i pazienti persi abbiano avuto un destino opposto a quello dei soggetti realmente osservati⁸. L'analisi per *per protocollo* (PP) è stata eseguita solo sul 56% dei soggetti (ben il 44% sono stati esclusi o perché erano non complianti o per incompletezza dei diari durante il II anno di trattamento), quella "Intention To Treat (ITT)" sull'82%.

A ECCEZIONE DELL'INTERVENTO SPERIMENTALE I GRUPPI SONO STATI TRATTATI IN MODO UGUALE?

Score dei sintomi totali (media giornaliera)	3.1	3.4	-0.08 (da -0.66 a 0.50)	0.398	NS
% giorni liberi da sintomi	27.7	24.1		0.398	NS
% giorni liberi dall'uso di farmaci di soccorso	69.3	74.2%		0.674	NS
Valutazione complessiva di efficacia (da 1 a 6) dei partecipanti	3.9	3.8		0.143	NS
Punteggio Qualità della Vita (6-11 anni)	1.7	1.4		0.799	NS
Punteggio					

Sì. Una valutazione accurata di un intervento richiede che tutti i pazienti arruolati nel gruppo attivo e in quello placebo vengano trattati in modo identico, a parte l'intervento in oggetto: Röder et al⁵ hanno utilizzato dei metodi uniformi sia per arruolare i pazienti, sia per eseguire le valutazioni diagnostiche e quelle cliniche (a tutti è stato consegnato un diario dove registrare i sintomi di rinite e di congiuntivite durante la stagione pollinica, dal 1 maggio al 31 agosto). Anche il tipo di farmaci consentiti era stato definito prima dell'inizio della ricerca: tutti i pazienti ricevevano medicinali di sollievo da utilizzare al bisogno (cpr di cetirizina, spray nasale di xylometazolina, gocce di levocabastina; erano comunque permessi anche spray nasale di steroidi inalatori, altri spray nasale ed altre gocce oculari).

I pazienti, i medici e il personale addetto alla sperimentazione, erano ciechi rispetto al trattamento assegnato?

Sì, almeno così sostengono gli autori, che affermano come il trattamento attivo e il placebo non fossero distinguibili fra di loro, anche se non viene riferito alcun particolare in merito; viene detto poi che un assistente ricercatore contattava i partecipanti ogni 6 settimane con visite di controllo nel periodo marzo-ottobre o mediante telefono.

QUALI SONO I RISULTATI?

QUANTO GRANDE È STATO L'EFFETTO DEL TRATTAMENTO?

Non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa fra il gruppo SLIT e quello placebo alla fine di 2 anni di terapia per quanto riguarda: lo score medio totale giornaliero dei sintomi, la percentuale dei giorni liberi da sintomi, la percentuale di giorni in cui non venivano utilizzati medicinali di soccorso, la Qualità della Vita specifica per la malattia e la valutazione generale dell'efficacia del trattamento (Tabella 1)

Tabella 1. Risultati in termini di efficacia relativi all'evento primario e ai principali eventi secondari dopo 2 anni di immunoterapia

SLIT (n=91) Placebo (n = 77) Differenza — (IC 95%) p statistico

Score dei sintomi totali (media giornaliera)

3.1

3.4

-0.08 (da -0.66 a 0.50)

(6-11 anni)

1.7

1.4

0.799

NS

- Corretta per il sesso

QUANTO PRECISA È STATA LA STIMA DELL'EFFETTO DEL TRATTAMENTO?

La precisione di risultati ottenuti può essere valutata esaminando gli Intervalli di Confidenza al 95% intorno al valore stimato. Gli investigatori ci presentano solo quelli relativi all'evento primario, che sembrano abbastanza stretti

I RISULTATI MI SARANNO DI AIUTO NELLA CURA DEI MIEI PAZIENTI?

SONO STATE CONSIDERATE TUTTE LE POSSIBILI CONSEGUENZE CLINICHE DI RILIEVO?

Per la buona riuscita di uno studio è importante specificare gli esiti che sono clinicamente importanti per quella determinata condizione, i parametri che li definiscono ed il modo in cui essi vengono misurati. L'evento che è stato considerato primario dagli autori è stata lo score medio giornaliero totale dei sintomi (starnuti, prurito nasale, rinorrea, ostruzione nasale e prurito agli occhi) registrati in un diario durante il secondo anno di trattamento, nel periodo 1 maggio-31 agosto; quelli secondari da: la percentuale dei giorni liberi da sintomi; la percentuale da giorni in cui non sono stati utilizzati medicinali di "sollevio"; il tipo di medicinali di soccorso utilizzati; la Qualità della Vita legata alla malattia (misurata con i questionari validati PRQLQ e AdolRQLQ); la valutazione soggettiva dei pazienti e dei loro genitori sull'efficacia del trattamento (misurata su di una scala a 6 punti, 1 = molto peggio, 2 = peggio, 3 = non modificata, 4 = meglio, 5 = molto meglio, 6 = nessun disturbo del tutto); gli eventuali effetti avversi (orali, faringei, gastro-intestinali, rinite, congiuntivite, difficoltà respiratoria/tosse); la compliance (valutata pesando i farmaci utilizzati e calcolando l'intake durante il periodo dello studio; i partecipanti venivano considerati complianti se assumevano $\geq 80\%$ dei farmaci prescritti). Tutte queste variabili rappresentano i principali marker per verificare l'avvenuto raggiungimento di un buon controllo sulla malattia.

Gli autori hanno definito che fosse il 30%, la Minima Differenza Clinicamente Importante fra i due gruppi di trattamento riguardo al principale esito e su questa hanno calcolato la numerosità campionaria necessaria (70 pazienti per gruppo).

QUAL È IL BILANCIO RISCHIO-BENEFICIO E COSTO-BENEFICIO DEL TRATTAMENTO SPERIMENTALE?

Gli effetti avversi registrati sono stati lievi e limitati a reazioni in sede oro-faringea (SLIT 39% vs placebo 17%, $p = 0.001$). Ciò nonostante poiché non ci sono stati benefici non è risultato alcun vantaggio dall'utilizzo di questo tipo di trattamento.

QUESTI RISULTATI POSSONO ESSERE APPLICATI ALLA MIA PRATICA CLINICA?

Per rispondere a questa domanda bisogna verificare se i bambini che siamo soliti visitare per questi problemi avrebbero potuto essere arruolati nello studio.

Nonostante gli Autori forniscono solo una valutazione retrospettiva della gravità dei sintomi lamentati dai partecipanti possiamo ritenere che i loro pazienti avessero caratteristiche simili a quelli che vediamo abitualmente nei nostri ambulatori con problemi di rinite allergica.

DISCUSSIONE

Questo studio non ha dimostrato alcuna efficacia clinica della SLIT impiegata in ambulatorio nel ridurre lo score dei sintomi e l'uso di farmaci in bambini con rinocongiuntivite allergica alle graminacee. Dobbiamo però tener presente che le eccessive perdite al follow-up rendono queste conclusioni poco accettabili.

Altre **perplexità** derivano da:

- la Tabella 1 in cui sono riportate le caratteristiche dei partecipanti si basa sulla popolazione ITT e non su quella intera che ha partecipato allo studio;
- il fatto che i pazienti di entrambi i gruppi (SLIT e placebo) siano passati da uno score medio dei sintomi di 8,8-8,9 nella stagione pollinica pre-trattamento a uno score medio di 3,3 alla fine della terapia pone dei dubbi sull'effettiva entità della concentrazione pollinica raggiunta durante questo studio;
- i sintomi lamentati erano molto lievi durante la II stagione di trattamento perchè lo score medio era basso, e pur avendo solo ¼ di giorni complessivi liberi da sintomi i pazienti erano stati costretti ad assumere medicinali "solo" per il 40% dei giorni.

BIBLIOGRAFIA