

# Ti piace vincere facile? Ovvero, del placebo non ne posso più Impariamo a pretendere un confronto adeguato

STEFANO MICELI SOPO

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

*“Se devi valutare il tuo stent medicato in una sperimentazione clinica, come comparatore scegli lo stent nudo più sgangherato possibile. Ad esempio, se esistesse in commercio uno stent fatto di filo di ferro preso dallo sfasciacarrozze, quello farebbe al caso tuo.”*

Tom Jefferson, *Attenti alle bufale*, pag. 21, 2<sup>a</sup> ed. 2006

## GIUSTIFICAZIONE

Qualunque sia la sua motivazione interiore (il bene dell'umanità, il bene proprio, il piacere della scoperta, il denaro, la gloria, il potere, la vendetta), l'attività del ricercatore è benemerita se giunge, e anche solo se tenta di giungere, a un risultato utile per noi tutti con poco danno, sempre per noi tutti. È tanto più benemerita e da incoraggiare quanto più, come accade anche in medicina, la via da percorrere è lunga e irta di ostacoli. Quando la confezione colorata giunge nelle nostre case, sono state superate distanze siderali: le lunghe pensate con discussioni interminabili, i tentativi falliti, la ricerca, a volte umiliante, di denaro per proseguire, i compromessi inevitabili, e poi gli studi di fisiopatologia, quelli sugli animali. E poi la sperimentazione sull'essere umano, bisogna pur dimostrare che l'utilizzo di un nuovo farmaco è meglio che non fare niente. Nella mente di tutti il mezzo migliore per ottenere questa “risposta finale” (*final answer*) è uno studio clinico randomizzato (SCR) verso placebo, in cui il nuovo farmaco viene assegnato a caso a un

## PLACEBO OR NOT PLACEBO?

(*Medico e Bambino* 2006;25:372-376)

### Key words

Evidence Based Medicine, Placebo, Statistical significance

### Summary

Every day we read about the efficacy, both pharmacological and non, of a given treatment. The Evidence Based Medicine has taught us to appreciate the methodologic value of the studies we read, and we have learned it.

However, an aspect which should not be neglected is the clinical relevance of any result. The statistical significance of a result is clearly a fundamental factor in choosing a new treatment. But it is not enough. The difference must be not only statistically significant, but also clinically relevant: the treatment must lead to consistent benefices, perceivable by the doctor and the patient, and visible every day or almost.

The benefices of a new treatment must be evaluated through an adequate confrontation. That is with placebo, if for a given disease there is no accepted treatment. But, if for a given disease a codified and accepted treatment (the “Gold Standard”) exists, the confrontation must be conducted with the codified treatment. The question we have to answer is in fact what are the advantages of the new treatment, if compared to the traditional one? The Author quotes two examples of this problem, related to the use of antileukotriens in asthma and of tacrolimus in atopic dermatitis.

gruppo di pazienti, e una sostanza inattiva (il placebo appunto), indistinguibile dal nuovo farmaco, viene assegnata, sempre a caso, a un altro gruppo di pazienti. Gli SCR verso placebo sono difficili da condurre, difficilissimo convincere un paziente ad accettare di assumere una sostanza ignota da una

scatola anonima, difficilissimo convincerlo ad assumerla regolarmente magari per un lungo tempo, difficilissimo tenere insieme tutti i pazienti fino alla fine dello studio. E poi bisogna pubblicare l'articolo scritto sui risultati dello studio, e affrontare i commenti, a volte cattivi, a volte incomprensibili, dei re-

## Ti piace vincere facile? Ovvero, del placebo non ne posso più

visori, superare la frustrazione di tanti rifiuti, di tante riscritture, di tante giornate perse, magari trascurando di giocare con i propri figli.

Infine, magari, dopo che l'articolo è stato pubblicato con lacrime e sangue, arrivano le lettere dei saputelli che ti fanno le pulci (che comunque vanno assolutamente fatte, ci mancherebbe), e, di nuovo magari, adombrano il conflitto d'interessi, che invece c'hai pure messo di tasca tua.

### Epperò

Se nessuno nega più che anche il placebo abbia un effetto benefico (l'"effetto placebo" appunto), sempre placebo è; per quanto un po' faccia, non può essere considerato l'ultimo confronto, gli SCR verso placebo non possono essere la "final answer". Non, almeno, se per quella malattia, per quella complicità, esiste già una terapia affermata, consolidata, "gold standard" insomma. Se esiste, io di questo confronto voglio sapere. Infatti... "Averla vinta verso un placebo può anche essere relativamente facile, ma se per una qualsivoglia malattia esiste già una terapia considerata gold standard, verso questa devono essere sperimentate nuove forme di trattamento, lo trovo anche più etico". Così dovrete aver letto sul "Gatto nel sacco", la rubrica di CAT (*Critically Appraised Topic*), pubblicata su *Area Pediatrica*, il mensile di formazione permanente della Società Italiana di Pediatria, del marzo scorso<sup>1</sup>. E intorno a questo pensierino della sera, e a sue irrilevanti varianti, verterà questa innocente divagazione che, come d'altronde il suddetto Gatto, correrà sull'abbrivio di "Del placebo non ne posso più", rigorosamente con l'occhio ai bambini. Per affinità elettive ho scelto cose che, più o meno, mi sono familiari, **asma** e **dermatite atopica**. Mi esplicherò, brevemente per ciascuno di essi, su 2 hot topics: lo scopo principale è l'esemplificazione dell'abbrivio di cui sopra ma, al contempo, state pur certi (un po' dovete fidarvi), che sui singoli e minuscoli argomenti, sarò esaustivo. Vale a dire che altri studi validi e robusti, oltre a quelli citati e in merito, in atto (26 aprile 2006) non ve ne sono.

### PRIMO HOT TOPIC: MONTELUKAST E ASMA

Anche se, a ragione probabilmente, è stato definito, ancora recentemente, come l'unica vera novità nella terapia dell'asma da 30 anni a questa parte, io sono ancora indeciso: le ragioni fisiopatogenetiche sembrano esserci tutte, ma gli studi hanno dato risultati a volte sorprendentemente contrastanti.

"Ma è naturale - chiarirà qualcuno - è noto che alcuni individui rispondono e altri no al montelukast". A parte che credo che questo si possa dire per qualsiasi, anche per il telefono, tale ondivaghezza non mi aiuta a decidere se usarlo o no. Per assumere una decisione clinica, devo per forza affidarmi a un effetto medio su un campione (almeno ancora e fino a quando non potremo preventivamente individuare con ragionevole sicurezza colui o colei che risponde bene al montelukast) e avrei maggiore fiducia nella rappresentatività del suddetto campione, se sapessi che è ampio, così da comprendere, verosimilmente, individui che rispondono e altri che non rispondono. E particolarmente avrei fiducia se il campione fosse arruolato in uno studio che volesse valutare l'efficacia del montelukast non da solo (in monoterapia cioè) verso un placebo, ma quale aggiunta a un corticosteroide somministrato per via inalatoria (CSI), fondamentalmente perché questo ne è l'uso ammesso ufficialmente, con una eccezione.

### Indicazioni terapeutiche del montelukast, dal foglietto illustrativo

"... è indicato per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti con asma persistente di lieve/moderata entità che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali gli agonisti  $\beta$ -adrenergici a breve durata d'azione assunti al bisogno forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma"; "... è anche indicato per la profilassi dell'asma laddove la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio". Per la prima indicazione, che mi pare quella di maggiore interesse, due studi abbia-

mo a oggi, due soli, uno ampio e uno piccolo, uno canadese e l'altro statunitense. Cominciamo con quello ampio-canadese, decisamente molto citato, lo studio della celeberrima Estelle Simons<sup>2</sup>.

### Le Estelle non sono tante, figuriamoci milioni di milioni

In effetti di Estelle ne abbiamo una, ma è veramente brava, basta e avanza, e ha, prima quantomeno per l'età pediatrica, pubblicato il tipo di studio, su cui si fonda l'indicazione principe del montelukast, sopra enunciata. Estelle, insieme ai suoi amici, ha arruolato 279 bambini, di età compresa tra i 6 e i 14 anni, con asma persistente non ben controllato dal trattamento con CSI per almeno 6 settimane prima dello studio. Dopo aver misurato una prima volta il FEV1, ha dato loro, random e in doppio cieco, 5 mg di montelukast una volta al giorno in associazione con 200 microgrammi di budesonide due volte al giorno oppure placebo più budesonide. Dopo 4 settimane ha rimisurato il FEV1. Gli Autori avrebbero gradito un miglioramento percentuale del FEV1 di almeno il 4,4% in più nel gruppo attivo rispetto al gruppo placebo per giudicare rilevante clinicamente il guadagno offerto dal montelukast rispetto al placebo quale farmaco in aggiunta al CSI. I risultati ottenuti a proposito di questo, che era l'esito primario, sono riassunti nella *Tabella I*.

Inoltre c'era un buon numero di esiti secondari (PEF misurato a casa, attacchi di asma acuto, uso di  $\beta$ 2-agonisti, valutazione globale del medico e dei genitori, misurazione della qualità di vita, conta degli eosinofili periferici). A proposito di questi ricordiamo, per brevità, solamente che, mediante analisi per protocollo e non *intention to treat* (ITT), è stata rilevata una differenza statisticamente significativa riguardo ai giorni di peggioramento della sintomatologia asmatica (montelukast = 12,2%, placebo = 15%, guadagno montelukast vs placebo = -3,8%,  $p < 0,001$ ) con il risparmio di 1 giorno di peggioramento per i bambini che assumevano il montelukast. Non differivano significativamente la valutazione del numero degli attacchi acuti

### I RISULTATI DELLO STUDIO DI ESTELLE A PROPOSITO DELL'INCREMENTO PERCENTUALE MEDIO DEL FEV1

**Analisi per protocollo** (comprende il 73% dei randomizzati)

Montelukast = 6%	Placebo = 4,1%
Guadagno montelukast vs placebo = 1,9%	p = 0,01

**Analisi intention to treat (ITT)**

Montelukast = 4,6%	Placebo = 3,3%
Guadagno montelukast vs placebo = 1,3%	p = 0,062

*Domanda per il lettore:*

"La differenza rilevata è statisticamente significativa (peraltro solamente con l'analisi per protocollo) ma è inferiore a quella desiderata dagli Autori: per te è ugualmente clinicamente rilevante?"

Tabella I

d'asma, della qualità della vita, e quella globale da parte del medico e dei genitori.

#### Profumo di la Wanda

Ben diverso quanto trovato dagli statunitensi (studio piccolo). Hanno arruolato 36 bambini tra i 6 e i 14 anni, che hanno ricevuto per 24 settimane 5 mg di montelukast o placebo in aggiunta allo steroide. Il montelukast si è dimostrato in grado di aumentare il numero di "rescue-free days" (giorni, cioè, in cui non si rendono necessari l'uso di  $\beta$ 2-agonisti e/o corticosteroidi per via orale, che sono i farmaci "rescue" o "di sollievo", né visite mediche per esacerbazioni asmatiche) da 2 a 6 giorni per settimana, con un guadagno finale e medio, rispetto al placebo, di 3 a settimana ( $p=0,0002$ ). Direi un risultato molto rilevante, acquisito, però, in bambini con asma decisamente severo, non proprio di frequente incontro negli ambulatori pediatrici. Inoltre lo studio è, come si è detto, piccolo e Wanda conclude che "Larger studies are required to confirm our findings", prima di assumerli come utili per modificare la nostra pratica clinica<sup>3</sup>.

#### Le prime conclusioni: quelle sul montelukast

Tutti noi amiamo le conclusioni, desideriamo fortemente che qualcuno le tragga per noi. Io non so perché questo accada, in realtà molto meglio sarebbe

aver esposti bene i risultati degli studi e poi decidere di volta in volta, aggiungendo alle migliori evidenze scientifiche disponibili la nostra esperienza personale e le esigenze del singolo paziente. Ma tant'è, se non dicessi la mia sarei accusato di volermi defilare e io non sono uso ai defilamenti. Pertanto vi dico che per la principale indicazione del montelukast in età pediatrica, tra quelle ufficialmente ammesse, abbiamo uno studio di grandi dimensioni e importanti turbe metodologiche con risultati di scarsa rilevanza clinica e uno studio di piccole dimensioni con risultati decisamente allettanti, ottenuti su bambini con asma di particolare gravità. E direi proprio che i bambini arruolati da Wanda e collaboratori<sup>3</sup> siano da considerare affetti da asma di particolare gravità: essi, nonostante un utilizzo di CSI (e bisogna presumere che lo facessero correttamente) avevano un numero di giorni variabile da 4 a 5 per settimana, con sintomi asmatici tali da rendere necessario l'uso di  $\beta$ 2-agonisti e/o corticosteroidi per via orale, che sono i farmaci "rescue" o "di sollievo", o visite mediche per esacerbazioni asmatiche. Allora io, se mi trovassi davanti a un bambino che, pur assumendo bene e regolarmente un CSI, avesse ancora sintomi asmatici (e per il quale, magari, l'aggiunta di un  $\beta$ 2 long-acting non avesse dato i risultati sperati), un periodo di 4 settimane con montelukast, in aggiunta al CSI, non glielo negherei, in memoria del profumo della Wan-

da. Se dopo questo periodo il punteggio dei sintomi e/o del consumo di farmaci "di sollievo" non fosse migliorato, sospenderei il montelukast e penserei ad altro. Ammetto che di bambini che non rispondono a una terapia ben eseguita con CSI io ne conosco proprio pochi pochi.

Il montelukast è stato anche, in alcuni altri SCR, confrontato direttamente con un CSI, utilizzando entrambi come monoterapia. Questo, bisogna ammetterlo, è un confronto adeguato, ma l'uso del montelukast in monoterapia non è ammesso ufficialmente in Italia: sarebbe un utilizzo "off-label", salvo ove l'asma da sforzo sia la componente predominante. Quasi mai in età pediatrica abbiamo a che fare con questa situazione e in ogni caso gli SCR in questione non hanno arruolato bambini in cui l'asma da sforzo era la componente predominante (quindi non è che siano proprio adatti a sostenere questa indicazione). Almeno per il momento, questo confronto lo trascuriamo per i motivi di cui sopra. Ma non è detto che non ci si torni su.

#### SECONDO HOT TOPIC: INIBITORI TOPICI DELLA CALCIONEURINA E DERMATITE ATOPICA

##### La storiella di Gambadilegno (4 anni e mezzo)

Sin dal primo anno di vita ha sofferto di dermatite atopica (DA), all'inizio lieve. Una prima valutazione in un Centro allergologico pediatrico della sua città ha avuto esito negativo (non sono state evidenziate sensibilizzazioni né con prick test né con atopy patch test). La DA, pur tra alti e bassi, con il tempo è peggiorata o quantomeno è persistita, e Gambadilegno è stato visitato, intorno ai 3 anni, presso un secondo Centro allergologico pediatrico, dove è stato consigliato l'uso di antistaminico e tacrolimus unguento 0,03%. Anche in questa occasione i test allergometrici sono risultati negativi (salvo che una dubbia sensibilizzazione all'*Alternaria*); è stata consigliata una dieta oligoantigenica (dieta di Rezza), insieme alla terapia con antistaminici e tacrolimus unguento 0,03%: questo

## *Ti piace vincere facile? Ovvero, del placebo non ne posso più*

approccio è stato di discreto successo, ma non completamente soddisfacente. Poi è venuta l'estate e Gambadilegno è stato comunque meglio; la dieta di Rezza non era sostenibile a lungo e così è stata effettuata una visita, intorno ai 4 anni, presso un terzo Centro allergologico pediatrico dove, ancora una volta, prick test e atopy patch test per alimenti sono risultati negativi. E la terapia di cui sopra è stata confermata, tutta.

La madre riferisce che in tutti questi anni nessuno le ha mai suggerito l'uso di cortisone per via topica. Tre giorni fa glielo ha suggerito una sua amica, il cui figlio soffre di DA. E le si sono aperti nuovi orizzonti.

### **Qual è il problema?**

Più di un argomento di riflessione offre questa storiella, ma per questa volta la vostra attenzione deve essere diretta in particolare sul fatto che a Gambadilegno non è mai stato consigliato l'uso di un cortisonico topico per la sua dermatite, prima che lo facesse l'amica della madre. Come terapia topica, gli è stato offerto il tacrolimus unguento allo 0,03% che, come il pimecrolimus crema, appartiene alla classe degli inibitori topici della calcineurina. Anche per questi, un bel po' di studi sono stati pubblicati, anche in età pediatrica, in cui il confronto era costituito da un placebo. Invece, di studi verso uno steroide topico ne ritroviamo pubblicati solo due<sup>4,5</sup>, lo stesso primo Autore, Sakari Reitamo. I risultati dei due studi vanno nella stessa direzione; la molecola sperimentata è la stessa, del tutto simili i disegni; nello studio più recente viene aggiunto un utile dettaglio: la valutazione della somministrazione monoquotidiana del tacrolimus unguento verso quella biquotidiana.

### **E quest'ultimo vi riassume**

In esso sono state comparate l'efficacia e la sicurezza del tacrolimus unguento allo 0,03% applicato una o due volte al giorno per 3 settimane. Come confronto è stato adottato l'idrocortisone acetato unguento all'1% (un cortisonico topico di debole potenza), applicato due volte al giorno. I trattamenti venivano effettuati su tutte le parti

del corpo interessate dall'eczema. Sono stati arruolati 624 bambini con DA moderato-severa e l'esito primario fu la valutazione, prima e dopo il trattamento, del guadagno percentuale intragruppo in termini di punteggio mEASI, uno dei metodi per tentare una quantificazione della gravità della DA, tipo lo SCORAD.

Alla fine del trattamento, l'applicazione di tacrolimus unguento allo 0,03%, sia una che due volte al giorno, determinò una riduzione percentuale del mEASI significativamente più grande (66,7% e 76,7%, rispettivamente) che quanto ottenuto con l'idrocortisone acetato all'1% (47,6%) ( $p < 0,001$ ).

### **Macari Sakari**

Deve però ammettere nella sezione "Discussione" e, bisogna dirlo, molto onestamente: "Una debolezza dello studio sta nel fatto che il tacrolimus unguento 0,03% non è stato confrontato con un corticosteroide equipotente. A causa del disegno in doppio cieco dello studio, fu considerato non appropriato utilizzare un trattamento con un corticosteroide più potente, specialmente in così giovani pazienti, a causa dei potenziali effetti avversi. In futuro, studi con un disegno in aperto saranno in grado di valutare una più simile comparazione". Ciò, a parte un mio personalissimo dubbio sulle modalità di applicazione dell'analisi ITT adottate da Sakari e collaboratori, ma è un dubbio minore.

### **A causa dei potenziali effetti avversi**

E già, questo è il motivo principale, penso che sia per questo che a Gambadilegno nessuno ha mai detto di usare un cortisonico topico. Ma è proprio così? Anche adesso che disponiamo di nuove molecole a basso assorbimento sistemico e buona efficacia? È di pochi anni fa lo studio di Friedlander e collaboratori<sup>6</sup> che hanno applicato a 51 bambini di età tra i 3 mesi e i 6 anni con DA moderato-severa fluticasone dipropionato in crema allo 0,05% due volte al giorno, ogni giorno per 3-4 settimane. Il trattamento non fu applicato nell'area del pannolino per i bambini che ne facevano uso, sulle palpebre, nella regione periorale e dove, scrivono gli Au-

tori, il trattamento corticosteroideo era controindicato. Così facendo, non furono osservati effetti avversi cutanei e i livelli medi di cortisolemia furono simili all'inizio e alla fine del trattamento.

Mi sembra un risultato rassicurante, tenendo soprattutto conto che di bambini con DA che necessitano di un trattamento continuativo per 3-4 settimane se ne vedono sinceramente pochi. E se volete leggere qualcosa di più esaustivo sugli effetti avversi dei cortisonici topici, vi invito a fornirvi del documento<sup>7</sup> della Commissione Allergia Alimentare, Anafilassi e Dermatite Atopica della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP).

Non meno tranquillizzante è quanto si evince da un altro documento stilato l'anno scorso dai dermatologi europei<sup>8</sup> che, a pag. 290, prima colonna, in basso, scrivono una rassicurazione e un consiglio degni di essere riportati. La rassicurazione: "Con una malattia ad attività lieve-moderata, una piccola quantità di corticosteroidi topici applicata due-tre volte a settimana (quantità mensili mediamente pari a 15 grammi per i lattanti, 30 grammi per i bambini e fino a 60-90 grammi per gli adolescenti e gli adulti) insieme a un uso libero di emollienti permette generalmente di mantenere uno SCORAD al di sotto di 15 (n.d.r: cioè una dermatite veramente lieve). Tali quantità di corticosteroide topico, anche se appartenente alla classe dei 'potenti', non causano abitualmente effetti avversi locali o sistemici". E il consiglio: "La maniera più efficace di risparmiare steroidi ed evitare gli effetti collaterali a essi correlati non è quella di evitarli durante le riascerbazioni, ma quella di aggiungere un loro uso precoce a una applicazione continua di emollienti".

### **Le "evidenze" D (= Donald)**

Quelle, insomma, basate solo sul parere dell'esperto, non sostenute da lavori scientifici. Quelle, di nuovo insomma, su cui, a detta del mondo, non possiamo fare lo stesso affidamento che facciamo sulle evidenze di grado A. Dal documento degli allergologi statunitensi<sup>9</sup>, capitanati dal grande Donald Leung, ne estraggo tre allo scopo:

## Farmacoriflessioni

- i corticosteroidi potenti fluorinati devono essere evitati sul volto, sulle palpebre, sui genitali, nelle aree intertriginose, e nei bambini piccoli;
- il grado di assorbimento dei cortisonici attraverso la pelle, e quindi il potenziale per effetti avversi sistemici, è direttamente dipendente dalla grandezza della superficie di pelle coinvolta, dall'uso di bendaggi occlusivi, e dalla potenza della preparazione cortisonica;
- il tacrolimus unguento può essere utilizzato con sicurezza sulle aree eczematose del volto e delle palpebre.

Queste, dunque, sono evidenze di grado D, non che non se ne debba tener conto naturalmente, ma bisogna sapere, e ci pensano autorevoli esperti a farcelo sapere del tutto recentemente, che esse non si basano su studi metodologicamente robusti.

### Le seconde conclusioni, quelle sugli inibitori topici della calcineurina

Le tiro, le tiro e senza invece tirare in ballo la raccomandazione per un "black box" che pure il FDA Pediatric Advisory Committee ha emesso per tacrolimus e pimecrolimus topici a proposito del loro impiego nella DA<sup>10</sup>. A me pare che, da quanto disponibile, la terapia di prima scelta della DA si debba fondare senz'altro su un cortisonico topico, magari scegliendolo tra quelli a più basso assorbimento sistemico. Se in un particolare bambino, la DA non rispondesse soddisfacentemente a questa prima scelta o se il mantenimento di un buon stato della pelle richiedesse quantitativi di cortisone topico superiori a quelli ritenuti sicuri<sup>8</sup>, allora consiglieri di provare un inibitore topico della calcineurina, con una preferenza per il tacrolimus unguento che, almeno per il momento, è l'unico che gode di un confronto con un cortisonico topico, pur debole, nell'ambito di uno SCR pediatrico.

Di bambini con queste caratteristiche, ancora una volta, io ne vedo proprio pochi, e comunque dovrebbero avere una età superiore ai 2 anni. Sottanto, come accade per il montelukast usato in monoterapia, cadiamo nell'off-label.

### MESSAGGI CHIAVE

- Le nostre decisioni cliniche devono fondarsi anche su studi clinici ove il confronto del trattamento sperimentale sia stato fatto con il trattamento consolidato per quella malattia o complicanza, se esso è disponibile.
- Dobbiamo guardare oltre la significatività statistica, elemento necessario ma non sufficiente alla rilevanza clinica del risultato.
- L'uso del montelukast quale trattamento aggiuntivo ai CSI non ha dalla sua, perlomeno in età pediatrica, studi clinici sufficientemente convincenti. Una tale scelta quindi può essere fatta in singoli bambini con asma non ben controllato dai soli CSI, non può essere generalizzata, e il suo esito va di volta in volta accuratamente valutato.
- L'uso degli inibitori topici della calcineurina deve essere conforme alle attuali indicazioni internazionali. Una seconda scelta, quindi, nei casi che non possono essere adeguatamente trattati con steroidi topici.

### CONCLUSIONI GENERALI

*Chissà chissà domani  
su che cosa metteremo le mani  
se si potrà contare ancora le onde del mare  
e alzare la testa  
non esser così seria, rimani  
i russi, i russi gli americani  
no lacrime non fermarti fino a domani  
sarà stato forse un tuono  
non mi meraviglio  
è una notte di fuoco  
dove sono le tue mani  
nascerà e non avrà paura nostro figlio  
e chissà come sarà lui domani  
su quali strade camminerà  
cosa avrà nelle sue mani.. le sue mani  
si muoverà e potrà volare  
nuoterà su una stella  
come sei bella  
e se è una femmina si chiamerà futura.*

Lucio Dalla, Futura

### Indirizzo per corrispondenza:

Stefano Miceli Sopo  
e-mail: stefano.micelisopo@poste.it

### Bibliografia

1. Miceli Sopo S. L'immunoterapia specifica per via sublinguale (SLIT) può essere d'aiuto nei bambini con asma persistente mal controllato dalla terapia farmacologica di fondo? Area Pediatrica 2006;3:41-4.
2. Simons FE, Villa JR, Lee BW, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: A randomized, double-blind, crossover study. J Pediatr 2001;138:694-8.
3. Phipatanakul W, Greene C, Downes SJ, et al. Montelukast improves asthma control in asthmatic children maintained on inhaled corticosteroids. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003; 91:49-54.
4. Reitamo S, Van Leent EJ, Ho V, et al. and European/Canadian Tacrolimus Ointment Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2002;109:539-46.
5. Reitamo S, Harper J, Bos JD, et al. and European Tacrolimus Ointment Group. 0.03% Tacrolimus ointment applied once or twice daily is more efficacious than 1% hydrocortisone acetate in children with moderate to severe atopic dermatitis: results of a randomized double-blind controlled trial. Br J Dermatol 2004;150: 554-62.
6. Friedlander SF, Hebert AA, Allen DB and Fluticasone Pediatrics Safety Study Group. Safety of fluticasone propionate cream 0.05% for the treatment of severe and extensive atopic dermatitis in children as young as 3 months. J Am Acad Dermatol 2002;46:387-93.
7. Calvani M, Cardinale F, Martelli A, Muraro A, Pucci N, Savino F. Dermatite atopica e allergia alimentare. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica (RIAP) 2006;2:7-22.
8. Darsow U, Lubbe J, Taieb A, et al. and European Task Force on Atopic Dermatitis. Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Vener 2005;19: 286-95.
9. Leung DYM, Nicklas RA, Li JT, et al. Disease management of atopic dermatitis: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 2004;93 (3 Suppl 2):S1-21.
10. FDA Issues Public Health Advisory Informing Health Care Providers of Safety Concerns Associated with the Use of Two Eczema Drugs, Elidel and Protopic. <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2005/ANS01343.html>.

