

Sui risultati dello studio ETAC: una scelta sul campo

FEDERICO MARCHETTI

Divisione di Pediatria e Neonatologia, Ospedale Civile di Matera

Le domande della madre di Francesca

Francesca è una bambina di 15 mesi che giunge alla nostra osservazione, su consiglio del pediatra di famiglia, per eseguire il prick test. In famiglia, la madre (30 anni) soffre di asma occasionale dall'età di 17 anni, in particolare durante il periodo primaverile, in relazione a una documentata allergia nei confronti delle graminacee. Francesca soffre di dermatite atopica (di grado lieve-moderato) dall'età di tre mesi, con localizzazione sul viso, sul collo e sulle gambe (cute secca e a volte eritematosa). L'eczema è ben controllato dall'applicazione topica di pomate idratanti e cortisoniche e dall'occasionale uso di antistaminici, nei momenti di particolare prurito. È stata allattata al seno per un mese e poi con formula adattata. All'età di 4 mesi è stata introdotta una formula a base di soia, senza evidente miglioramento della dermatite, che ha indotto a riutilizzare la formula contenente le proteine del latte vaccino, senza peggioramento della sintomatologia. Il prick test per i comuni allergeni, inalanti e alimentari, risulta essere negativo. La madre mi chiede se Francesca potrà soffrire di asma e se esiste la possibilità di prevenire questa evenienza.

Avevo da poco letto i risultati dello studio ETAC¹ (*Early Treatment of the Atopic Disease*: trattamento precoce del bambino atopico), che mi aiuta a trovare alcune risposte alla domanda ragionevole della madre di Francesca.

Riassumo brevemente la mia personale (e in parte critica) lettura del testo, che d'altronde si può ritrovare, in versione originale, modificata e aggiornata, su questo numero di *Medico e Bambino*.

La popolazione oggetto dello studio

Durante un periodo di 2 anni sono stati inclusi nello studio 817 bambini di età compresa tra 1 e 2 anni con dermatite atopica e con una familiarità atopica positiva (dermatite atopica, rinite allergica o asma) in un genitore o fratello gemello.

Il disegno dello studio

Si tratta di uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, multicentrico, in cui, per un periodo di 18 mesi, 407 bambini sono stati assegnati al trattamento con cetirizina (0,25 mg/kg due volte al giorno) e 410 al trattamento con placebo (gruppo di controllo). I bambini venivano visti con periodicità, al primo e al terzo mese dopo il reclutamento e successivamente ogni 13 settimane (tre mesi). Al momento del reclutamento, e al 3°, 12°, e 18° mese, i bambini sono stati sottoposti a un prelievo per la determinazione delle IgE totali e specifiche nei confronti di graminacee, acaro della polvere, epitelio di gatto, latte e uovo, oltre che degli eosinofili totali.

I parametri di efficacia valutati

L'obiettivo primario dello studio era quello di ridurre i casi di asma nel gruppo trattato con la cetirizina rispetto a quello trattato con placebo. L'asma è stato definito come: comparsa (durante il periodo dello studio) di 3 episodi di tosse notturna con disturbo del sonno o broncospasmo (wheezing), con intervallo di almeno sette giorni, in un contesto clinico dove le altre cause di asma su base non allergica potevano essere escluse. La comparsa dell'asma veniva "ricavata" dalla valutazione del diario compilato dai genitori, in occasione di ogni visita programmata.

Sono stati valutati, come parametri di efficacia del trattamento, la severità dell'asma, l'uso concomitante di farmaci e il grado di severità dell'eczema, ma non se ne fa menzione nella parte relativa ai risultati dello studio.

I risultati

Degli 817 bambini reclutati, 696 hanno completato lo studio, di cui 397 trattati con placebo e 398 con cetirizina. I due gruppi risultano essere confrontabili per quanto riguarda alcune caratteristiche di base (età, sesso, score clinico di gravità della dermatite atopica, condizioni ambientali di rischio),

anche se è da rilevare la piccola maggiore frequenza, nei bambini randomizzati al trattamento con placebo, di familiarità per asma materno (79 soggetti, 19,9%) e asma materno o paterno (157 soggetti, 39,6%), rispetto al gruppo randomizzato al trattamento con cetirizina (71 soggetti, 17,8%, e 150 soggetti, 37,7% rispettivamente). La differenza è modesta, ma la familiarità, specie materna per asma, è un fattore prognostico importante, e forse sarebbe stata opportuna una correzione statistica.

Rispetto alla misura di efficacia principale per cui è stato condotto lo studio, i risultati evidenziano che, sulla popolazione totale di pazienti randomizzati, non vi è alcuna differenza né nel numero di bambini che hanno sviluppato l'asma tra quelli trattati con placebo (151 su 397, 38%) e quelli trattati con cetirizina (150 su 398, 37,7%), né per il livello totale di IgE, di eosinofili e di sensibilizzazione ad alimenti.

L'analisi per sottogruppi sembra però dimostrare che, nei bambini con livelli di IgE specifiche indicative di sensibilizzazione nei confronti delle graminacee e dell'acaro della polvere (o entrambi) al momento dell'arruolamento, il trattamento con cetirizina rispetto al placebo riduce significativamente l'incidenza dell'asma.

Dalla *Tabella* (pagina seguente) si ricava che nei bambini già sensibilizzati nei confronti delle graminacee si è ottenuta una riduzione dell'incidenza di asma dal 58,8% al 27,8% (con una riduzione assoluta del rischio del 31%), in quelli sensibilizzati all'acaro della polvere dal 51,5% al 28,6% (con una riduzione assoluta del 22,9%) e infine in quelli sensibilizzati alle graminacee + acaro della polvere dal 53,7% al 34,2% (con una riduzione assoluta del 19,5%).

Nel primo gruppo è necessario trattare 3 bambini per ottenere un successo in più; nel secondo è necessario trattarne 4 e nel terzo 5. Nello studio non viene fatta menzione del numero e della gravità degli episodi di asma che si sono verificati durante il periodo di studio.

PRINCIPALI RISULTATI DELLO STUDIO ETAC

	Placebo (n/tot %)	Cetirizina (n/tot %)	RR° (IC 95%)	RAR %*	NNT**
Popolazione totale	151/397 (38)	150/398 (37,7)	1,0 (0,8-1,2)		
Sottogruppi con elevati livelli di IgE all'arruolamento					
IgE per graminacee	20/34 (58,8)	10/36 (27,8)	0,5 (0,3-0,9)	-31,0	3
IgE per acaro	35/68 (51,5)	16/56 (28,6)	0,6 (0,3-0,9)	-22,9	4
IgE per acaro e graminacee	44/82 (53,7)	26/76 (34,2)	0,6 (0,4-0,9)	-19,5	5

° Rischio relativo per l'insorgenza di asma

*RAR = Riduzione Assoluta del Rischio: differenza aritmetica tra la frequenza degli esiti sfavorevoli osservata nel gruppo che ha eseguito un trattamento sperimentale e quella che ha eseguito un trattamento di riferimento. Il segno meno risultante indica un beneficio².

**NNT = Numero di pazienti necessario da trattare (*Number Needed to Treat*). È un modo recente per valutare in modo immediato e semplice la dimensione di efficacia di un trattamento. Indica il numero di pazienti che bisogna trattare per ottenere un successo in più in confronto a quanto ottenuto con un trattamento di riferimento².

Alla madre di Francesca ho cercato di esporre il rischio maggiore, rispetto alla popolazione generale, che la figlia ha di sviluppare la patologia asmatica. Questo per la familiarità materna positiva per asma (intesa come broncoreattività). La possibile futura sensibilizzazione nei confronti delle graminacee potrebbe svolgere un ruolo scatenante. In ogni caso, questa maggiore probabilità di sviluppare l'asma risulta essere relativamente bassa (30-40%), con un'insorgenza non definibile nel tempo (possibile, come nel caso della madre, anche in età adolescenziale o adulta) e con una gravità (e durata) molto variabile, influenzata da diverse concause. Ho inoltre evidenziato (ma questo era già a conoscenza della signora) che gli eventuali futuri episodi di asma potranno essere trattati e, se necessario, anche prevenuti con i presidi farmacologici a nostra disposizione, sulla base della frequenza e gravità della patologia.

Detto questo, alla luce dei risultati dello studio, vista la negatività al prick test per le graminacee e agli acari della polvere, ho risposto alla domanda specifica sulla prevenzione, che al momento, nel caso specifico di Francesca, non è stata dimostrata l'efficacia di alcun trattamento farmacologico e che bisognerà attendere gli eventi.

Mi sono chiesto cosa avrei detto (e fatto) nel caso in cui Francesca fosse risultata positiva al prick test per le graminacee (o se tra 1-2 anni lo diventerà). Non avrei consigliato di iniziare la terapia giornaliera con cetirizina per i seguenti motivi:

□ l'asma è una patologia che può essere

curata con i farmaci a nostra disposizione, con schemi di gestione che, nella stragrande maggioranza dei casi, risultano essere meno aggressivi rispetto a un trattamento continuativo di 18 mesi;

□ nei bambini con eczema e familiarità di uno dei genitori per asma bronchiale e con sensibilizzazione nei confronti delle graminacee o acari della polvere, la profilassi farmacologica con cetirizina non garantisce un'efficacia nel prevenire la patologia asmatica del 100%, ma occorre trattare (in caso di sensibilizzazione per le graminacee) 3 bambini per prevenirne uno;

□ i risultati dello studio non descrivono "la gravità" delle manifestazioni asmatiche che si sono verificate durante i 18 mesi di trattamento. In altre parole, è possibile che quello che si va a prevenire (nel sottogruppo dei bambini descritto) siano manifestazioni cliniche di broncospasmo o tosse notturna (secondo la definizione di asma prevista) di modesta entità, che in molti casi richiedono, per la loro cura, una breve terapia sintomatica con broncodilatatori per via inalatoria;

□ non sappiamo, e questo è il punto cruciale, se il trattamento continuativo con cetirizina sia in grado di modificare la storia naturale della patologia asmatica e, per rispondere a questa domanda fondamentale, occorrerà una verifica, protratta nel tempo, per sapere cosa succederà ai bambini trattati con placebo e a quelli trattati con cetirizina (completezza del follow-up). È possibile che, alla resa dei conti, anche nel piccolo sottogruppo di bambini che oggi mostra di aver beneficiato del trattamento, non si dimostri un positivo effetto "pre-

ventivo" duraturo nel tempo. In altre parole, l'eventuale efficacia preventiva può funzionare (così come succede per molti interventi di profilassi, farmacologica e non) fino a quando viene eseguita, e la decisione se intraprenderla deve essere attentamente vagliata sulla base di semplici parametri clinici che tengono in considerazione: la gravità e la curabilità della patologia, la sua storia naturale, la stima puntuale del beneficio eventuale della terapia preventiva disponibile, il rapporto tra il rischio/beneficio/costo del trattamento.

L'emotività e la ragione

La speranza di sconfiggere la sofferenza, l'invalidità, hanno accompagnato e accompagneranno sempre l'uomo, che non si è mai rassegnato alle conseguenze della malattia.

La moderna ricerca clinico-epidemiologica ha messo a punto disegni e metodologie di indagine che permettono a questa speranza così vitale di raggiungere il più possibile i suoi scopi con razionalità. Questi strumenti non risolvono tutti i problemi, e il punto critico, per una loro "corretta" trasferibilità alla pratica, riguarda non solo l'adeguata interpretazione e applicabilità dei risultati da parte dei medici, ma anche la loro possibile estensibilità al di là della medicina, attraverso una sorta di decalogo di informazioni di cui i pazienti dovrebbero essere fruitori non passivi³.

Una strada difficile, di fronte alla quale le domande della madre di Francesca impongono riflessione, conoscenza e soprattutto molti dubbi, che rendono quanto mai attuale la famosa frase di Cochrane: «Ogni trattamento medico va considerato inefficace fino a prova contraria».

Bibliografia

1. ETAC Study Group: Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial: first results of ETAC. *Pediatr Allergy Immunol* 9, 116-24, 1998.
2. Mastroiacovo P, Bonati M: Dizionario per la valutazione critica degli articoli scientifici che trattano di diagnosi e terapia. *Prospettive in Pediatria* 28, 173-84, 1998.
3. Morosini PL: Valutazione dell'efficacia degli interventi sanitari. *Salute e Territorio* 108/109, 130-7, 1998.

